

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO - UFES
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E ENGENHARIAS - CCAE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

RENATO ALMEIDA BRAMBATI

**FILMES ORODISPERSÍVEIS PARA HIGIENIZAÇÃO BUCAL DE CÃES:
DELINEAMENTO FARMACOTÉCNICO E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA**

ALEGRE-ES

2021

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado
de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

Brambati, Renato Almeida, 1991-

B815f Filmes orodispersíveis para higienização bucal de cães: Delineamento
farmacotécnico e atividade antimicrobiana / Renato Almeida Brambati. - 2021.
104 f. : il.

Orientadora: Janaina Cecilia Oliveira Villanova.

Coorientadora: Juliana Alves Resende.

Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Universidade
Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências Agrárias e Engenharias.

1. Farmacotécnica veterinária. 2. Controle de qualidade. 3. Filmes
orodispersíveis. 4. Clorexidina. 5. Doença periodontal. I. Villanova, Janaina
Cecilia Oliveira. II. Resende, Juliana Alves.
III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências Agrárias e
Engenharias. IV. Título.

CDU: 619

RENATO ALMEIDA BRAMBATI

**FILMES ORODISPERSÍVEIS PARA HIGIENIZAÇÃO BUCAL DE CÃES:
DELINEAMENTO FARMACOTÉCNICO E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Veterinárias, linha de pesquisa em Diagnóstico e Terapêutica das Enfermidades Clínico-cirúrgicas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a: Janaina Cecília Oliveira Villanova

Coorientadora: Prof^a. Dr^a: Juliana Alves Resende

ALEGRE-ES

2021

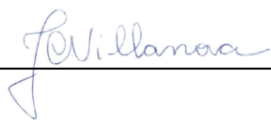
RENATO ALMEIDA BRAMBATI

**FILMES ORODISPERSÍVEIS PARA HIGIENIZAÇÃO BUCAL DE CÃES:
DELINEAMENTO FARMACOTÉCNICO E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA**

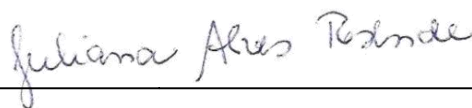
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias do Centro de Ciências Agrárias e Engenharias - CCAE, da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Veterinárias, linha de pesquisa em Diagnóstico e Terapêutica das Enfermidades Clínico-cirúrgicas.

Aprovado em 26 de Agosto de 2021.

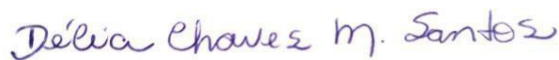
COMISSÃO EXAMINADORA



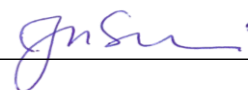
Prof^a. Dr^a. Janaína Cecilia Oliveira Villanova
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientadora



Prof^a. Dr^a. Juliana Alves Resende
Universidade Federal do Espírito Santo
Coorientadora



Prof^a. Dr^a. Délia Chaves M. dos Santos
Universidade Federal do Espírito Santo
Avaliadora



Prof^a Dr^a. Juliana Aparecida Severi
Universidade Federal do Espírito Santo
Avaliadora

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus por me abençoar com o dom da vida e saúde, me permitindo concluir mais essa etapa, conquistando o título de Mestre em Ciências Veterinárias.

À Universidade Federal do Espírito Santo, em especial, o Campus de Alegre pela infraestrutura fornecida para a conclusão do curso e do projeto.

À professora e amiga Janaina por se lembrar do ex-aluno e incentivar retomada aos estudos, desta vez sob sua orientação e, por ter confiado e acreditado na minha capacidade. Meu muito obrigado pelos seus ensinamentos.

À minha coorientadora Juliana Alves Resende pelo apoio prestado nos testes microbiológicos e disponibilidade de auxílio na obtenção dos resultados.

Às minhas filhas (Júlia e Melina) pelo fato de existirem e me proporcionarem coragem todos os dias para eu seguir em frente. Vocês são minha motivação diária.

À minha amada esposa (Leilliany), fantástica e iluminada, por todo apoio, incentivo, conversas, pela parceria de vida. Sem você essa conquista não seria possível.

Ao meu sogro (Jaldinei) e minha sogra (Nete) por todo carinho, preocupação, apoio e incentivo nos momentos em que tive dificuldades, principalmente quando da necessidade de estar ausente para realização das atividades.

À Farmácia Manipula (Élder e Alice) pelo apoio e disponibilidade do laboratório para obtenção das amostras utilizadas nas análises e à flexibilidade de horários para acompanhar as aulas.

À toda equipe da Farmácia Manipula pela compreensão, apoio e auxílio na produção das formulações, em especial ao colega de trabalho e irmão de coração Marciel Antônio Zonta por acreditar, aconselhar e compreender os momentos de minha ausência para que fosse possível o cumprimento dos compromissos referentes ao curso.

Aos colegas do Laboratório de Produção Farmacêutica pela parceria e auxílio na parte experimental deste trabalho. Muito bom trabalhar com vocês.

À Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) pela concessão de auxílio financeiro – Edital Universal nº 21/2018 (TO # 201/2019).

“Se não puder voar, corra. Se não puder correr, ande. Se não puder andar, rasteje, mas continue em frente de qualquer jeito”.

Martin Luther King Jr.

RESUMO

BRAMBATI, RENATO ALMEIDA. **FILMES ORODISPERSÍVEIS PARA HIGIENIZAÇÃO BUCAL DE CÃES: DELINEAMENTO FARMACOTÉCNICO E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA.** 2021. 104p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Centro de Ciências Agrárias e Engenharias, Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, ES, 2021.

A farmacoterapia personalizada ganha cada vez mais espaço no setor veterinário, favorecendo o desenvolvimento de formas farmacêuticas alternativas que podem ser preparadas em escala magistral, de maneira individualizada, conforme a necessidade terapêutica de cada espécie animal. A fim de contribuir para o desenvolvimento de produtos destinados à auxiliar na higienização bucal de cães, o objetivo do presente trabalho foi delinear, preparar, avaliar a qualidade e pesquisar a eficácia antimicrobiana de filmes orodispersíveis (ODFs) contendo digluconato de clorexidina (DC) preparados para uso como coadjuvante na higienização bucal de cães. O DC é ingrediente ativo já empregado em formas farmacêuticas convencionais para uso bucal em cães, porém, requer a aplicação pelo tutor por fricção. Na primeira etapa do trabalho, foram preparadas 22 formulações de bases isentas do ingrediente ativo, nomeadas ODF1 a ODF22, empregando diferentes concentrações de polímeros naturais, naturais modificados e sintéticos, além de plastificantes, diluentes, tensoativos e edulcorantes. Na seleção das melhores bases, foram eliminadas aquelas de elevada viscosidade ou fluidez, a partir das quais não foi possível formar filmes, bem como aquelas que originaram filmes não contínuos, rígidos, frágeis, quebradiços, pegajosos, e de difícil espalhamento ou remoção das placas. Das 22 bases preparadas, as seguintes foram selecionadas para o preparo de ODFs e continuidade do trabalho: ODF3, ODF4, ODF5, ODF9, ODF10, ODF17, ODF19, ODF21. A qualidade dos filmes foi avaliada mediante determinação do aspecto, peso médio, espessura, pH, resistência a dobra, umidade residual e tempo de desintegração em água e em tampão saliva-simulada. A partir dos resultados foram selecionadas três formulações de bases (ODF3, ODF5 e ODF21) para a realização da segunda etapa do trabalho. Nas bases selecionadas foram incorporadas 3 concentrações de DC (0,625, 1,25 e 2,5% p/p) e os filmes obtidos foram submetidos aos mesmos ensaios físico-químicos para avaliação da

qualidade. Adicionalmente, a atividade antimicrobiana dos filmes que apresentaram os melhores resultados foi pesquisada frente a cepas de *Escherichia coli* (ATCC 25.922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25.923), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12.228) e *Candida albicans* (ATCC 24.433), empregando método de disco-difusão modificado. Nos ODFs contendo DC, observou-se que somente as formulações provenientes da base ODF21 com 2,5% p/p de PVP (ODFC7 a ODFC9), atenderem às recomendações de qualidade. Para todas as concentrações de DC incorporadas foi observada atividade antimicrobiana. No entanto, não houve variação significativa para a formulação preparada com o ingrediente ativo na concentração de 1,25% p/p sobre *S. aureus* quando comparada à concentração de 0,50% p/p. A partir dos resultados, pode-se concluir que a formulação ODFC8, baseada na mistura entre pululano, goma xantana, gelatina e PVP, com 1,25% p/p de DC, é potencialmente útil para higienização bucal de cães.

