

ABORDAGEM TERAPÊUTICA COM FILMES ORODISPERSÍVEIS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Magaly M. Moreira¹
Rayane M Ferreira²
Anny Christiann Garcia Granzoto³
Polyana Bárbara Freese Carneiro⁴
Rafael Morales⁵

RESUMO

Filmes orodispersíveis configuram tecnologias inovadoras destinadas à incorporar ativos terapêuticos para a administração por via oral que vêm garantindo seu espaço no âmbito da tecnologia farmacêutica, aplicados para formulação de formas farmacêuticas indicadas para pacientes pediátricos e outros que detenham problemas relacionados a deglutição, o que afeta diretamente a eficiência da via oral. Estruturalmente, estes filmes são compostos por matrizes poliméricas hidrossolúveis que permitem adequações em parâmetros farmacotécnicos, tais como desintegração, liberação e dissolução do fármaco, otimizando estes processos e contribuindo para a efetividade absorptiva viabilizada pela mucosa oral. Assim o objetivo desse trabalho compreende em relatar aspectos farmacêuticos, no âmbito farmacológico e farmacotécnico, referentes à aplicabilidade de filmes orodispersíveis, visando à absorção de fármacos pela mucosa oral em pacientes pediátricos. Este estudo apresenta um caráter exploratório, qualitativo, baseado em levantamentos bibliográficos, coletados nos bancos de dados Scielo e Pubmed, com recorte temporal 2000 a 2018. A partir deste estudo conclui-se que os ODF's são de total aceitação tanto pelos pacientes pediátricos, quanto por outros pacientes pois são capazes de alterar as características organolépticas do medicamento e apresentam fácil manuseio, aumentando assim, a adesão ao tratamento.

Palavras-chave: Filme de dissolução oral. Forma farmacêutica. Pediatria.

THERAPEUTIC APPROACH WITH ORODISPERSÍVEIS FILMS IN PEDIATRIC PATIENTS

ABSTRACT

Orodispersible films configure innovative technologies for incorporation of drugs for oral administration that have been outstanding in the field of pharmaceutical technology, as they can be applied in the formulation of

¹ Acadêmica de Graduação, Curso de Farmácia, Faculdade de Sinop – FASIPE, Av. Magda C. Pissinatti, 69, Res. Florença, Sinop-MT. CEP: 78555-388. Endereço Eletrônico: magalymoreira30@gmail.com

² Acadêmica de Graduação, Curso de Farmácia, Faculdade de Sinop – FASIPE, Av. Magda C. Pissinatti, 69, Res. Florença, Sinop-MT. CEP: 78555-388. Endereço Eletrônico: rayanemiery@gmail.com

³ Professora Mestre em Ciências Ambientais e Saúde, Curso de Farmácia, Faculdade de Sinop – FASIPE, Av. Magda C. Pissinatti, 69, Res. Florença, Sinop-MT. CEP: 78555-388. Endereço Eletrônico: annygranzoto@hotmail.com

⁴ Professora Especialista em Gestão Pública, Curso de Farmácia, Faculdade de Sinop – FASIPE, Av. Magda C. Pissinatti, 69, Res. Florença, Sinop-MT. CEP: 78555-388. Endereço Eletrônico: polyanabarbara@gmail.com

⁵ Professor Mestre em Ciências da Saúde, Curso de Farmácia, Faculdade de Sinop – FASIPE, Av. Magda C. Pissinatti, 69, Res. Florença, Sinop-MT. CEP: 78555-388. Endereço Eletrônico: rafaellmorales.rm@gmail.com

pharmaceutical forms indicated for pediatric patients and that have problems in swallowing, which directly affects the efficiency of the route oral administration. Structurally, they are constituted by water-soluble polymer matrices that facilitate adjustments in the pharmacotechnical parameters, such as disintegration, release and dissolution of the drug, optimizing the described processes and contributing to the increase in the efficiency of oral mucosal absorption. The study was based on literature reviews, which presented data on acceptability, pharmacological and pharmacotechnical aspects in pediatric patients, contained in indexing platforms. From this study it is concluded that ODFs are fully accepted by pediatric patients and other patients, as they are able to alter the organoleptic characteristics of the drug and are easy to handle, thus increasing adherence to treatment.

Keywords: Oral dissolving Film. Pharmaceutical form. Pediatrics.

