



## Paracetamol pediátrico incorporado a filme polimérico: uma nova formulação

Ítalo Mykaell da Silva Benjamim<sup>1</sup>; Ana Paula Leite Nascimento<sup>1</sup>; Dárcio Luiz de Sousa Júnior<sup>1</sup>; Maria Fernanda Rodrigues Duarte<sup>1</sup>; Fernando Gomes Figueredo<sup>1\*</sup>, Alice Rodrigues de Oliveira Araruna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Docentes da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte. Av. Tenente Raimundo Rocha, 515, Cidade Universitária, Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil. \*fgfigueredo@gmail.com

Recebido em: 17/08/2022

Aceito em: 03/12/2022

Publicado em: 30/12/2022

DOI: <https://doi.org/10.29327/269504.4.2-5>

### RESUMO

A via oral de administração de medicamentos é a mais aceitável e conveniente quando comparada com outras vias. Contudo, pacientes pediátricos podem apresentar limitações para deglutir formulações sólidas, isso leva a prática comum e imprecisa de modificação de doses. Assim, objetivado superar os problemas relacionados às formas farmacêuticas convencionais, foi desenvolvido experimentalmente, filmes orodispersíveis (FOD) e incorporado a estes, o paracetamol com concentração pediátrica de 160 mg. Para formação do FOD, foram aplicados como insumos: o Polietilenoglicol, um polímero plastificante e responsável por incorporar o fármaco; a Carboximetilcelulose, polímero que deu propriedades mecânicas ao filme; o Sorbitol, edulcorante destinado a mascarar o sabor adstringente; Benzoato de sódio como conservante e água destilada como solvente. Para doseamento do ativo no FOD, foi validada uma metodologia que assegurasse a veracidade dos resultados analíticos obtidos através da espectrofotometria de Ultravioleta-Visível e sua concentração foi calculada usando a equação da reta. O FOD desenvolvido apresentou uma forma adequada e diferenciada, podendo aumentar a velocidade de desintegração e dissolução para ação local ou absorção sistêmica. A versatilidade dos FOD's confirma seu alto valor como plataforma tecnológica adequada para extensão e ajuste de diferentes rotas de administração de medicamentos.

**Palavras-chave:** Filme orodispersível. Pediátrico. Polímero. Paracetamol.

## Pediatric paracetamol incorporated into polymeric film: a new formulation

### ABSTRACT

The oral route of medication administration is the most acceptable and convenient when compared to other routes. However, pediatric patients may have limitations in swallowing solid formulations, this leads to the common and imprecise practice of dose modification. Thus, to overcome the problems related to conventional pharmaceutical forms, orodispersible films (FOD) were developed experimentally and incorporated into them, paracetamol with a pediatric concentration of 160 mg. For the formation of FOD, the following were applied as inputs: Polyethylene glycol, a plasticizer polymer and responsible for incorporating the drug; Carboxymethylcellulose, polymer which gave mechanical properties to the film; Sorbitol, a sweetener intended to mask the astringent taste; sodium benzoate as a preservative and distilled water as solvent. For the assay of the active in the FOD, a methodology was validated to assure the veracity of the analytical results obtained through the Ultraviolet-Visible spectrophotometry and its

concentration was calculated using the equation of the line. The developed FOD presented an appropriate and differentiated form, being able to increase the speed of disintegration and dissolution for local action or systemic absorption. The versatility of FODs confirms its high value as a suitable technological platform for the extension and adjustment of different drug administration routes.

**Keywords:** Orodispersible film. Pediatric. Polymer. Paracetamol.

## INTRODUÇÃO

Os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) são os mais vendidos no mundo. Apresentam efeitos analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios. Assim, frequentemente são indicados para alívio de dores, febre e inflamação. A maioria dos medicamentos pertencentes a essa classe podem ser comercializados sem a necessidade de apresentar prescrição médica (MARTÍNEZ et al., 2017; GODOY et al., 2016).

Um dos AINE's mais utilizados é o paracetamol (PCT), que está disponível como uma única formulação ou em combinação com outras substâncias. Atualmente, é primeira linha de escolha para o tratamento de dor e febre, principalmente na gravidez ou na infância, devido ser considerado um medicamento relativamente seguro e eficaz em doses terapêuticas (BLECHARZ-KLIN et al., 2017; FUKUSHIMA et al., 2017; PHILIPPOT et al., 2017; TSAGANOS et al., 2017).

O PCT difunde-se facilmente através da barreira hematoencefálica no sistema nervoso central, seu mecanismo de ação é baseado na mobilização das ciclooxigenases, inibindo a ação da isoenzima COX-3, a síntese de prostaglandinas e, mais recentemente, nas vias serotoninérgicas. Apresenta também uma vantagem terapêutica em relação a outros AINE's, pois não possui efeito vasoconstritor periférico (CHIUMELLO et al., 2017; EL-MASHAD et al., 2017).

A N-acetil-*p*-benzoquinona-imina (NAPBQI) é o metabólito intermediário tóxico do PCT que se acumula no fígado após a sobredosagem quando as reservas de glutathione são esgotadas. A hepatotoxicidade do PCT é a causa mais comum da insuficiência hepática aguda. Após o metabolismo de primeira passagem, o metabólito NAPBQI, em excesso, provoca lesões maciças nas células do fígado. Em contrapartida, o paracetamol ainda é percebido como tendo melhor segurança renal e respiratória, bem como uma melhor tolerabilidade (KANABAR et al., 2017; WONG et al., 2017; MOORE et al., 2017).

Este fármaco deve ser administrado tendo em conta o peso corporal e idade do paciente e a situação clínica para que é pretendido. A dose única recomendada é 10-15 mg de paracetamol por kg de peso corporal e a dose diária total é 50 mg/kg de peso corporal. Contudo a dose máxima diária recomendada em uma criança de até 12 anos é de 2000 mg (MIAN et al., 2017; YUE et al., 2017).