Palavras-chave: filmes orodispersíveis, digluconato de clorexidina, atividade antimicrobiana, cães.

ABSTRACT

BRAMBATI, RENATO ALMEIDA. **ORODISPERSIBLE FILMS FOR ORAL HYGIENIZATION OF DOGS: PHARMACOTECHNICAL DESIGN AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY**. 2021. 104p. Dissertation (Master's Degree in Veterinary Science) – Centro de Ciências Agrárias e Engenharias, Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, ES, 2021.

Personalized pharmacotherapy has been gaining more and more space with the development of alternative pharmaceutical forms that can be produced on a masterly scale, individually, according to the therapeutic needs of each animal species. The objective of the present work was to develop orodispersible films (ODFs) containing chlorhexidine gluconate (DC) for use as an adjunct in oral hygiene in dogs. In the first stage of the work, 22 base formulations free from the active ingredient were prepared, named ODF1 to ODF22, using different concentrations of natural, modified natural and synthetic polymers, in addition to plasticizers, extenders, surfactants and sweeteners. In the selection of the best bases, those with high viscosity or fluidity, from which it was not possible to form films, were eliminated, as well as those that originated non-continuous, rigid, fragile, brittle and sticky films, difficult to spread or remove. Of the 22 prepared bases, the following were selected for the preparation of ODFs and work continuity: ODF3, ODF4, ODF5, ODF9, ODF10, ODF17, ODF19, ODF21. Film quality was evaluated by determining appearance, average weight, thickness, pH, bending strength, residual moisture and disintegration time in water and in simulated saliva buffer. From the results, three base formulations were selected (ODF3, ODF5 and ODF21), in which 3 concentrations of DC (0.625, 1.25 and 2.5% w/w) were incorporated, which were submitted to the same tests for quality assessment. Additionally, the antimicrobial activity of ODFs containing DC against *Escherichia coli* (ATCC 25,922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25,923), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12,228) and *Candida albicans* (ATCC 24,433) strains was investigated using a modified disk-diffusion method. In the ODFs containing DC, it was observed that only the formulations from the ODF21 formulation with 2.5% w/w of PVP (ODFC7 to ODFC9) meet the quality recommendations. All formulations containing DC were shown to be active against the strains of microorganisms studied, with the smallest statistical variations

observed for the formulations ODFC7 to ODFC9. From the results, it can be concluded that orodispersible films based on a mixture of pullulan, xanthan gum, gelatin and PVP, with 1.25% w/w of DC is potentially useful for oral hygiene in dogs.

Keywords: orodispersible films, chlorhexidine gluconate, antimicrobial activity, oral hygiene, dogs.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

DC	Digluconato de clorexidina
EDTA	Edetato Dissódico
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
MHA	Ágar Mueller-Hinton
ODFs	Filmes orodispersíveis
ODFCs	Filmes orodispersíveis contendo clorexidina na forma digluconato
PEG	Polietilenoglicol
PPG	Propilenoglicol
PVP	Polivinilpirrolidona
RDC	Resolução Diretoria Colegiada
UR	Umidade relativa

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 - Representação da cavidade bucal de cães.....	18
Figura 2 - Imagem da vista lateral da dentição dos cães.....	19
Figura 3 - Estrutura química do digluconato de clorexidina.....	23
Capítulo 1	
Figura 1 - Acessório adaptado para espalhamento das blendas e obtenção dos filmes.....	57
Figura 2 - Imagem representativa dos ODFS	62
Capítulo 2	
Figura 1. Acessório adaptado para espalhamento das blendas e obtenção dos filmes.....	81
Figura 2. Imagem representativa dos filmes contendo DC nas concentrações de 0,625% p/p (ODFC1 e ODFC7), 1,25% p/p (ODFC2, ODFC5 e ODFC8) e 2,5% p/p (ODFC3, ODFC6 e ODFC9).....	87
Figura 3. Curva analítica obtida para soluções de DC em água purificada a 262nm.....	96

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1. Tipos de filmes de uso oral e principais características que diferenciam os mesmos.....	27
Capítulo 1	
Tabela 1. Composição qualitativa e quantitativa das dispersões poliméricas preparadas a partir de polímeros naturais e naturais modificados.....	58
Tabela 2. Composição qualitativa e quantitativa das dispersões poliméricas contendo polímeros naturais, naturais modificados e sintéticos.....	59
Tabela 3. Resultados de peso médio (mg), espessura (μm), pH, umidade residual (UR) e resistência à dobra (RD) dos ODF's preparados a partir de formulações contendo polímeros naturais e naturais modificados (ODF3, ODF4, ODF5, ODF9 e ODF10) e na presença de PVP (ODF17, ODF19 e ODF21).....	63
Tabela 4. Resultados dos tempos inicial e final de desintegração dos ODF's preparados a partir de formulações contendo polímeros naturais (ODF3, ODF4, ODF5, ODF9 e ODF10).....	67
Tabela 5. Resultados dos tempos inicial e final de desintegração dos ODF's preparados a partir de formulações contendo polímeros naturais e PVP (ODF17, ODF19 e ODF21).....	68
Capítulo 2	
Tabela 1. Composição qualitativa e quantitativa das dispersões poliméricas.....	81
Tabela 2. Resultados da avaliação do peso médio ($n = 20$) segundo a Farmacopeia Europeia 10 ^a edição.....	88
Tabela 3 Resultados das análises dos parâmetros de qualidade.....	90
Tabela 4. Média e desvio padrão das zonas de inibição (mm) observadas para as formulações provenientes de ODFP3.....	93
Tabela 5. Valores encontrados no ensaio de uniformidade de conteúdo em 2 amostras de 10 unidades posológicas cada.....	97

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Cavidade bucal e higienização bucal em cães	16
2.2 Digluconato de clorexidina	21
2.3 Manipulação de filmes orais	23
2.3.1 Filmes orodispersíveis.....	26
2.3.2 Composição, métodos de preparo e acondicionamento dos ODFs.....	29
2.3.3 Atributos de qualidade dos filmes orodispersíveis.....	32
3 OBJETIVOS	39
3.1 Objetivo geral	39
3.2 Objetivos específicos	39
4 ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO	40
REFERÊNCIAS	41
CAPÍTULO 1	53
DESENVOLVIMENTO DE BLENDA POLIMÉRICAS E PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES ORODISPERSÍVEIS	53
1 INTRODUÇÃO	55
2 MATERIAIS E MÉTODOS	56
2.1 Materiais	56
2.2 Desenvolvimento das formulações e preparo das blendas	56
2.3 Avaliação dos parâmetros de qualidade dos filmes	57
2.3.1 Caracterização macroscópica	57
2.3.2 Medida da espessura	57
2.3.3 Peso médio	60
2.3.4 Tempo de desintegração.....	60
2.3.5 Resistência a dobra.....	60
2.3.6 Medida do pH.....	60
2.3.7 Umidade residual.....	60
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	61
3.1 Seleção das blendas e dos ODFs	61
3.2 Avaliação dos atributos de qualidade dos ODFs	61
4 CONCLUSÕES	68