1.INTRODUÇÃO

O mercado farmacêutico brasileiro vêm crescendo exponencialmente, principalmente no que tange aos avanços em Pesquisa e Inovação tecnológicas (P&D). A pesquisa objetivando o desenvolvimento de tecnologias destinadas aos pacientes pediátricos, por exemplo, teve um salto de aproximadamente 18% nos últimos anos. Ainda no Brasil, dentre 2003 e 2013, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), autorizou o registro e liberou a comercialização de 134 novos fármacos, dentre as várias formas farmacêuticas disponíveis, destes, 34,3% são destinados ao uso infantil. Estes dados revelam que nos últimos anos houve um grande aumento nas pesquisas para formas farmacêuticas voltadas ao uso pediátrico (CASTRO, 2018).

Filmes Orodispersíveis (Orodispersible Film= ODF), são estruturas poliméricas hidrossolúveis destinadas à formulação de formas farmacêuticas sólidas. O uso destas tecnologias permitem que parâmetros farmacotécnicos, tais como desintegração, liberação e dissolução do fármaco aconteça de forma adequada para a absorção explorando a mucosa oral como alvo (BORGES et al., 2016).

Os filmes orodispersíveis vêm se destacando em virtude da facilidade e comodidade, além de apresentarem vantagens farmacotécnicas. Estes polímeros podem ser utilizados para melhorar tanto a aceitabilidade organoléptica quanto, suas características frente a um fármaco. Podem auxiliar na otimização da biodisponibilidade e no metabolismo de primeira passagem, tornando-os mais interessantes quando comparados com a via de administração oral convencional, que depende do ato de deglutir. Além disso, os ODFs eliminam os riscos associados ao engasgar ou sufocar principalmente, nas faixas etárias mais extremas como crianças e idosos (VISSER et al., 2014, a).

Esta aceitabilidade, supracitada, pode ser atribuída a facilidade de administração e manuseio, além disso, esta forma farmacêutica dispensa a necessidade de água para sua administração, diferenciando-a das demais apresentações disponíveis no mercado (BORGES et al., 2016). Portanto, este estudo torna-se relevante para demonstrar as principais vantagens e aplicabilidades de filmes orodispersíveis e fazer com que o farmacêutico tenha acesso a novas ferramentas de atualização, para que possam, desta forma, desempenhar suas funções com excelência e fornecer uma assistência adequada à todos os pacientes. Assim, o objetivo geral deste trabalho compreende relatar aspectos farmacêuticos, no âmbito farmacológico e farmacotécnico, referentes à aplicabilidade de filmes orodispersíveis, visando à absorção de fármacos pela mucosa oral em pacientes pediátricos.

Este estudo apresenta um caráter exploratório, qualitativo baseado em levantamentos bibliográficos a partir de uma revisão de literatura. Utilizado como um banco de dados a revisão bibliográfica é um conjunto de todas as informações possíveis já documentadas, dando base e ajuda para pesquisadores, facilitando assim o desenvolvimento de novas pesquisas. Estabelecidas através de dados empíricos a pesquisa exploratória pode ser quantitativas e qualitativas, dando estabilidade ao pesquisador para concluir a pesquisa com segurança.

Abordagem qualitativa é um estudo de pesquisa de campo, onde o pesquisador não é influenciado pelo meio, precisando assim ir atrás de dados indispensáveis (GIL, 2008).

Estes levantamentos foram realizados nas plataformas de indexamento de artigos científicos (Scielo) *Scientific Electronic Library Online* e (Pubmed) *National Library of Medicine*. Para que estes artigos integrem a revisão, adotou-se como limite as publicações realizadas de 2000 a 2018. A partir das seguintes palavras chaves: Filme de dissolução oral, forma farmacêutica, pediatria. A coleta de dados ocorreu nos meses de agosto a novembro de 2018.

2.REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Filmes de desintegração oral

Os filmes de desintegração oral, também conhecidos como filmes orodispersíveis (ODF), firmaram-se como novas formas farmacêuticas tecnologicamente elaboradas para administração oral, explorando a mucosa como via alternativa de administração e sua inserção no mercado farmacêutico iniciou-se no século XXI. Inicialmente, a proposta de sua aplicação tecnológica estava relacionada ao tratamento local de distúrbios orais, tais como halitose, no entanto, com o passar dos anos, verificou-se que a utilização desta via, possibilitava explorar alternativas farmacocinéticas diferenciadas, para que a atividade farmacoterapêutica de um fármaco pudesse ser otimizada (CASIAN et al.,2018). Neste contexto, os ODF surgiram como representantes de uma classe de formas farmacêuticas inovadoras, dando subsídios para o desenvolvimento posterior de comprimidos orodispersíveis à nível industrial e magistral (DIXIT et al., 2009).