Porém, muitos pacientes pediátricos e geriátricos possuem dificuldade em deglutir comprimidos e cápsulas de gelatina dura e não adotam a posologia correta do medicamento prescrito. Desde a introdução do Regulamento Pediátrico da União Europeia em 2007, o desafio de fornecer medicamentos para pediatria se tornou bem mais reconhecido e há um crescente interesse nessa área em particular (PEDIATRIC REGULATION, 2007; SEAGER, 1998).

Os erros de dose são comuns na farmacoterapia pediátrica e apesar do uso generalizado e a comum sobredosagem, também há casos de subdosagem que ocorrem significativamente em crianças prescritas com paracetamol. A falta de formulações adequadas e dificuldades de deglutição, embora em crianças isso se deva a uma fisiologia imatura, explica a subdosagem (MILANI et al., 2017; TONG et al., 2017; WAHLICH et al., 2013).

Pensando nisso, os polímeros mucoadesivos representam uma estratégia comum para aumentar a adesão desses pacientes ao tratamento, aumentar o tempo de contato da formulação no local de aplicação e melhorar a absorção de drogas. Entre as diferentes formas de dosagem mucoadesivas, os filmes bucais são particularmente abordados para a população pediátrica, uma vez que são finos, adaptáveis à superfície mucosa e capazes de oferecer uma dose exata e flexível (ABRUZZO et al., 2017; OBEROI et al., 2016; SOSNIK et al., 2014).

O termo oficial para esses filmes é definido pela Agência Europeia de Medicamentos como filme orodispersível (FOD) e estão cada vez mais populares, por serem considerados como uma forma de dosagem única pelo FDA (Food and Drug Administration). Um filme ideal deve ter propriedades como sabor agradável, alta estabilidade, facilidade de manuseio e administração, sem necessidade de água para aplicação (PATIL; SHRIVASTAVA, 2014; HOFFMANN et al., 2011).

Esses revestimentos de filmes poliméricos formados por polímeros hidrofílicos são amplamente utilizados para liberação bucal ou controlada de drogas. É uma

alternativa usada principalmente para reduzir a frequência diária de dosagem, aumentando a segurança quanto ao risco de toxicidade da droga e resultando em melhor adesão ao tratamento (TEJADA et al., 2017; JARRAY et al., 2016).

A administração consiste em colocar o filme na língua do paciente ou em qualquer tecido mucoso oral, que seja úmido pela saliva, dessa forma o polímero rapidamente se hidrata e adere ao local de aplicação. Em seguida, ele se desintegra em questão de segundos e se dissolve para liberar o medicamento para a absorção bucal. Hoje, os filmes orais de dissolução rápida são uma tecnologia bem comprovada e aceita mundialmente para o fornecimento sistêmico de ingredientes farmacêuticos ativos (JOSHUA et al., 2016; PATIL; SHRIVASTAVA, 2014).

As vantagens associadas a esse sistema de liberação tornam a via perioral uma atraente rota, em vista que o fármaco é distribuído diretamente na corrente sanguínea, exercendo efeito sistêmico. Desse modo, filmes bucais podem melhorar a conformidade dos pacientes, em comparação com outras formulações (ABRUZZO et al., 2017; DESSAI; SAWANT, 2017; WULFF; LEOPOLD, 2016).

A tecnologia FOD desperta interesse de estudo e desenvolvimento nessa área em particular, pois suas diversas vantagens atraem a indústria farmacêutica, que reconhece o seu potencial para desenvolvimento de medicamentos. Contudo, essa formulação é dificilmente descrita e investigada na literatura. Assim, devido à falta de metodologia padrão para preparação e análise para caracterização e especificação da qualidade, a existência desses produtos no mercado é limitada (HOFFMANN et al., 2011; PATEL et al., 2010).

Dessa forma, o objetivo deste estudo, foi desenvolver filmes poliméricos hidrogelatinosos de administração perioral e incorporado a ele o Paracetamol em concentração pediátrica. Além disso, validou-se um método analítico para doseamento do paracetamol na nova formulação, assegurando a veracidade dos resultados analíticos obtidos.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### ***Validação da metodologia analítica para doseamento do insumo farmacêutico paracetamol***

Seleção do comprimento de onda para o paracetamol por espectrofotometria UV-Vis

Foi utilizado como parâmetro o valor de comprimento de onda disponibilizado e padronizado pela Farmacopeia Brasileira para doseamento de soluções aquosas de paracetamol (BRASIL, 2010).

### **Curva analítica**

Para a construção da curva analítica preparou-se uma solução aquosa de 200 µg/mL de paracetamol, retirou-se diferentes alíquotas desta solução para serem transferidas para balões volumétricos de 50 mL e o volume completado com água destilada, a fim de obter soluções com concentração na faixa de 4 -14 µg/mL. Todas as amostras foram analisadas por espectrofotômetro UV-visível (Spectronic GENESYS 10) em triplicata, no comprimento de onda de máxima absorção. A curva analítica e equação de regressão linear foram obtidas pela média da absorbância *versus* a concentração do paracetamol.

### **Linearidade**

Obteve-se a linearidade a partir do coeficiente de correlação (r) obtido a partir da curva analítica. De acordo com as resoluções da Anvisa nº 899/03 e nº 166/17, o método é considerado linear quando apresenta  $r \geq 0,99$ .

### **Precisão**

A precisão é dividida em intra-dia, inter-dia e reprodutibilidade que foram observadas a partir da análise do coeficiente de variação, obtido em cinco níveis de diferentes concentrações do PCT, sendo 2 abaixo, 1 intermediário e 2 acima do meio da curva padrão. Todas as análises foram realizadas em triplicata. A precisão intra-dia foi realizada em um pequeno intervalo de tempo, a inter-dia em um intervalo de dois dias e a reprodutibilidade com diferentes operadores. Os resultados obtidos foram submetidos a ANOVA (nível de significância adotado  $p < 0,05$ ).