REFERÊNCIAS	69
CAPÍTULO 2	74
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE FILMES ORODISPERSÍVEIS CONTENDO DIGLUCONATO DE CLOREXIDINA DESTINADOS AO USO COMO ANTISSÉPTICO ORAL PARA CÃES	74
1 INTRODUÇÃO	76
2 MATERIAIS E MÉTODOS	79
2.1 Materiais	79
2.2 Métodos	80
2.2.1 Preparo das blendas poliméricas e obtenção dos ODFs.....	80
2.2.2 Avaliação dos atributos de qualidade dos filmes.....	81
2.2.2.1 Caracterização macroscópica.....	81
2.2.2.2 Espessura e peso médio.....	82
2.2.2.3 Tempo de desintegração.....	82
2.2.2.4 Resistência a dobra.....	82
2.2.2.5 Medida do pH.....	82
2.2.2.6 Umidade residual.....	82
2.2.3 Atividade antimicrobiana <i>in vitro</i>	83
2.2.4 Determinação do teor de digluconato de clorexidina nos ODFS.....	83
2.2.5 Análises estatísticas.....	84
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	85
3.1 Digluconato de clorexidina na higienização bucal	85
3.3 Avaliação dos atributos de qualidade físico-químicos dos ODFs	88
3.4 Pesquisa da atividade antimicrobiana <i>in vitro</i>	93
3.5 Determinação do teor de DC nos filmes ODFC8	95
4 CONCLUSÕES	98
REFERÊNCIAS	99

1 INTRODUÇÃO

Animais, frequentemente, fazem uso de produtos farmacêuticos desenvolvidos para uso humano, uma vez que a disponibilidade daqueles aprovados para uso exclusivo em veterinária, para todas as espécies e indicações possíveis, é pequeno (DAVIDSON, 2017). Mediante tal panorama, a manipulação de produtos farmacêuticos personalizados vem ganhando cada vez mais espaço e, formas farmacêuticas alternativas têm sido idealizadas e preparadas em farmácias magistrais para preencher uma lacuna criada pela falta de produtos que atendam a necessidades específicas das diversas populações animais, nomeadamente, dos animais de companhia (VISSER *et al.*, 2017).

Biofilmes dentários podem ser definidos como comunidades dinâmicas de células microbianas firmemente aderidas a uma superfície biótica e abiótica e embebidas numa matriz extracelular (CHENICHERI *et al.*, 2017). Na cavidade bucal dos cães, os biofilmes são compostos, predominantemente, por microrganismos endógenos envoltos por proteínas e glicoproteínas presentes na saliva e no fluido gengival (ROUDEBUSH; LOGAN; HALE, 2005). A progressão da formação do biofilme dentário induz diversas alterações no equilíbrio microbiano, podendo originar a placa dentária, formada por agregados de bactérias e seus subprodutos, componentes salivares, detritos orais e células epiteliais e inflamatórias ocasionais (RIGGIO *et al.*, 2011; WHYTE *et al.*, 2014). A placa dentária, por sua vez, favorece o desenvolvimento da doença periodontal (DP), identificada como a ocorrência clínica mais comum em cães domésticos (ABDALLA *et al.*, 2017; KYLLAR; WITTER, 2005). Além de intervenções farmacológicas nos casos mais graves da DP, a profilaxia se caracteriza como uma importante ferramenta para reduzir sua incidência. Apesar da prática mais eficaz ser a escovação diária para remoção física do biofilme, o tutor pode encontrar dificuldades para executar a limpeza diária em função da não cooperação do animal. Neste contexto, o emprego de adjuvantes baseados em métodos químicos pode auxiliar na remoção do biofilme dentário (GORREL, 2004; HALE, 2003).

Filme orodispersível é um tipo de filme baseado em polímeros naturais, naturais modificados ou sintéticos, sozinhos ou associados, delineado para atuar como plataforma para liberação de fármaco na mucosa bucal, visando sua ação

local ou sistêmica, a partir de mecanismos de liberação convencional ou modificada, consoante o tipo de polímero utilizado na formação das matrizes (KARKI *et al.*, 2016; FOO *et al.*, 2018; THABET; BREITKREUTZ, 2018; SOUZA *et al.*, 2018). Filmes orodispersíveis (ODFs), preparados em escala magistral, surgem como uma forma farmacêutica promissora para a clínica veterinária, uma vez que são de fácil administração; contém uma dose precisa de ingredientes ativos destinados a usos diversos; não requerem a administração com água; e, não provocam engasgamento do animal. Ainda, os ODFs podem ou não aderir à mucosa bucal, favorecendo maior tempo de contato e permanência do ingrediente ativo na mucosa (VISSER *et al.*, 2015a; VISSER *et al.*, 2015b; VISSER *et al.*, 2017).

Neste cenário, propor o preparo de um ODF, capaz de liberar o digluconato de clorexidina localmente na mucosa bucal de cães, sem a necessidade da aplicação e espalhamento pelo tutor, é de grande interesse. Apesar do grande número de trabalhos que tratam do desenvolvimento de ODFs para uso humano e, do grande número de medicamentos aprovados e comercializados para esta população, os relatos acerca da existência de ODFs para uso na prática veterinária são escassos. Somente dois artigos abordam o uso de ODFs em veterinária. Assim, o objetivo do presente trabalho foi preparar, caracterizar e avaliar a qualidade de filmes orodispersíveis contendo digluconato de clorexidina, com vistas ao uso como coadjuvante na higienização bucal de cães. A clorexidina é um ingrediente ativo de amplo espectro antimicrobiano, utilizado para a manutenção da saúde gengival e tratamento da gengivite tanto em humanos quanto em animais, presente em produtos de higiene apresentados na forma de solução, gel e creme, que permanecem em contato com a mucosa bucal do animal por um período curto de tempo e que requerem aplicação e espalhamento pelo tutor.

O trabalho foi dividido em duas etapas: na primeira, foi proposto o preparo de diferentes bases isentas do ingrediente ativo, entre as quais foram selecionadas aquelas que apresentaram melhores resultados para os parâmetros de qualidade analisados. Na segunda etapa, o DC foi incorporado em diferentes concentrações nas bases selecionadas e os filmes contendo o ingrediente ativo foram submetidos aos ensaios de controle de qualidade físico-químicos e avaliação da eficácia antimicrobiana, a fim de selecionar a melhor formulação para a finalidade pretendida.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Cavidade bucal e higienização bucal em cães

Inúmeros benefícios psicológicos, fisiológicos e sociais podem ser alcançados através da relação positiva estabelecida entre animais de companhia e lazer e os homens. Com o passar dos anos, animais destas populações passaram a conviver de maneira mais íntima com os humanos, sendo designados animais de estimação ou pets. Os pets são considerados membros da família sendo intitulados muitas vezes, como filhos (MACENTE *et al.*, 2016).