Esta forma farmacêutica sólida, é destinada aos tratamentos que necessitem de uma veiculação rápida. São tecnologias que apresentam diversas vantagens, no entanto a facilidade para o carregamento de ativos e a otimização da biodisponibilidade do medicamento administrado são consideradas características destaque para este veículo (IRFAN et al., 2016).

Estes veículos reduzem a incidência de efeitos adversos, apresentam melhorias organolépticas associadas a palatabilidade, reduzem o contato, do fármaco administrado, com o estômago, driblando o metabolismo de primeira passagem. Além disso, são formas farmacêuticas de liberação rápida e são eficientes no manejo de enjoo, dor aguda, episódios alérgicos ou tosse, onde um início rápido da ação do medicamento é requerido, além do mais, estas formas farmacêuticas não são invasivas e apresentam uma excelente muco adesão (Figura 1) (CILURZO et al., 2013).

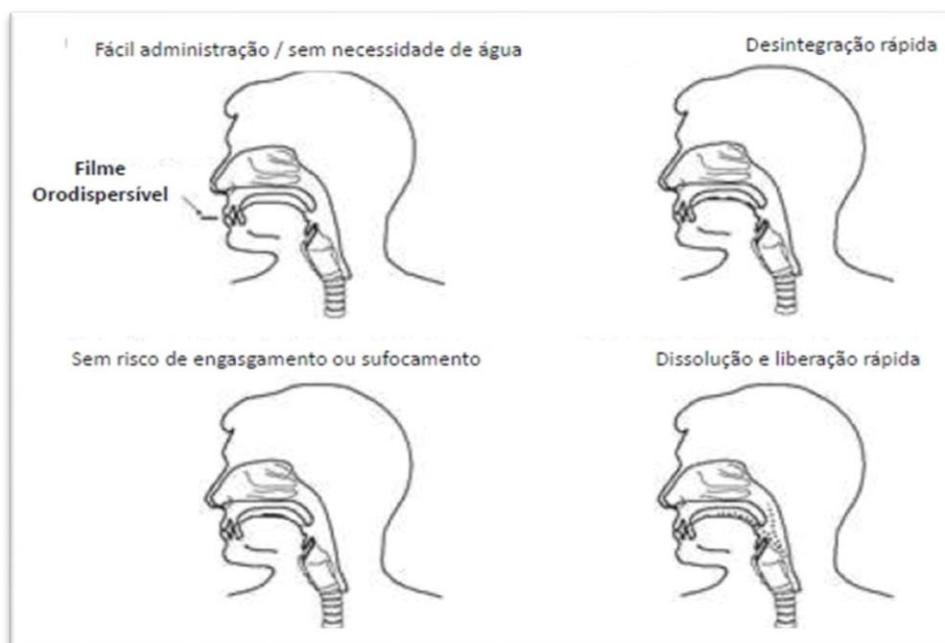


Figura 1: Vantagens dos filmes orodispersíveis
Fonte: OLIVEIRA, BRANDÃO, POLONINI (2018)

2.2 Produção de filmes orais

Filmes de desintegração oral podem ser fabricados e manipulados a partir de polímeros naturais ou sintéticos, dentre eles, polímeros hidrossolúveis. Os polímeros são macromoléculas formadas por monômeros que diferem entre si pelo modo e fontes dos quais foram extraídos. Lipídeos, proteínas e carboidratos complexos, quando extraídos de fontes vegetais e animais, são considerados polímeros naturais, enquanto que os polímeros sintéticos são obtidos em laboratório. Estes adjuvantes são responsáveis por conferir elasticidade, alinhamento e estruturação à forma farmacêutica (LUCAS et al., 2001).

Existem vários métodos propostos para a fabricação de sistemas de desintegração oral, dentre eles os mais utilizados são fundamentados no método de moldagem com solventes, no método de moldagem de semissólidos, no método de rotação ou rolagem em cilindros e no método de extrusão após fusão à quente (BORGES et al., 2016).