### **Limite de Quantificação**

O limite de quantificação foi determinado pelo cálculo que se baseia no DP da resposta e na inclinação da curva analítica estabelecidas conforme a equação 1 (ICH, 2005; ANVISA, 2017):

$$LQ = \frac{DPa \times 10}{IC} \text{ Eq.1}$$

Onde: DPa = desvio padrão do intercepto da curva analítica; IC = inclinação da curva analítica.

### **Exatidão**

Para a exatidão utilizou-se cinco níveis de concentrações presentes na curva padrão, cujos resultados deste estudo foram aplicados na equação a seguir:

$$\text{Exatidão} = \left[ \frac{\text{Concentração média experimental}}{\text{concentração teórica}} \right] \times 100 \text{ Eq.2}$$

De acordo com os órgãos regulatórios, o método é considerado exato quando se obtém resultados entre 80 e 120%.

### **Robustez**

A robustez do método proposto foi avaliada pela variação do pH da solução e alteração no comprimento de onda. Foram analisadas cinco concentrações diferentes em triplicata e a robustez foi observada pela análise dos coeficientes de variação entre as médias obtidas, e confirmadas pelo *teste t* (nível de significância adotado  $p < 0,05$ ).

### **Análise estatística**

Todos os resultados obtidos da linearidade, precisão e recuperação foram submetidos a análise do Desvio Padrão Relativo (DPR) e análise de variância de um fator (ANOVA). Os resultados da robustez foram submetidos ao teste *t student* ( $p < 0,05$ ) com auxílio do software GraphPad Prism 5.01.

### ***Padronização e obtenção dos filmes hidrogelatinosos para liberação bucal do paracetamol***

Para o preparo das dispersões coloidais, duas formulações foram testadas para selecionar a concentração mais adequada de cada componente nas dispersões coloidais (Tabela 1).

**Tabela 1** - Proporção dos componentes utilizados no preparo das formulações testadas.

<b>Matéria-Prima</b>	<b>Formulação</b>	
	<b>A</b>	<b>B</b>
Carboximetilcelulose	10,00%	10,00%
Benzoato de sódio	0,10%	0,10%
Polietilenoglicol	49,00%	49,00%
Sorbitol	0,60%	-
Água Purificada	q.s.*	q.s.

\*q.s. = quantidade suficiente

As dispersões (géis) foram preparadas pesando-se os componentes em balança analítica (GEHAKA AG200) e posteriormente homogeneizados em gral de porcelana. A mistura foi hidratada lentamente, evitando a incorporação de bolhas de ar e formação de grumos do polímero, até completa dispersão dos componentes. Para eliminação de possíveis bolhas de ar remanescentes, o gel formado obtido foi mantido em banho ultrassônico (Banho de Limpeza Ultrassom - Q335D), em temperatura de 30 °C durante 40 minutos.

2,0 g de cada gel preparado foi estendido sobre placas de vidro (2 x 3 cm) e a espessura dos filmes foi controlada para manter em 1 mm mais alta que a placa de vidro. Após a extensão, os filmes foram armazenados em locais de baixa umidade relativa, ao abrigo da luz e à temperatura ambiente, até peso constante. Uma vez completamente secos, os filmes foram removidos das placas de vidro e estocados em recipientes hermeticamente fechados.

### **Incorporação do fármaco**

Após selecionado a formulação mais adequada, o filme polimérico foi preparado com a incorporação do paracetamol (160 mg), sendo este dissolvido previamente no polietilenoglicol sob aquecimento (80 °C).

### **Doseamento do fármaco**

Para quantificação do ativo, o filme contendo o paracetamol foi dissolvido em água. Esta solução foi filtrada em papel filtro e analisada via espectrofotometria UV (no comprimento de onda determinado na validação analítica). A concentração foi calculada usando a equação da reta obtida na curva analítica.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### ***Validação do método analítico***

Para caracterizar de forma adequada o medicamento em estudo, tornou-se fundamental implementar uma metodologia analítica que apresentasse os parâmetros adequados à análise como: especificidade, linearidade, precisão, sensibilidade, limite de quantificação e exatidão; o que foi feito de acordo com as exigências da Farmacopeia Brasileira de 2010.

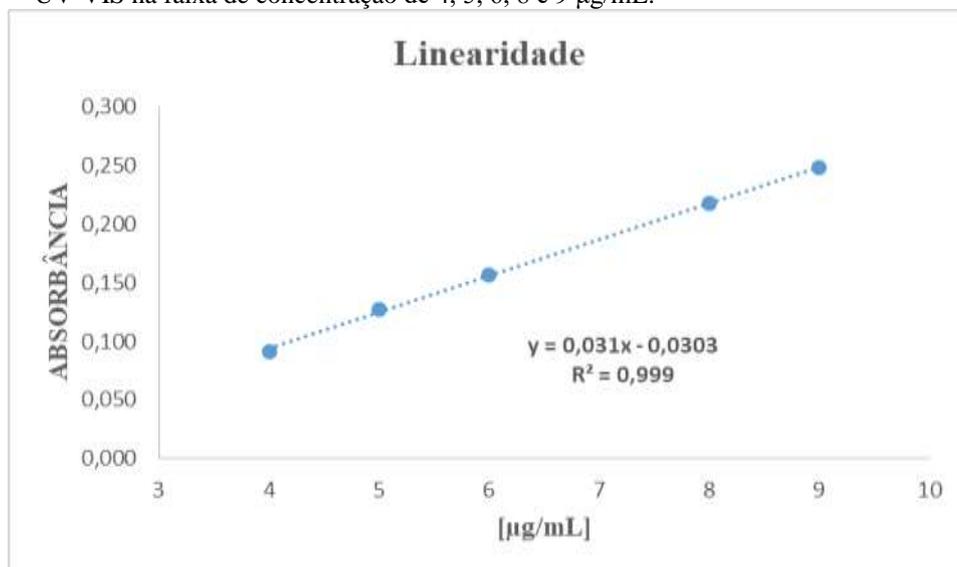
Sendo assim, obteve-se soluções com concentração na faixa de 4-14 µg/mL e, por meio de testes, selecionou-se 5 concentrações (4; 5; 6; 8 e 9 µg/mL) para serem analisadas por espectrofotometria de Ultravioleta-Visível, que segundo Corrêa (2018) é uma técnica rápida que envolve instrumentação simples, rápida e de baixo custo.