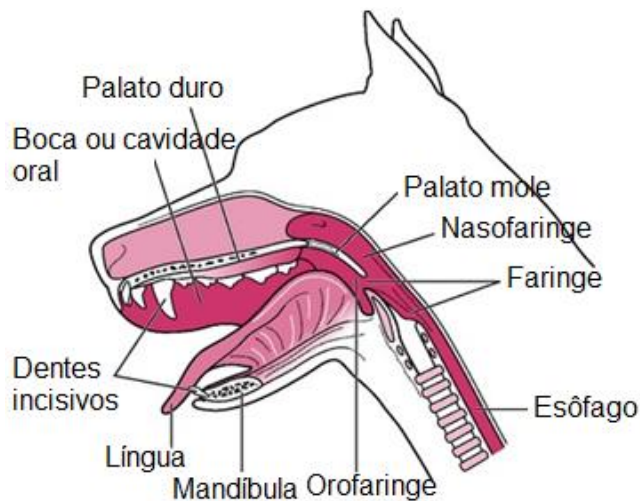
Na atualidade, paralelamente ao aumento da população de pets, a prática da odontologia veterinária preventiva vem se destacando, com intuito de minimizar os danos provocados pelas patologias bucais e propor cuidados gerais para promoção da saúde dos pequenos animais (COSTA, 2020). Porém, a saúde bucal dos pets nem sempre é colocada como prioridade por seus tutores, sendo necessárias intervenções de profissionais veterinários que atuam na área de odontologia, a fim de tratar, prevenir e orientar os tutores acerca dos cuidados mínimos com a higiene bucal dos animais (DUBOC, 2009; VENTURINI, 2006). Problemas como mal odor, dor e desconforto ou até problemas mais graves, que possam interferir na ingestão de água e alimentos ou causar infecções sistêmicas, podem comprometer a saúde bucal e requerem ações profiláticas constantes (DUBOC, 2009; GORREL, 2004; SANTOS; CARLOS; ALBUQUERQUE, 2012; VENTURINI, 2006).

A boca dos cães é o local anatômico onde se inicia o aparelho digestivo, por onde entram os alimentos e medicamentos, apresentando também as funções de defesa e ataque contra predadores. A boca desempenha a função de mistura do alimento com a saliva, iniciando assim o processo digestivo. Através dos ofegos pela boca, os cães também controlam a perda de calor e auxiliam na respiração (DYCE; SACK; WENSING, 2010).

A boca é uma ampla cavidade alongada, com formas e tamanhos que variam de acordo com a espécie e a raça (RIVA, 2005). Nos cães, a cavidade oral que tem início entre os lábios e segue em direção a faringe, é dividida em cavidade oral propriamente dita, sendo o espaço delimitado pelas arcadas dentárias e, o vestíbulo,

espaço entre as arcadas dentárias e os lábios (DYCE; SACK; WENSING, 2010). Estas e as demais estruturas que compõem a cavidade bucal dos cães são representadas na Figura 1.

Figura 1 - Representação da cavidade bucal de cães



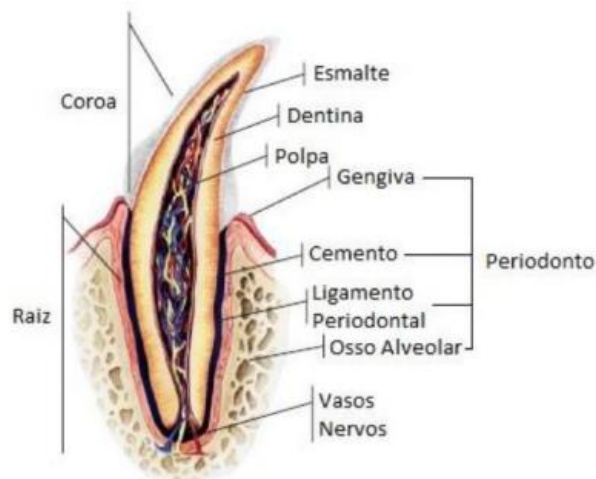
Fonte: HEINZLMANN, 2019.

Os dentes dos cães possuem formato alongado e cônico, sendo adaptados ao comportamento alimentar das raças. Os dentes separam, mastigam, rasgam e trituram os alimentos, iniciando o processo digestivo. Também, são utilizados para a caça, para o alívio de coceiras, deslocamento dos filhotes, apreensão de outros objetos e como arma, em lutas contra outros animais (DYCE; SACK; WENSING, 2010; KOWALESKY, 2005). Os cães possuem 42 dentes permanentes dos quais 12 são incisivos (6 de cada lado da arcada dentária), 4 caninos (2 na arcada superior e 2 na inferior), 16 pré-molares (8 em cada arcada) e 10 molares (4 na arcada dentária e na inferior possui) (DYCE; SACK; WENSING, 2010; KOWALESKY, 2005).

Cada dente é formado por três camadas - polpa, esmalte e dentina e, é dividido em três regiões, que são a raiz, o colo e a coroa (Figura 2). A raiz é a região que se encontra dentro da gengiva e é recoberta pelo cimento. Já a coroa, é a região visível do dente e é recoberta pelo esmalte. O colo é a região que está presente entre a raiz e a coroa (MORAIS, 2020). Uma região importante dos dentes dos cães é o periodonto, composto pela gengiva, ligamento periodontal, cimento e osso alveolar. A gengiva é uma estrutura responsável por dar proteção aos dentes e

recobre a raiz e o osso alveolar. O cemento é formado por tecido conjuntivo calcificado e reveste a raiz do dente, sendo depositado de maneira contínua durante a vida do animal. O osso alveolar possui cavidades conhecidas como alvéolos, que são os locais onde os dentes estão inseridos graças à fixação fornecida pelo ligamento periodontal (MORAIS, 2020).

Figura 2 - Anatomia do dente canino e do periodonto



Fonte: MORAIS, 2020.

Os cães possuem ainda na cavidade bucal diversas glândulas salivares, entre elas a glândula parótida, a glândula mandibular, a glândula sublingual e a glândula zigomática. As principais funções da saliva estão relacionadas com a limpeza mecânica das bocas e dos dentes e auxiliar na digestão dos alimentos (DYCE; SACK; WENSING, 2010). O pH da cavidade bucal dos cães é alcalino, variando entre 7,3 a 9,0 (GIOSO, 2007).

A saúde integral e o bem estar dos cães são aspectos diretamente relacionados à saúde bucal dos mesmos, uma vez que dor, incômodo e sangramento gengival podem produzir alterações comportamentais, o que nem sempre é percebido pelos tutores (GORREL, 2004). As principais afecções relatadas que afetam a saúde bucal dos cães são neoplasias, estomatite crônica, reabsorção radicular, cálculos, placas dentárias, gengivite, periodontite e a doença periodontal propriamente dita (GORREL, 2004; GORREL, 2005).

Entre as principais afecções anteriormente relatadas como comuns nos cães se destacam aquelas provenientes de infecções microbianas relacionadas à

formação dos biofilmes dentários, que podem ser definidos como comunidades dinâmicas de células microbianas firmemente aderidas a uma superfície biótica e abiótica e embebidas numa matriz extracelular (CHENICHERI *et al.*, 2017).

Na cavidade bucal dos cães, os biofilmes são compostos, predominantemente, por microrganismos endógenos envoltos por proteínas e glicoproteínas presentes na saliva e no fluido gengival (ROUDEBUSH; LOGAN; HALE, 2005). A progressão da formação do biofilme dentário induz diversas alterações no equilíbrio microbiano, podendo originar a placa dentária, formada por agregados de bactérias e seus subprodutos, componentes salivares, detritos orais e células epiteliais e inflamatórias ocasionais (RIGGIO *et al.*, 2011; WHYTE *et al.*, 2014). A placa dentária, por sua vez, favorece o desenvolvimento da doença periodontal (DP), identificada como a ocorrência clínica mais comum em cães domésticos (KYLLAR; WITTER, 2005; ABDALLA *et al.*, 2017). A DP, por sua vez, pode desencadear efeitos sistêmicos, causando danos cardíaco, hepático e urinário (SANTOS; CARLOS; ALBUQUERQUE, 2012).

Um estudo realizado por Ramos (2010) apontou, mediante análises de resultados de exames hematológicos e microbiológicos, que a DP pode provocar bacteremia como uma de suas manifestações sistêmicas. Segundo relatos na literatura, inúmeras bactérias podem ser identificadas na microbiota oral de cães saudáveis e portadores de DP, sendo as principais: *Bacteroides heparinolyticus*, *Pasteurella dagmatis*, *Actinomyces canis*, *Streptococcus sanguis*, *Actinomyces viscosus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Desulfomicrobium orale*, *Porphyromonas salivosa*, *Porphyromonas denticanis*, *Porphyromonas gulae*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* e *Fusobacterium nucleatum*, entre outras (GIOSO, 2007; GORREL, 2004; HARDHAM *et al.*, 2005).