A moldagem por solventes é um método que emprega um equipamento capaz de formar uma fina camada superficial e plana que após a secagem origina o filme. Diferente da moldagem por solventes, a moldagem de semissólidos é feita a partir da obtenção de solução, considerada massa gelificada, formada pela adição de polímeros de ácidos insolúveis com polímero hidrossolúveis com subsequente adição de hidróxido de sódio ou de amônio e agentes plastificantes. Após adição de plastificantes, a massa gelificada poderá ser moldada (OLIVEIRA, BRANDÃO, POLONINI, 2018).

Outros métodos envolvidos na fabricação dos sistemas de desintegração oral são a extrusão após a fusão à quente e o método de rotação ou rotulagem de cilindros. No método de extrusão após fusão à quente os ODFs ganham forma, são misturados em carreadores de forma sólida e fundidos. Após a fusão, a massa sofre extrusão para formação da matriz que será utilizada para veicular princípios ativos. Diferente do método de extrusão, o método de rotação ou rotulagem de cilindros faz uso de uma suspensão do ativo com a base dos sistemas de desintegração. Esta solução passa por três cilindros, onde será seca e cortada em formato e tamanho desejado (FRANCESCHINI et al., 2016; GRZYCKE et al., 2011; HOFFMANN et al., 2011).

O tamanho e dimensão destes filmes podem variar e são controlados de acordo com as características e necessidades desejadas, podendo variar de 50 a 500 μm , todavia o tamanho reduzido apresenta-se como uma limitação, visto que impossibilita a incorporação de algumas matérias-primas, principalmente àquelas que demandam grandes quantidades para desenvolverem efeitos farmacológicos, tornando, desta forma, os sistemas de desintegração oral incompatíveis com estes fármacos, sendo assim apenas fármacos cujas doses efetivas sejam pequena poderão ser incorporados (VISSER et al., 2014, b).

As indústrias e os institutos de pesquisas voltados para a fabricação de medicamentos pediátricos são severamente regulamentados, principalmente pelo órgão governamental dos Estados Unidos, Food's and Drugs Administration (FDA). As regulamentações exigidas garantem que características associadas a aspectos de qualidade, desenvolvimento de métodos em linha para ter o controle na produção e no seu processamento, sejam cumpridas adequadamente para que os produtos finais obtidos apresentam qualidade, segurança e eficácia. Para que todas as regras fossem cumpridas, este órgão estabeleceu perfis de qualidade para o produto-alvo (QTPP), e elaborou atributos críticos de qualidade (CQA) (CILURZO et al., 2013).

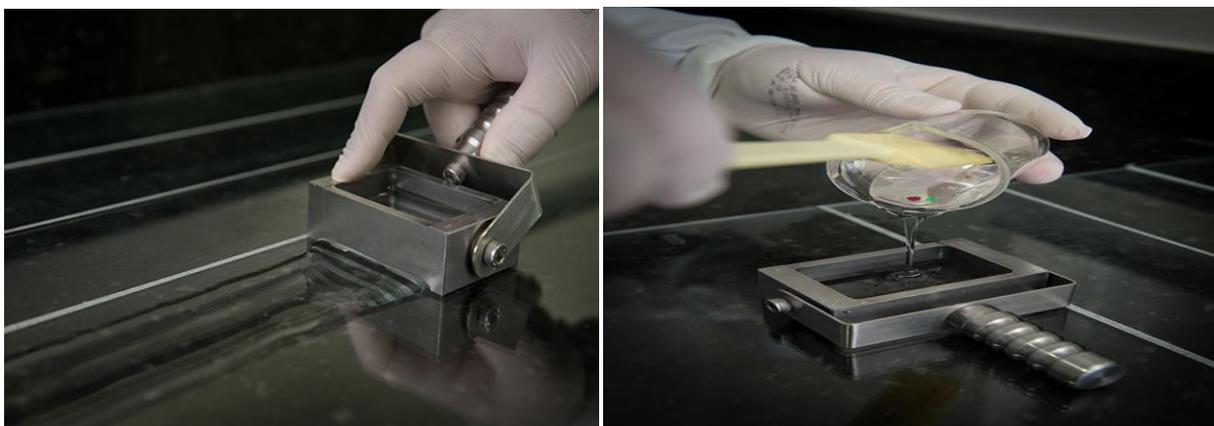


Figura 2:Imagens do método de preparo dos filmes orodispersíveis
Fonte: OLIVEIRA,BRANDÃO,POLONINI (2018)