A curva analítica obtida correspondeu à relação gráfica entre os valores de absorbância (y) e os valores de concentração (x) do analito em cada amostra, posto que a construção de uma curva analítica é a forma de se verificar a linearidade do método e fazer a conversão dos valores de absorbância em concentração (Resolução nº 166, de 24 de julho de 2017, ANVISA).

A linearidade, por sua vez, mediu a capacidade do método em apresentar resultados que sejam linearmente proporcionais à concentração do analito na amostra, em uma dada faixa (Resolução nº 166, de 24 de julho de 2017, ANVISA). Ela pode ser observada pelo gráfico dos resultados (y) dos ensaios em função da concentração do

analito (x), sendo ainda calculada pela equação da reta ( $y = 0,031x + 0,0303$ ) para obter assim o coeficiente de correlação, que nesse caso foi igual a 0,999; conforme a Figura 1.

**Figura 1** - Curva analítica do método para quantificação do paracetamol em água por espectrofotometria UV-VIS na faixa de concentração de 4, 5, 6, 8 e 9  $\mu\text{g/mL}$ .



Isso indica que a linearidade do método está dentro dos limites de concentrações estudadas, além de estar de acordo com critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação ( $r = 0,99$ ) descrito no Guia para validação de Métodos Analíticos (Resolução nº 166, de 24 de julho de 2017, ANVISA) corroborando com Brito (2003) que aponta esse valor como uma correlação fortíssima. As três análises realizadas para cada concentração mostraram não apresentar diferença estatística conforme valor de  $p = 0,9989$ .

A precisão do método foi realizada como parâmetro de avaliação da proximidade entre as medidas experimentais em uma mesma amostra, onde o resultado foi expresso através do DPR.

A precisão intra-dia foi efetuada por meio do mesmo procedimento de medição, observador, instrumentação analítica, condições experimentais e local de execução, sendo realizada em curto intervalo de tempo (RIBANI et al., 2014). Ela foi avaliada através de medidas espectrofotométricas de soluções contendo o paracetamol em cinco níveis de concentração diferentes (4; 5; 6; 8 e 9  $\mu\text{g/mL}$ ), contemplando o intervalo linear do método, e com três réplicas cada.

Enquanto, a precisão inter-dia, reconhecida como a mais representativa variabilidade dos resultados em um laboratório, foi avaliada de forma semelhante à precisão intra-dia; porém, as medições foram realizadas em dias alternados e com analistas diferentes (RIBANI et al., 2014).

Dessa forma, calculou-se o DPR, por meio da equação abaixo, e os resultados obtidos foram comparados com o valor máximo aceitável descrito no Guia para Validação de Métodos Analíticos (Resolução nº 166, de 24 de julho de 2017, ANVISA), que é de até 5%.

$DPR = (DP/CMD) \times 100$  Eq. 3. Onde= DP é o Desvio Padrão e CMD é a Concentração Média Determinada de paracetamol. Obtendo assim os resultados demonstrados na Tabela 2:

**Tabela 2** - Precisão intra-dia e inter-dia do método para quantificação do paracetamol em água por espectrofotometria UV-VIS na faixa de concentração de 4, 5, 6, 8 e 9 µg/mL.

[µg/mL]	Intra-dia		Inter-dia	
	CMD	DPR (%)	CMD	DPR (%)
4	0,088	0,092	0,098	2,576735
5	0,125	0,130	0,128	1,190279
6	0,155	0,156	0,162	1,889722
8	0,223	0,216	0,215	0,465116
9	0,255	0,245	0,244	0,409836
	(ANOVA) $p = 0.9989^*$		(ANOVA) $p = 0.9969^*$	

\*Não houve diferença estatística.

Segundo Ribani et al., (2004) o limite de quantificação pode ser determinado com base no desvio padrão e representa a menor concentração da substância em exame que pode ser medida no procedimento analítico. O valor obtido para o limite de quantificação foi 1,21 µg/mL. Tal parâmetro não é necessário para validar a metodologia inserida na categoria de doseamento, porém foi calculado adicionalmente para o método desenvolvido.

A ICH, (2005) define a exatidão analítica como a proximidade dos resultados obtidos pelo método com o valor verdadeiro. Sendo assim, para a exatidão, utilizou-se

cinco níveis de concentrações presentes na curva padrão, os valores encontrados neste estudo foram aplicados na equação já descrita na metodologia e os resultados estão representados na Tabela 3.

**Tabela 3** - Exatidão do método para análise do paracetamol em água por espectrofotometria UV-VIS na faixa de concentração de 4, 5, 6, 8 e 9 µg/mL.

[µg/mL] teórica		Exatidão (%)		CMD (%)	DPR (%)
<b>4</b>	103,5	104,3	103,5	103,77	0,5871358
<b>5</b>	103,4	102,8	104,0	103,40	0,7692307
<b>6</b>	105,0	104,2	104,5	104,57	0,6097560
<b>8</b>	99,4	98,5	99,4	99,10	0,536238
<b>9</b>	98,7	98,3	98,0	98,33	0,4098360

(ANOVA)  $p = 0.9781$ \*

\*Não houve diferença estatística.

De acordo com o Guia para Validação de Métodos Analíticos (Resolução nº 166, de 24 de julho de 2017, ANVISA), o método foi considerado exato porque obteve resultados entre 80 e 120%.