Roza e Santana (2018) observaram que mais de 80% de cães adultos acompanhados apresentaram DP, o que pode ser atribuído, entre outros fatores, à desinformação dos tutores a respeito da manutenção da saúde bucal de seus animais, evidenciando, a importância das ações profiláticas e higienização para o combate desta patologia (FERNANDES *et al.*, 2012; MADEIRA, 2017).

A formação do biofilme dentário ocorre quase imediatamente após sua remoção em consultório. Segundo Robedeush, Logan e Hale (2005), cerca de um milhão de microrganismos são depositados por mm² de superfície do dente logo após a realização de procedimentos físicos para remoção do biofilme. Cuidados

especializados como o polimento e a realização da escovação pelo proprietário no ambiente doméstico, se constituem como procedimentos efetivos para remoção do biofilme e, para evitar a formação da placa e da DP. Os métodos de higienização bucal em cães se baseiam em físicos e químicos.

Os métodos físicos são geralmente mais simples e de escolha primária pelos tutores, sendo baseado na escovação dos dentes dos pets. O sucesso da escovação se dá através do atrito promovido com a superfície do dente, devendo ser realizada todos os dias a fim de bloquear a formação do biofilme e adesão da placa dentária (ROUDEBUSH; LOGAN; HALE, 2005).

Produtos em forma de biscoitos, tiras e ossos com diferentes sabores, odores e texturas também podem auxiliar na higienização bucal e prevenção de DP, pois são utilizados para promover fricção com a superfície dos dentes, podendo ser entendidos pelos animais como brinquedos (JEUSETTE, 2016; RAY; EUBANKS, 2009; GALLAGHER, 2013). A oferta de alimentos em diferentes formatos e tamanhos assim como os petiscos mastigáveis constitui uma boa alternativa para auxiliar na higienização bucal dos cães, sendo de boa aceitação, visto que também causam atrito com os dentes (PRIPREM *et al.*, 2014). Já a oferta de brinquedos ou alimentos para essa finalidade não promove a remoção das sujidades e da carga microbiana em todos os dentes de maneira uniforme. Portanto, a escovação e o polimento em consultórios, bem como a escovação em casa devem ser mantidos (PAIVA *et al.*, 2007).

Além dos métodos físicos, na maioria dos casos faz-se necessário a utilização de métodos químicos na higienização, como uso de agentes de limpeza, antissépticos sintéticos e naturais, enzimas, minerais e outros. Devido ao avanço das afecções têm sido feita associações de substâncias farmacologicamente ativas, como antissépticos para inibição da proliferação microbiana, uso de enzimas, capazes de destruir as interações químicas formadas entre o biofilme bacteriano e a superfície dos dentes, e os minerais, que atuam bloqueando a formação dos cálculos dentinários (GALLAGHER, 2013).

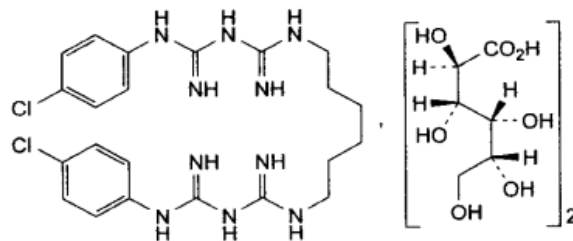
Entre os ingredientes ativos comumente empregados na higienização bucal de cães se destaca a clorexidina, na forma digluconato (DC), disponível comercialmente em concentrações que variam de 0,12% a 0,50%. As principais formas farmacêuticas encontradas para uso na higienização bucal de cães para aplicação mediante escovação são soluções, cremes, pastas, géis, espumas e

pomadas mucoadesivas. No caso das formas semissólidas, podem ser usadas diretamente nas escovas ou nas dedeiras e os líquidos, podem ser usados com auxílio de algodão, cotonetes ou aplicados por irrigação, utilizando seringas ou frascos *spray*, diretamente sobre os dentes e na cavidade bucal (CLARKE, 2006; ROUDEBUSH; LOGAN; HALE, 2005).

2.2 Digluconato de clorexidina

A clorexidina é uma biguanidina de origem sintética, que possui caráter catiônico e apresenta propriedades antissépticas, bactericida e bacteriostática. Quimicamente, a clorexidina é um composto que possui dois anéis clorofenólicos e dois grupos bis-biguanida ligados simetricamente por cadeias de hexametilênica. Essa bis-biguanida é uma base forte, carregada positivamente, praticamente insolúvel em água, sendo a forma do sal digluconato de clorexidina (Figura 3) a de maior solubilidade em água e pH fisiológico (GONÇALVES *et al.*, 2016).

Figura 3 - Estrutura química do digluconato de clorexidina



Fonte: EP, 2005.

O digluconato de clorexidina (DC) possui fórmula molecular $C_{28}H_{42}Cl_2N_{10}O_7$ e massa molar igual a $701,602 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. É comercializado na forma líquida, usualmente dissolvido em água, originando solução aquosa que contém não menos que 19% p/v e não mais que 21% p/v do ingrediente ativo. É um líquido amarelo claro, límpido e inodoro (MARTINDALE, 2007; ARAUJO *et al.*, 2009; FIORENTINO, 2009). A solução aquosa a 5% v/v tem pH 5,5 a 7 e densidade relativa (20 °C) de 1,06 a 1,07 g/mL. As

soluções aquosas dos sais de clorexidina alcançam sua máxima estabilidade química e atividade antimicrobiana em pH entre 5 e 8 (MARTINDALE, 2007).

A clorexidina possui amplo espectro de ação contra cepas de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, sendo mais eficaz contra as primeiras. Seu considerável espectro antimicrobiano, persistência e baixa toxicidade, promoveram o uso desta substância em diversas áreas relacionadas à saúde humana e animal, entre as quais, antissepsia das mãos, higienização bucal, antimicrobiano para o tratamento de lesões cutâneas e queimaduras e, higienização de patas e pelos de animais. Ainda, pode ser incorporada em soluções para desinfecção de lentes de contato (GONÇALVES *et al.*, 2016). O efeito bactericida da clorexidina é obtido pelo uso de concentrações mais elevadas, ao passo que concentrações menores promovem efeito bacteriostático (ALMEIDA; DUQUE; MARION, 2014).

Segundo alguns autores, o efeito antibacteriano se dá mediante interação não-específica do ingrediente ativo com membrana celular, causando alterações na permeabilidade da membrana celular, seguida por extravasamento de constituintes intracelulares. O efeito antimicrobiano se dá, primariamente, pela atração entre a parte catiônica da molécula de clorexidina e a carga negativa do ácido fosfolipídico presente na membrana celular dos microrganismos. A adsorção é mantida por interações eletrostáticas, provavelmente, do tipo ligação de hidrogênio e promove alteração da permeabilidade da membrana celular, resultando na perda de componentes intracelulares e no desequilíbrio osmótico celular (GONÇALVES *et al.*, 2016; ZANATA; ROSING, 2007).

Os efeitos adversos da clorexidina para uso na higienização bucal, descritos em vários estudos são: descamação reversível da mucosa, alterações do paladar, formação de manchas e pigmentação dentária, que podem ser removidas facilmente por profilaxia dental. No entanto, tais efeitos são proporcionais à dosagem e ao tempo de uso do agente (KARL *et al.*, 2001).