A indústria, para que haja correta aplicação deste tipo de tecnologia, necessita realizar estudos minuciosos dos fármacos objetivando desenvolver formas farmacêuticas que aceitem as dosagens efetivas necessárias, garantido desta forma, uma dosagem com saldo risco-benefício negativo. Todavia, informações sobre a aceitação destas formulações pelas crianças são quase inexistentes, o que dificulta a evolução de pesquisas envolvendo a farmacotécnica e tecnologia farmacêutica aplicada a pediatria (Figura 2) (SILVA B et al., 2017)

2.3 Mecanismo de absorção e medicamentos que podem ser manipulados

Os sistemas de desintegração oral são considerados alternativas promissoras para o tratamento farmacológico de pacientes pediátricos, geriátricos e para aqueles que apresentam problemas orais que prejudicam a capacidade de deglutir, pois estes materiais, ao serem colocados na boca, desintegram-se rapidamente sem necessitar da ajuda de água (HOFFMANN et al., 2011).

Algumas classes terapêuticas já são disponibilizadas nesta forma farmacêutica, tais como analgésicos e antiinflamatórios, antieméticos e ansiolíticos. Vários ativos podem ser incorporados desde que apresentem boa estabilidade (OLIVEIRA, BRANDÃO, POLONINI, 2018).

As formas farmacêuticas de uso oral são as mais usuais e uma das vantagens dessa via é que é uma escolha menos onerosa e mais segura pela fácil administração, no entanto, esta via apresenta desvantagens no processo absorptivo, que normalmente será mais lento do que o viabilizado pelo sistema de desintegração oral, além disso, os fármacos veiculados pela via oral convencional são passíveis aos efeitos do metabolismo de primeira passagem, fato que não acontece com os ODF's (VISSER et al., 2014, b).

Estes sistemas apresentam rápida dissolução e desintegração, aumentam a biodisponibilidade pelo fato de ser absorvidos pela mucosa oral, faríngea e esofágica, aumentando a biodisponibilidade do fármaco, visto que impede os efeitos do metabolismo de primeira passagem, pois a absorção pela mucosa oral não apresenta conexão direta com o sistema porta-hepático. Além disso, os sistemas de desintegração oral contribuem para a

redução dos efeitos adversos e para o aumento na adesão ao tratamento, visto que não são formas farmacêuticas invasivas (SILVA et al., 2017).

São manipulados para terem rápida desintegração e este fenômeno é explicado pela composição do polímero que constitui o filme, pois são polímeros hidrossolúveis. Estes sistemas podem apresentar variações de desintegração e dissolução quando o paciente não possuir uma produção regulada e normal de saliva, pois a hidratação do filme polimérico será influenciada diretamente pela quantidade de saliva presente, além disso problemas de desintegração também podem ser observados, principalmente para ativos com baixa hidrofiliabilidade, o que justifica o desaconselho destes filmes poliméricos para fármacos hidrofóbicos (BHURA et al., 2012; MANDEEP et al., 2013; PATIL & SHRISVATA et al., 2014). O maior problema relacionado ao uso destes veículos está na sua fragilidade, pois degradam fácil e rapidamente e são limitados a incorporação de baixas dosagens (OLIVEIRA, BRANDÃO, POLONINI, 2018).

2.4 Veículos de liberação oral

O veículo ideal para as ODFs são de classes terapêuticas que possam obter um pico rápido de concentração plasmática e a obtenção de resposta farmacológica desejada, como lipofílicos, dose posológicas e meia vida plasmática baixas, ativos que não tenham gosto amargo e que possam ser mascarados (RATHI et al., 2015). Uma boa opção para veículo de insumo farmacêuticos ativo (IFA) são AINES, antialérgicos, ansiolíticos, hipnóticos entre outros (SCARPA M. et al., 2017).

Os outros veículos de manuseio desses tipos de fármacos apresentam dificuldades, assim como, o comprimido que apresenta problema em relação a salivacão, deglutição, reduzindo o tempo de exposição do princípio ativo para que seja absorvido (BORGES, 2016).