A robustez mediu a sensibilidade que o método apresenta em pequenas e deliberadas variações dos parâmetros analíticos (Resolução nº 166, de 24 de julho de 2017, ANVISA). Nestes testes foram aplicados experimentos estatísticos que avaliaram os efeitos das alterações em variações do pH inicial (6,71) e comprimento de onda usado (257 nm). A análise estatística para este parâmetro foi realizada comparando-se os valores da amostra padrão com os valores das amostras após pequenas variações por meio do teste *t* não pareado com 95% de intervalo de confiança. Os resultados comprovaram não haver diferença estatística adotando valores de  $p = 0.8931$  e  $p = 0.8339$  para pH abaixo e acima do valor padrão respectivamente; e  $p = 0.9381$  e  $p = 0.7983$  para comprimento de onda abaixo e acima do valor padrão respectivamente.

Portanto, o método foi considerado robusto porque revelou-se praticamente insensível a pequenas variações que possam ocorrer, como demonstrado na **Tabela 4**.

**Tabela 4** – Robustez do método para análise do paracetamol em água por espectrofotometria UV-VIS na faixa de concentração de 4, 5, 6, 8 e 9 µg/mL.

[µg/mL]	Média				DPR (%)			
	pH 6,73	pH 6,69	λ 256 nm	λ 258 nm	pH 6,73	pH 6,69	λ 256 nm	λ 258 nm
4	0,106	0,113	0,104	0,123	3,042	2,341	1,464	0,813
5	0,136	0,137	0,134	0,136	1,470	1,459	1,492	4,297
6	0,153	0,154	0,165	0,161	3,082	0,989	1,818	2,000
8	0,221	0,223	0,210	0,219	1,631	0,896	1,669	3,447
9	0,258	0,262	0,249	0,257	2,577	0,793	0,803	1,121

Isso indica confiança durante o seu uso normal, pois se houvesse constatado susceptibilidade do método a essas condições analíticas, estas deveriam ser controladas e seriam incluídas precauções no procedimento (INMETRO, 2016).

#### ***Padronização, obtenção dos filmes hidrogelatinosos e incorporação do fármaco para liberação bucal***

Os dispositivos foram preparados na forma de filme hidrogelatinoso, para isso foram utilizados insumos que agregaram características únicas ao filme como adesão, sabor adocicado, flexibilidade, entre outros.

Os polímeros foram usados para administração do fármaco na via bucal através de sistema de liberação controlada. Eles são compostos multifuncionais que melhor atendem a requisitos, como retenção no local de administração; modulação da liberação do fármaco; proteção contra degradação química ou enzimática; promoção da absorção e biocompatibilidade. (CHOI et al., 2012; AUNGST, 2012).

A percepção sobre a interação dos polímeros com a superfície biológica é um fator importante e, nesse caso, é necessário considerar as principais características físico-químicas do substrato no qual o polímero vai aderir, especificamente, o muco e a superfície do tecido epitelial, que são barreiras pelas quais o fármaco deve ultrapassar, sendo assim absorvido pelo fluxo sanguíneo intenso do local e drenado diretamente para o interior da veia jugular, evitando a passagem pelo fígado e poupando o fármaco do metabolismo hepático (LLABOT et al., 2007; HEEMSTRA et al., 2010; SALAMAT-MILLER et al., 2005).

O polietilenoglicol, um dos polímeros utilizados, representa 49% do peso total do filme, concordando com Rathi (2011) e Pathare et al., (2013) quando falam que pelo menos 45% de polímero deve estar presente no filme seco quando o peso for estabilizado.

Ele foi usado para incorporar o fármaco e também como plastificante, que é um ingrediente vital para formulações de absorção bucal, por sua compatibilidade com outros polímeros formadores de filme e com o solvente empregado na manipulação, nesse caso a água destilada. Contribuiu com o aumento das propriedades mecânicas, tais como a resistência à tração e o alongamento do filme, reduzindo a fragilidade da tira, o que melhora sua flexibilidade. O uso inadequado de plastificante poderia levar à formação de rachaduras no filme e descamação da tira (JOSHUA et al., 2016; JAGDISH, 2016; PATIL; SHRIVASTAVA, 2014; PATHARE et al., 2013).

Para obter as propriedades desejadas do filme, os polímeros podem ser usados sozinhos ou em combinação. Assim, além do polietilenoglicol, também foi usada a carboximetilcelulose como polímero formador de filme, devido suas propriedades mecânicas, adesão à mucosa bucal, rápida desintegração, boa sensação na boca e solubilidade em água. Ela também é responsável pela robustez da tira, permitindo que o filme resista a pequenas variações (JOSHUA et al., 2016; PATIL; SHRIVASTAVA, 2014; MANDEEP et al., 2013).

A carboximetilcelulose representou 10% da formulação, sendo que Mandeep et al., (2013) aponta que geralmente são utilizados na concentração de 1 a 20% do peso do polímero seco, pois ao aumentar o peso molecular das bases do filme polimérico, a taxa de desintegração do polímero diminui.

Na preparação do filme hidrogelatinoso o teor de água é, após a seleção dos polímeros, o ponto crítico da formulação, pois a massa de água deve ser suficiente para dispersar o polímero na viscosidade adequada.

Durante o processo de hidratação dos polímeros, bolhas de ar foram formadas no gel. A presença de bolhas tem reflexos negativos na aparência e na resistência mecânica do filme. Assim, para reduzir o tempo de preparação e eliminar as bolhas, foi utilizado o banho ultrassônico.