A concentração máxima de clorexidina em enxaguantes bucais antissépticos é disposta na Resolução RDC nº 29/2012, e seu valor é 0,3% p/v, podendo ser utilizado além do sal DC, o diacetato de clorexidina ou o dicloridrato de clorexidina (BRASIL, 2012). Em medicamentos de uso tópico e ação externa, a concentração usual de clorexidina varia de 0,4 a 4% p/v, conforme regulamentado na Resolução RDC nº 107/2016 (BRASIL, 2016). Podem ser utilizados os mesmos sais

mencionados anteriormente, sendo preparadas, soluções, géis, espumas, loções ou cremes, contendo o ingrediente ativo.

A clorexidina pode ser incorporada em diferentes formulações, sendo destinada ao uso em medicamentos antissépticos de uso tópico, com ação externa e local, incorporada nas formas farmacêuticas solução, loção, creme, gel, pastilha ou goma de mascar. Em produtos de higiene e beleza, a clorexidina é amplamente utilizada em produtos para escovação ou bochecho, na forma de soluções, cremes, géis ou espumas (ARAÚJO *et al.*, 2001; HORTENSE, 2010). Segundo Clarke (2006), o DC pode ser incorporado em diferentes formas farmacêuticas que serão empregadas na escovação bucal dos cães. Os produtos podem ser aplicados diretamente nas escovas ou com dedeiras e, os líquidos, podem ser embebidos em algodão, cotonetes ou aplicados por irrigação, com o uso de seringas e frascos com atomização, diretamente na cavidade bucal. No entanto, todas estas formas de uso serão limitadas pela aceitação e pelo comportamento do animal. De acordo com Pires *et al.* (2013), recomenda-se uma frequência de escovação ou aplicação da clorexidina superior a 4 vezes por semana para que o resultado no controle da deposição do biofilme e formação da placa seja satisfatório. Uma alternativa é o uso de formas farmacêuticas capazes de liberar o DC na cavidade bucal, como os filmes orodispersíveis.

Há relatos na literatura acerca da incompatibilidade do DC com tensoativos e outros excipientes de caráter aniônico, tais como os derivados do poli(ácido acrílico), o polímero cruzado de acrilato de alquila C10-30 (Acrypol®), o lauril sulfato de sódio, a trietanolamina e o EDTA, com possibilidade de ocorrência de precipitado visível e redução da atividade antibacteriana (CANGUSSÚ *et al.*, 2015; LI *et al.*, 2014; PRADO *et al.*, 2004; TRAN *et al.*, 2016).

2.3 Manipulação de filmes orais

A preparação magistral ou simplesmente manipulação de medicamentos e produtos de higiene e beleza pode ser definida como a prática de preparar, estabilizar, conservar, embalar e dispensar um produto farmacêutico mediante uma prescrição, originando um produto personalizado, sendo esta atividade integrante da

farmácia, considerada essencial para a prestação de cuidados de saúde (USP, 2017).

As principais vantagens associadas ao uso dos produtos manipulados para os animais são: (i) a oferta de doses específicas para as necessidades terapêuticas, de acordo com a espécie e a massa corporal; (ii) a possibilidade de associação de ingredientes ativos; (iii) a escolha dos excipientes a serem incluídos nas formulações de acordo com o histórico de reações adversas de cada animal; (iv) a possibilidade de adequação da forma farmacêutica à via de administração pretendida; (v) a oferta de produtos preparados a partir de ingredientes ativos descontinuados; (vi) melhorar a aceitação do animal pela forma farmacêutica, pela possibilidade de desenvolver formulações atrativas, no que diz respeito ao sabor, odor e textura; (vii) aumentar o conforto do tutor quando da administração do produto; (viii) otimizar a eficácia e a segurança da farmacoterapia (DAVIDSON, 2017; LUST, 2004; PAPICH, 2005). Todavia, vale lembrar que o foco da manipulação veterinária é atender às necessidades terapêuticas de animais de companhia e de animais exóticos e, não de animais produtores de alimentos, a fim de evitar a exposição humana à presença de resíduos de ingredientes ativos nos alimentos, já que não é objetivo das farmácias magistrais realizar ensaios de quantificação destes resíduos (PAPICH, 2005).

Um número crescente de artigos relata o delineamento farmacotécnico de formas farmacêuticas alternativas para uso veterinário, tais como as pastas orais, géis transdérmicos, biscoitos, orabases e formulações orodispersíveis, como filmes, comprimidos e tabletes (SILVA *et al.*, 2018; TIWARI; MITKARE; BHANGAE, 2014).

Entre as formas farmacêuticas alternativas, os filmes orais têm despertado grande interesse no que diz respeito à disponibilização de produtos para populações especiais. Inúmeros trabalhos relatam o desenvolvimento galênico de filmes para administração oral e bucal, de ação local ou sistêmica, disponibilizando informações sobre otimização de formulações, caracterização, avaliação da qualidade e da estabilidade, potencial em mascarar o sabor e aumentar a aceitabilidade (BORGES *et al.*, 2015a; FOO *et al.*, 2018; ORLU *et al.*, 2017; SLAVKOVA, BREITKREUTZ, 2015; VISSER *et al.*, 2015a; VISSER *et al.*, 2015b)

Nos anos 1970, sistemas de liberação oral de ingredientes ativos baseados em filmes finos, de desintegração rápida, começaram a ser desenvolvidos para substituírem cápsulas, comprimidos, xaropes e suspensões, visando o uso por

pacientes que apresentam problemas de deglutição (DAVIDSON; ROUSSET, 2018; SCHIELE *et al.*, 2013). No entanto, dado a escassez de estudos e materiais propostos para a preparação e acondicionamento dos mesmos, problemas relacionados, principalmente, à estabilidade das formulações, diminuíram o interesse dos laboratórios farmacêuticos pelos filmes naquela época. A partir dos anos 2000, com o lançamento do ListerinePocketpaks® e do Chloraseptic® nos Estados Unidos, tendo em vista o uso de novos polímeros como excipientes e tecnologias de embalagens, o interesse do mercado por esta forma farmacêutica ressurgiu (DAVIDSON; ROUSSET, 2018; MISHRA; AMIN, 2011). Na última década, um grande número de artigos publicados relata o desenvolvimento de diferentes tipos de filmes para administração oral e bucal o que requer, inicialmente, que seja esclarecida a terminologia associada aos mesmos.

Filmes orais podem ser subdivididos em filme orodispersíveis e filmes mucoadesivos. Filmes orodispersíveis são formas farmacêuticas destinadas à desintegração rápida (até 60 s) ou intermediária (até 180 s) na cavidade oral, sem mastigação, com vistas à obtenção de ação local ou sistêmica de um ingrediente ativo (GUO; CREMER, 1999). Nestes filmes, a matriz polimérica se desintegra quando em contato com a saliva, dissolvendo rapidamente (PREIS *et al.*, 2013). O tempo de desintegração intermediário (180 s) pode favorecer a ação local e, nestes casos, as matrizes poliméricas podem apresentar certo grau de inchamento e adesão, sendo geralmente empregados polímeros de baixa massa molar na sua preparação (BORGES *et al.*, 2015a). Para alguns autores, além da ação local, a absorção dos fármacos a partir dos ODFs pode ocorrer na mucosa oral (gingival, sublingual, bucal e palatal), com redução da eliminação pré-sistêmica e otimização da biodisponibilidade, uma vez que a liberação ocorre na cavidade bucal e a etapa de dissolução do fármaco começa mais cedo (BORGES *et al.*, 2015; PREIS *et al.*, 2014).

Ao contrário dos filmes orodispersíveis, que são preparados a partir de polímeros hidrossolúveis naturais, naturais modificados ou sintéticos, sem reticulação física ou química, o que garante a rápida desintegração e liberação do ingrediente ativo, os filmes mucoadesivos podem permanecer no local de aplicação liberando o ingrediente ativo por um período de 1 a 12 h, o que é conseguido pelo uso de polímeros formadores de matrizes ou pela formação de ligações cruzadas, reticulando o sistema. Os filmes mucoadesivos se destinam, preferencialmente, à

ação local, sendo incorporados ingredientes ativos com ação antisséptica, analgésica, anestésica, anticancerígenos, entre outros. No entanto, podem veicular também fármacos destinados à ação sistêmica (DESAI *et al.*, 2011; HERMANS *et al.*, 2014).