CONCLUSÃO

Contudo, este trabalho evidenciou-se o grande avanço exploratório e comercial dos ODF, devido as suas vantagens tecnológicas, biofarmacêuticas, se apresenta com grande aplicabilidade em pacientes pediátricos, tais veículos reduzem a incidência de efeitos adversos, apresentam melhorias organolépticas associadas a palatibilidade, reduzem o contato, do fármaco administrado, com o estômago, driblando o metabolismo de primeira passagem. Assim é necessário mais pesquisas referente a esse assunto pois com essa nova tecnologia farmacêutica o mercado tende a cada vez mais crescer juntamente com o papel do farmacêutico dentro desta área.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOURGEOIS L. et al., **Formulação de filmes orodispersíveis para terapia pediátrica: investigação de viabilidade e estabilidade para tetrabenazina como droga modelo**, 2016.
- BORGES A. et al., **Delineando atributos de qualidade críticos (CQAS) como orientação para o desenvolvimento de filmes orodispersíveis**, *Desenvolvimento Farmacêutico e Tecnologia*, 2016.
- BHURAN, SANGHVI K et al., **A Review on Fast Dissolving Film**. *International Journal of Pharmaceutical Research and Bio-Science* 2012.
- CASTRO M. et al., **A incorporação de grânulos em filmes orais para administração bucal e entrega oral de moléculas bioactivas**, *carbohydrate Polymers*, 2018.

- CASIAN T. et al., **Formulation-dependent characteristics of orodispersible tablets using texture profiles and multivariate data analysis**. J Pharm Biomed Anal, 2018.
- CILURZO F. et al., **Departamento de Ciências Farmacêuticas, orodispersível dosagem formas: biofarmacêuticas melhorias e regulamentar requisitos**, 2013.
- DIXIT P., PUTHLI P. **Oral strip technology: Overview and future potential**. Journal of Controlled Release, Amsterdam, v. 139, 2009.
- FRANCESCHINI, Ilaria et al. Nanofiller for the mechanical reinforcement of maltodextrins orodispersible films. **Carbohydrate polymers**, v. 136, p. 676-681, 2016.
- GIL C. A., **Métodos e técnicas de pesquisa social**, 6ª edição, 2008.
- GRYCZKE, Andreas et al. Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing Ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion. **Colloids and surfaces B: biointerfaces**, v. 86, n. 2, p. 275-284, 2011.
- HOFFMANN E.M., **Avanços na orodispersível filmes para entrega de drogas**, 2011.
- IRFAN, Muhammad et al. Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 24, n. 5, p. 537-546, 2016.
- LUCAS, Elizabete F.; SOARES, Bluma G.; MONTEIRO, Elisabeth EC. **Caracterização de polímeros: determinação de peso molecular e análise térmica**. Editora E-papers, 2001.
- MANDAL, B.B.; MANN, J.K; KUNDU, S.C. **Silk fibrion/gelatin multilayered films as a model system for controlled drug release**. European Journal of Pharmaceutical Sciences, Amsterdam, V. 37, 2009.
- MARCONI M. et al., **Fundamentos da Metodologia Científica**, 5ª edição, 2003.
- OLIVEIRA BRANDAO POLONINI. **Guia pratico de farmácia magistral**, volume 1, 2018.
- RATHI V, SENTHIL V et al. **Oral filmes: situação atual e perspectivas futuras**, **Jornal de liberação controlada**, 2015.
- RIET NALES D. et al., **Pediatric Desenvolvimento de Medicamentos e Formulação projeto uma perspectiva europeia**, 2016.
- SCARPA M. et al., **Orodispersível films: No sentido de entrega de droga em populações especiais**, 2017.
- SILVA B. et al., **Qualidade retrospectiva by Design (rQbD) aplicadas à otimização de filmes orodispersíveis**, 2017.
- TEUBENBACHER M. et al., **pelulas orais de categoria farmacêutica como substratos para impressão de medicina**, International Journal of Pharmaceutics, 2018.
- THABET Y. et al., **Fabricação contínua e caracterização analítica de dose fixa, filmes orodispersíveis multicamadas**, 2018.
- VISSER J. et al., **Carga de droga aumentada e compatibilidade polímero de orodispersível bicamada films**, 2014, A.
- VISSER J. et al., **Medicina personalizada em Pediatria: O potencial clínico de orodispersível Films**, 2016.
- VISSER J. et al., **Orodispersível films em individualizado farmacoterapia: O desenvolvimento de uma formulação para farmacia preparativos**, 2014, B.
- WALICOVÁ V. et al., **Filmes oral como uma forma de dosagem promissoras pelulas orais como perspectiva Forma de Dosagem**, 2016.