O edulcorante usado foi o Sorbitol, que se tornou parte importante dos produtos farmacêuticos destinados a ser desintegrados ou dissolvidos na mucosa bucal, dando um

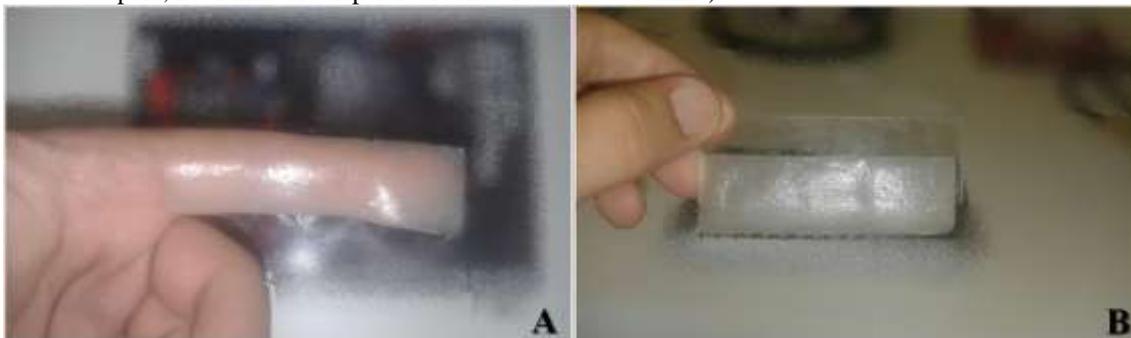
sabor adocicado na formulação, o que se torna muito importante para adesão no caso da população pediátrica, melhorando a palatabilidade das formulações de dissolução bucal (JOSHUA et al., 2016; PATIL; SHRIVASTAVA, 2014; MANDEEP et al., 2013).

O benzoato de sódio é um dos principais agentes bacteriostáticos e fungicidas, foi utilizado como um conservante na formulação. Ele é reconhecido como um insumo geralmente seguro pelo FDA (Food and Drug Administration), que recomenda em preparações farmacêuticas, o uso de concentrações de 0,05 a 0,1%.

Para obtenção dos filmes, foi adotada a técnica de extensão do gel sobre uma placa de vidro limpa. No processo de preparação, a placa foi preenchida com 1,2 g de gel e deslizado, manualmente, sobre a mesma placa de vidro, sendo permitido um determinado volume de vazão, significando uma perda de aproximadamente 0,2 g de gel por filme desenvolvido. O gel depositado sobre a placa foi mantido em repouso a temperatura ambiente, até peso constante.

Foram testadas as duas formulações propostas na metodologia, para analisar qual seria a mais adequada e atenderia ao propósito para formação do filme. Entretanto, apenas a formulação com Sorbitol apresentou homogeneidade e características favoráveis para formação do filme polimérico, sendo este adotado como o mais adequado para incorporar o fármaco, como ilustrado na Figura 2.

**Figura 2** - Filme orodispersível após estabilizado e em peso constante (A - Filme orodispersível sobre a pele; B - Filme orodispersível sendo retirado da lâmina).



Os filmes foram previamente selecionados quanto ao seu aspecto macroscópico, especialmente pela formação de uma película contínua e resistente a manipulação manual. Eles foram cuidadosamente removidos das placas de vidro e foram analisados,

sendo avaliados os seguintes parâmetros: textura, facilidade para manipulação manual, uniformidade de coloração e aspectos gerais do filme.

Com o modelo do filme já estabelecido, foi necessário incorporar o fármaco. Contudo, Wu et al., (2017) e Abuhelwa et al., (2017) alegam que compostos pouco solúveis, pouco permeáveis ou de elevada massa molar como o PCT, dificilmente teriam melhor desempenho para ser biodisponível por meio de dispositivos bucais. Visando superar essas barreiras, o fármaco foi pesado e incorporado no polietilenoglicol, a uma temperatura de 80°C, ele por sua vez dissolveu o PCT mais facilmente, o que segundo afirmam Abruzzo et al., (2017), Oberoi et al., (2016) e Sosnik et al., (2014) isso promove o aumento do tempo de contato da formulação no local de aplicação e melhora a absorção da droga.

O doseamento é uma análise de controle de qualidade, executada para assegurar que o medicamento esteja em conformidade com a dose especificada. Para tal, o FOD foi dissolvido em água para obter uma concentração de 9 µg/mL. Terminada a solução, esta foi levada ao espectrofotômetro de Ultravioleta-Visível, onde a absorbância foi lida no comprimento de onda de 257 nm, sendo todos os ensaios realizados em triplicata. A média da absorbância obtida para o paracetamol foi de 0,258. Com este dado determinado, utilizou-se a equação da reta para calcular a concentração e o teor do princípio ativo no FOD, que correspondeu a 103,33%. Estando de acordo com os parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2010) e, corroborando ainda com Silveira e Ortiz (2012), que em experimentos semelhantes encontraram valores compatíveis com os dados deste doseamento.

## **CONCLUSÃO**

Neste estudo, foram testados e comparados vários pilotos, com o propósito de desenvolver um filme polimérico que possuísse todos os requisitos de qualidade. Considerando os cuidados adotados na manipulação dos insumos, o rigor da técnica para preparação e os bons resultados obtidos, os FOD's desenvolvidos mostraram boas propriedades mecânicas e adesividade, além de incorporar o fármaco perfeitamente. Isso mostra que existe uma boa interação entre os dois polímeros usados na formulação, como também, mostra que a proporção de cada insumo foi essencial para assegurar as características do filme.

Os resultados analíticos obtidos pelo espectrofotômetro de Ultravioleta-Visível garantiram a efetividade do método utilizado, dando suporte, segurança e fidedignidade necessária para dosear o fármaco. Dessa forma, os FOD's puderam ser compreendidos como um sistema de administração de drogas promissor e importante, além de ser adequado, estável e eficaz.

Contudo, o filme polimérico ainda é dificilmente descrito e investigado na literatura, limitando a existência desses produtos no mercado por não possuir uma metodologia padrão para preparação e análise. Entretanto, a fabricação destes filmes é muito barata para qualquer indústria farmacêutica; assim, essa tecnologia pode ser vista como um nicho pouco explorado, o que a torna uma boa ferramenta para desenvolvimento de novos fármacos.