Há muita confusão na literatura acerca não somente da terminologia associada aos filmes orais, bem como das características e finalidade de uso dos diferentes tipos existentes. É comum encontrar artigos nos quais os autores relatam o preparo de filmes com tempo de desintegração inferior a 3 min e atribuem a estes, liberação lenta do ingrediente ativo. Na tentativa de elucidar as diferenças entre os filmes orais e as velocidades de liberação a partir de cada um, a Tabela 1 é apresentada.

2.3.1 Filmes orodispersíveis

Filmes orodispersíveis (*orodispersible films* - ODFs), também denominados lâminas, folhas, tiras ou *strips* orodispersíveis, podem ser definidos como formas farmacêuticas sólidas, obtidas na forma de lâminas finas, preparadas a partir de uma matriz polimérica hidrossolúvel, geralmente de polissacarídeos, acrescidas ou não de polímeros sintéticos, destinadas a sofrer dispersão rápida quando colocados na cavidade bucal, sobre a língua ou paredes laterais, sem que haja a necessidade de administração de água ou de mastigação (HOFFMANN; BREITENBACH; BREITKREUTZ, 2011). A dispersão dos ODFs na cavidade oral deve ser completa, não devendo haver resíduos na boca após o uso e, conseqüentemente, não é necessária a remoção da forma farmacêutica (BALA *et al.*, 2013; PREIS *et al.*, 2013).

Segundo a Farmacopeia Europeia 9ª edição (2017), ODFs se apresentam como folhas finas, compostas por uma ou várias camadas, com ou sem ingrediente ativo, que se destinam a ser colocados na cavidade oral e a se dispersarem rapidamente. A Farmacopeia Japonesa incluiu na edição 2017 a monografia dos filmes de uso oral, entre os quais, define filmes de desintegração oral, que se desintegram rapidamente.

Tabela 1. Tipos de filmes de uso oral e principais características que os diferenciam

	Filmes orodispersíveis		Filmes mucoadesivos	Referências
Tipo de liberação	Imediata	Imediata	Modificada	SCHIELE <i>et al.</i> , 2013; DAVIDSON; ROUSSET, 2018
Tempo de desintegração (min)	Rápido (<1)	Intermediário (entre 1 e 3)	Lento (> 60)	PREIS <i>et al.</i> , 2013; HOFFMANN, BREITENBACH, BREITKREUTZ, 2011
Reticulação	Não	Não	Sim	BORGES, <i>et al.</i> , 2017; GALLAGHER, 2013;
Requer remoção	Não	Não	Sim, se não houver degradação	HUSSAIN <i>et al.</i> , 2017; KRAMPE, <i>et al.</i> , 2016a
Capacidade mucoadesiva	Não tem	Baixa	Alta	KHAIRNAR, <i>et al.</i> , 2009; NAFEE <i>et al.</i> , 2003
Capacidade de inchamento	Não tem	Baixa	De acordo com os polímeros da matriz	BORGES <i>et al.</i> , 2015a; MORALES; MCCONVILLE, 2011
Adição de super-desintegrante	Sim	Não	Não	PANDA; DEY; RAO, 2012;
Local de aplicação	Língua	Gengiva ou bochechas	Gengiva, bochechas ou embaixo da língua	DESAI <i>et al.</i> , 2011; HERMANS <i>et al.</i> , 2014
Local de absorção	Sublingual ou TGI	Sublingual ou TGI	Mucosa bucal, sublingual ou TGI	BHURA <i>et al.</i> , 2012; VISSER <i>et al.</i> , 2015a
Tipo de ação	Sistêmica	Local ou sistêmica	Local ou sistêmica	GUO, CREMER, 1999; VASISHT <i>et al.</i> , 2010

Ainda segundo a Farmacopeia Janpones (2017), os ODFs são normalmente preparados espalhando-se uma solução ou suspensão composta do ingrediente ativo, uma mistura de polímeros hidrofílicos e outros aditivos, em água, sobre uma superfície, podendo ser preparados como monocamada ou múltiplas camadas.

No que diz respeito ao aspecto, os ODFs podem ser opacos ou transparentes, coloridos ou não e, com a superfície lisa ou com grumos, desde que a textura seja aceitável. A espessura dos ODFs pode variar entre 50 e 500 μm e a área superficial, entre 1 e 20 cm^2 , conforme a dose de ingrediente ativo e local no qual será aplicado. São flexíveis, devendo se conformar ao local de administração, mas, ao mesmo tempo, devem ser resistentes ao manuseio, transporte e uso. Após o preparo, devem permanecer planos, sem enrolar (BALA *et al.*, 2013). ODFs formados por polímeros hidrofílicos podem apresentar baixa estabilidade frente à umidade e originar texturas e aparências pouco elegantes, especialmente quando expostos às condições ambientais (BORGES *et al.*, 2015a).

Os ODFs apresentam inúmeras vantagens quando comparados a outras formas farmacêuticas convencionais, sendo as principais:

1. Não requerem mastigação e sofrem dispersão rápida na mucosa bucal por ação da saliva. Ao se dispersarem, liberam o ingrediente ativo na cavidade bucal;
2. Não requerem água para a administração reduzem a possibilidade de o animal engasgar ou aspirar a forma farmacêutica sólida e sufocar, quando comparados à outras formas farmacêuticas sólidas orais como as cápsulas e comprimidos;
3. Têm textura e sabor agradável, o que contribui para a boa aceitação;
4. Têm boa aceitação, o que se constitui como um atrativo para o mercado;
5. São formas farmacêuticas leves e fáceis de transportar;
6. Permitem a flexibilização e a personalização das doses;
7. Podem ser desenvolvidos para a administração tanto de ingredientes ativos sintéticos como moléculas bioativas, objetivando alcançar ação local ou sistêmica, com rápido início de ação (BALA *et al.*, 2013; BORGES *et al.*, 2015a; KRAMPE *et al.*, 2016; SLAVKOVA; BREITKREUTZ, 2015; VASISHT *et al.*, 2010; VISSER *et al.*, 2015a; VISSER *et al.*, 2015b; WENING; BREITKREUTZ, 2010).

A boa aceitação dos ODFs pode ser explorada para a administração de medicamentos em cães, uma vez que a via oral é preferida também para estes animais. Na farmacoterapia veterinária, a aceitação voluntária pode aumentar a adesão ao tratamento, uma vez que facilita a administração pelo tutor, assegurando

a manutenção do esquema terapêutico e o sucesso da terapia medicamentosa. No mercado de produtos farmacêuticos para animais de companhia, a conveniência do proprietário é também responsável pela aceitação do produto (YI, 2017).

Os ODFs apresentam algumas desvantagens. Não são a forma farmacêutica de escolha para ingredientes ativos que podem sofrer degradação, que são irritantes para a mucosa bucal ou que possuem sabor muito amargo, uma vez que liberam o ingrediente ativo na cavidade bucal. Ainda, não são ideais para a administração de ingrediente ativo em altas doses (BORGES *et al.*, 2015a; KARKI *et al.*, 2016). Um fator limitante da produção dos ODFs é a escolha do método de preparo, de forma a garantir que a uniformidade de dose seja alcançada. Por fim, são formas farmacêuticas relativamente frágeis, requerendo embalagens e condições de armazenagem diferenciadas. A presença de umidade é o principal fator que gera instabilidades na forma farmacêutica, o que pode torná-las pegajosas e grudentas, além de favorecer a hidrólise do ingrediente ativo (BHURA *et al.*, 2012; MAHAJAN *et al.*, 2011).