## REFERÊNCIAS

- ABRUZZO A.; NICOLETTA, F. P.; DALENA, F.; CERCHIARA, T.; LUPPI, B.; BIGUCCI, F. Bilayered buccal films as child-appropriate dosage form for systemic administration of propranolol. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 531, n. 1, p. 257-265, 2017.
- ABUHELWA, A. Y.; WILLIAMS, D. B.; UPTON, R. N.; FOSTER, D. J. R. Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 112, p. 234-248, 2017.
- AUNGST, B. J. Absorption enhancers: applications and advances. **The AAPS Journal**, v. 14, n. 1, p. 8-10, 2012.
- ANVISA. Ministério da saúde. Agência nacional de vigilância sanitária. **Resolução de diretoria colegiada (RDC) n. 166, de 24 de julho de 2017**. Brasília, DF: MS, 2017.
- BLECHARZ-KLIN, K.; PIECHAL, A.; JAWNA-ZBOINSKA, K.; PYRZANOWSKA, J.; WAWER, A.; JONIEC-MACIEJAK, I.; WIDY-TYSZKIEWICZ, E. Paracetamol – Effect of early exposure on neurotransmission, spatial memory and motor performance in rats. **Behavioural Brain Research**, v. 16, p. 162–171, 2017.
- BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 546 p
- BRITO, N. M. Validação de métodos analíticos: estratégia e discussão. **Pesticidas: R. Ecotoxicol. e Meio Ambiente**, v. 13, n. 1, p. 11-17, 2003.
- CHIUMELLO, D. M. D.; GOTTI, M. M. D.; VERGANI, G. M. D. Paracetamol in fever in critically ill patients-an update. **Journal of Critical Care**, v. 38, p. 245–252, 2017.
- CHOI, W. I.; LEE, J. H.; KIM, J. Y.; KIM, J. C.; KIM, Y. H.; TAE, G. Efficient skin permeation of soluble proteins via flexible and functional nano-carrier. **Journal Control Release**, v. 157, n. 2, p. 272-8, 2012.

CORRÊA, A. C. **Desenvolvimento de metodologia espectrofotométrica como alternativa para determinação do ácido 5-aminosalicílico em medicamentos.** 2018, 53 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Oeste do Paraná, Cascavel, 2018.

DESSAI, P.; SAWANT, A. S. Formulation development and in-vitro evaluation of bucoadhesive tablet of chlorpheniramine maleate and phenylephrine hydrochloride in combined dosage form. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, v. 8, n. 4, p. 1765-1778, 2017.

DHERE, P. M.; PATWEKAR, D. L. Review on Preparation and Evaluation of Oral Disintegrating Films. *International Journal of Pharmacy & Technology*, v. 3, n. 4, p. 1572-1585, 2011.

EL-MASHAD, A. E.; EL-MAHDY, H.; AMROUSY, D. E.; ELGENDY, M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *European Journal of Pediatrics*, v. 176, p. 233–240, 2017.

FUKUSHIMA, A.; SEKIGUCHI, W.; MAMADA, K.; TOHMA, Y.; ONO, H. Serotonergic System Does Not Contribute to the Hypothermic Action of Acetaminophen. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 40, n. 2, p. 227-233, 2017.

GODOY, M. F.; MACHADO, R. L. D.; ATIQUÉ, T. S. C.; FURINI, A. A. C.; LIMA, T. A. M. Análise de potenciais interações medicamentosas e reações adversas a anti-inflamatórios não esteroides em idosos. *Revista Brasileira de Geriatria*, v. 19, n. 3, p. 200-209, 2016.

HEEMSTRA, L. B.; FINNIN, B. C.; NICOLAZZO, J. A. The buccal mucosa as an alternative route for the systemic delivery of risperidone. *Journal of Pharmaceutical Science*, v. 99, n. 11, p. 4589-4592, 2010.

HOFFMANN, E. M.; BREITENBACH, A.; BREITKREUTZ, J. Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, v. 3, n. 8, p. 299-316, 2011.

ICH. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human USE. Q2B(R1). **Guideline on Validation of Analytical Procedure-Methodology**, 2005.

NMETRO. Instituto nacional de metrologia, qualidade e tecnologia - **I. DOQCGCRE 008 – Orientação sobre validação de métodos analíticos.** 2016.

JARRAY, A.; GERBAUD, V.; HEMATI, M. Polymer-plasticizer compatibility during coating formulation: A multi-scale investigation. *Progress in Organic Coatings*, v. 1, p. 195-206, 2016.

JOSHUA, J. M.; HARI, R.; JYOTHISH, F. K.; SURENDRAN, S. A. Fast Dissolving Oral Thin Films: An Effective Dosage Form for Quick Releases. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, v. 38, n. 1, p. 282-289, 2016.

KANABAR, D. J.; A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacol*, v. 25, p. 1–9, 2017.

LLABOT, J. M.; PALMA, S. D.; MANZOD, R. H.; ALLEMANDI, D. A. Design of novel antifungal mucoadhesive films Part I. Pre-formulation studies. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 330, n. 1-2, p. 54- 60, 2007.

MANDEEP, K.; RANA, A. C.; NIMRATA, S. Fast Dissolving Filmes: Na Innovative Drug Delivery System. *Internacional Journal of Pharmaceutical & Allied Sciences*, v. 1, n. 2, p. 14-24, 2013.

MARTÍNEZ, A. P.; NAVARRETE, G. L.; BUSTO, M. O.; GÓMEZ, U. R. Antiinflamatorios no esteroides y sus aplicaciones terapéuticas. *Boletín Clínico Hospital Infantil Del Estado de Sonora*, v. 34, n. 1, 2017.

- MIAN, P.; KNIBBE, C. A.; TIBBOEL, D.; ALLEGAERT, K. What is the dose of intravenous paracetamol for pain relief in neonates? **Archives of Disease in Childhood**, v. 102, n. 7, p. 649, 2017.
- MILANI, G. P.; BENINI, F.; DELL'ERA, L.; SILVAGNI, D.; PODESTÀ, A.F.; MANCUSI, R. L.; FOSSALI, E. F. Acute pain management: acetaminophen and ibuprofen are often under-dosed. **European Journal of Pediatrics**, v. 176, p. 979–982, 2017.
- MOORE, J. K.; MACKINNON, A. C.; MAN, T. Y.; MANNING, J. R.; FORBES, S. J.; SIMPSON, K. J. Patients with the worst outcomes after paracetamol (acetaminophen) induced liver failure have an early monocytopenia. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 45, p. 443–454, 2017.
- OBEROI, H. S.; YORGENSEN, Y. M.; MORASSE, A.; EVANS, J. T.; BURKHART, D. J. PEG modified liposomes containing CRX-601 adjuvant in combination with methylglycol chitosan enhance the murine sublingual immune response to influenza vaccination. **Journal of Controlled Release**, v. 223, p. 64–74, 2016.
- PATEL, R.; PRAJAPATI, S.; RAVAL, A. Fast dissolving films (FDFs) as a newer venture in fast dissolving dosage forms. **International Journal of Drug Development & Research**, v. 2, n. 2, p. 232–236, 2010.
- PATHARE, Y. S.; HASTAK, V. S.; BAJAJ, A. N. Polymers used for Fast Disintegrating Oral Films: A Review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 21, n. 29, p. 169–178, 2013.
- PATIL, P.; SHRIVASTAVA, S. K. Fast dissolving oral films: An Innovative Drug Delivery System. **International Journal of Science and Research**, v. 7, n. 3, p. 2088–2093, 2014.
- PHILIPPOT, G.; GORDHB, T.; FREDRIKSSON, A.; VIBERGA, H. Adult neurobehavioral alterations in male and female mice following developmental exposure to paracetamol (acetaminophen): characterization of a critical period. **Journal of Applied Toxicology**, v. 37, p. 1174–1181, 2017.
- RATHI V.; SENTHIL, V.; KAMMILI, L.; HANS, R. A brief review on oral film technology. **International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy**, v. 4, n. 2, p. 1138–1147, 2011.
- RIBANI, M.; BOTTOLI, C. B. G.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F.; MELO, L. F. C. Validação em métodos cromatográficos e eletroforeticos. **Química Nova**, v. 27, p. 771–780, 2004.
- SALAMAT-MILLER N, CHITTCHANG M & JOHNSTON TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57. n. 11, p. 1666–1691, 2005.
- SEAGER H. Drug-delivery products and the Zydys fast-dissolving dosage form. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 50, n. 4, p. 375–82, 1998.
- SILVEIRA, R.; ORTIZ, J. Controle de qualidade em paracetamol matéria-prima. 52º CONGRESSO BRASILEIRO DE QUÍMICA, 52., 2012. Recife. **Anais [...]**. Recife: SBQ, 2012. Disponível em: <http://www.abq.org.br/cbq/2012/trabalhos/4/920-14585.html>. Acesso em: 5 maio 2018.
- SOSNIK, A.; NEVES, J.; SARMENTO, B. Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: A review. **Progress in Polymer Science**, v. 39, n. 12, p. 2030–2075, 2014.
- TEJADA, G.; PICCIRILLI, G. N.; SORTINO, M.; SALOMÓN, C. J.; LAMAS, M. C.; LEONARDI, D. Formulation and in-vitro efficacy of antifungal mucoadhesive polymeric matrices for the delivery of miconazole nitrate. **Materials Science and Engineering C** 79, v. 3, n. 1, p. 140–150, 2017.

TONG, H. Y.; MEDRANO, N.; BOROBIA, A. M.; RUIZ, J. A.; MARTÍNEZ, A. M.; MARTÍN, J.; QUINTANA, M.; GARCÍA, S.; CARCAS, A. J.; RAMÍREZ, E. Hepatotoxicity induced by acute and chronic paracetamol overdose in children: Where do we stand? **World Journal Pediatrics**, v. 13, n. 1, p. 76-83, 2017.

TSAGANOS, T.; TSETI, I. K.; TZIOLOS, N.; SOUMELAS, G. S.; KOUPETORI, M.; PYRPASOPOULOU, A.; AKINOSGLOU, K.; GOGOS, C.; TSOKOS, N.; KARAGIANNIS, A.; SYMPARDI, S.; BOURBOULIS, E. J. G. Randomized, controlled, multicentre clinical trial of the antipyretic effect of intravenous paracetamol in patients admitted to hospital with infection. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 83, n. 1, p. 742-750, 2017.

WAHLICH, J.; STEGEMANN, S.; ORLU-GUL, M. Meeting commentary--“medicines for older adults: learning from practice to develop patient centric drug products”. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 456, n. 1, p. 7-251, 2013.

WONG, A.; LANDERSDORFER, C.; GRAUDINS, A. Pharmacokinetic modelling of modified acetylcysteine infusion regimens used in the treatment of paracetamol poisoning. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, p. 1103-1110, 2017.

WU, L.; LIU, M.; SHAN, W.; CUI, Y.; ZHANG, Z.; HUANG, Y. Lipid nanovehicles with adjustable surface properties for overcoming multiple barriers simultaneously in oral administration. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 520, n. 1, p. 216-227, 2017.

WULFF, R.; LEOPOLD, C. S. Coatings of Eudragit RL and L-55 Blends: Investigations on the Drug Release Mechanism. **AAPS PharmSciTech**, v. 17, n. 2, p. 493-503, 2016.

YUE, Y.; COLLAKU, A.; LIU, D. J. Evaluation of a 12-Hour Sustained-Release Acetaminophen (Paracetamol) Formulation: A Randomized, 3-Way Crossover Pharmacokinetic and Safety Study in Healthy Volunteers. **Clinical Pharmacology in Drug Development**, v. 7, n. 1, p. 95-101, 2017.