2.3.2 Composição, métodos de preparo e acondicionamento dos ODFs

A maioria dos polímeros usados no preparo de filmes orodispersíveis são, predominantemente, hidrofílicos, que vão dissolver e/ou desintegrar, liberando o fármaco (MORALES; MCCONVILLE, 2011). Os principais polímeros empregados no preparo de ODFs são os naturais ou os naturais modificados, derivados da celulose, uma vez que estes são hidrofílicos e apresentam rápida dissolução e/ou dispersão em água. Os principais são: amido, alginato de sódio, pectina, goma arábica, goma xantana, goma carragenana, pullulano, gelatina, quitosana, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC), hidroxietilcelulose (HEC) e carboximetilcelulose sódica (CMC-Na). Polímeros sintéticos podem ser associados a estes para melhorar suas propriedades filmogênicas e auxiliar na modulação da liberação do ingrediente ativo. Os principais são a polivinilpirrolidona (PVP), derivados do ácido acrílico, poli(álcool vinílico) (PVA) e o poli(óxido de etileno) (PEO), principalmente (MORALES; MCCONVILLE, 2011). Um resumo dos principais

excipientes empregados no preparo dos ODFs assim como a função farmacotécnica de cada um é dado no Quadro 1.

Quadro 1 - Principais excipientes utilizados na fabricação dos ODFs

Função farmacotécnica	Exemplo
Estimulantes de saliva	Ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico
Plastificantes	Glicerina, propilenoglicol, polietilenoglicol 400, sorbitol, dibutilsebcato, trietilcitrate
Super-desintegrantes	Amido glicolato de sódio, croscarmelose sódica, crospovidona
Tensoativos	Polissorbato, monolaurato de sorbitano, lauril sulfato de sódio
Conservantes	Sorbato de potássio, benzoato de sódio
Solventes	Água, álcool etílico, acetona, clorofórmio, metanol
Edulcorantes	Sorbitol, manitol, aspartame, esteviosídeo, sucralose, sacarina sódica, frutose, acessulfame de potássio
Flavorizantes	Carne, morango, caramelo, menta, bacon, frango (escolhido de acordo com a preferência de cada espécie)

Na escolha dos polímeros para o preparo dos ODFs deve-se considerar que um filme de uso oral ideal deve ser flexível, elástico e robusto o suficiente para resistir ao manuseio, transporte e estresse do uso. Geralmente, polímeros de baixa massa molar originam matrizes que se dissolvem mais rapidamente enquanto polímeros de massa molar mais alta formam matrizes com melhores propriedades mecânicas e com maior capacidade de inchamento e mucoadesão (BORGES *et al.*, 2015a). Por isto, na maioria das vezes são empregadas blends poliméricas a partir de polímeros naturais ou semissintéticos, com polímeros sintéticos, com vistas a obter um material com propriedades intermediárias e com as características idealmente desejadas para o preparo de ODFs funcionais (DUTRA *et al.*, 2017; KARKI *et al.*, 2016). Adicionalmente, os polímeros escolhidos devem ser atóxicos,

não irritantes para a mucosa oral nas condições de uso e de baixo custo (BORGES *et al.*, 2015a).

Além dos polímeros formadores da matriz, os ODFs podem conter agentes plastificantes. Plastificantes podem ser definidos como excipientes empregados com a finalidade de melhorar as propriedades filmogênicas dos polímeros, aumentando a flexibilidade e a espalhabilidade dos mesmos e, favorecendo o manuseio (CHAMARTHY; PINAL, 2008; MISHRA; PATHAK, 2017). Em geral, a adição de um plastificante provoca mudanças nas propriedades térmicas e mecânicas dos materiais poliméricos, promovendo diminuição da rigidez à temperatura ambiente e redução da temperatura na qual as deformações ocorrem, além de aumento do alongamento até a ruptura, em temperatura ambiente e da tenacidade dos materiais. Os plastificantes geralmente são compostos líquidos de baixa massa molar, adicionados às blendas e interagindo com os polímeros por interações fracas do tipo dipolo-dipolo, Van der Waals e ligação de hidrogênio (SNEJDROVA; DITTRICH, 2012; SOMWANSH *et al.*, 2016). Segundo a Farmacopeia Americana 35ª edição (2011), são exemplos de plastificantes para uso oral: glicerina, propilenoglicol (PPG), polietilenoglicol (PEG 400) e sorbitol. A escolha de um plastificante deve-se basear, entre outros fatores, na atoxicidade associada ao seu uso, na compatibilidade e na miscibilidade com o polímero ou blenda na qual será incorporado (SNEJDROVA; DITTRICH, 2012).

Outros excipientes comumente empregados nas formulações dos ODFs são: espessantes, super-desintegrantes, edulcorantes, flavorizantes, conservantes, antioxidantes e tensoativos, além de agentes promotores da salivagem. Os principais solventes utilizados são água, etanol, e solução hidroalcolica (DIXIT; PUTHIL, 2009; BALA *et al.*, 2013).

No que diz respeito aos métodos de preparo, as técnicas mais comumente empregadas no preparo de ODFs são a moldagem seguida de evaporação do solvente (*solvent-casting*) e a extrusão a quente (*hotmeltingextrusion*). Outras técnicas consideradas inovadoras são a impressão (*printing*) e a passagem por rolos (*rolling*) (BORGES *et al.*, 2015a; KARKI *et al.*, 2016; MORALES; MCCONVILLE, 2011; PREIS *et al.*, 2013).

Entre as técnicas usuais, a moldagem seguida de evaporação do solvente é considerada a de escolha para o preparo de ODFs em escala laboratorial, principalmente devido à facilidade do processo e ao baixo custo do sistema

(BORGES *et al.*, 2015a; MORALES; MCCONVILLE, 2011). Por este método, chamado *casting solvent*, as soluções ou suspensões poliméricas são preparadas, o fármaco é incorporado e o sistema é espalhado sobre o molde, preferencialmente, com o auxílio de um espalhador, para garantir a obtenção de filmes com espessuras uniformes. Os filmes são então secos em estufa (entre 30 e 40° C), em dessecador ou no ambiente (KARKI *et al.*, 2016; KHAIRNAR *et al.*, 2009; KRAMPE *et al.*, 2016).

De modo geral, os artigos relatam o preparo de ODFs pelo método de *casting solvent* com espalhamento das soluções ou suspensões seguido de secagem e do recorte dos filmes em unidades individuais (KARKI *et al.*, 2016; PREIS *et al.*, 2014; THABET; BREITKREUTZ, 2018). Foo *et al.* (2018) propuseram o preparo de ODFs através de moldes unitários, nos quais massas ou volumes pré-estabelecidos de dispersões poliméricas contendo determinada concentração do ingrediente ativo são depositados nos orifícios.

Durante a fabricação de filmes, cuidados devem ser tomados com relação às propriedades reológicas da dispersão polimérica, a miscibilidade entre os polímeros empregados no preparo da matriz, a incorporação de bolhas de ar durante a mistura, na presença de solvente orgânico residual e, na uniformidade de ingrediente ativo nos filmes (KARKI *et al.*, 2016; MORALLES; MCCONVILLE, 2011).

No que diz respeito ao acondicionamento dos ODFs, o tipo e o material de embalagem são considerados cruciais para a manutenção da integridade física e da estabilidade dos filmes. Usualmente, os filmes são acondicionados em pequenas embalagens plásticas, que podem ser guardadas nos bolsos (*pocket packs*), contendo entre 20 e 30 filmes cada. No entanto, quando preparadas em escala magistral, é preferível que cada filme seja acondicionado individualmente, em sachês, para garantir que não haverá exposição dos filmes à umidade do ar (KARKI *et al.*, 2016). Os materiais empregados no preparo das embalagens devem servir de barreira à entrada dos gases e umidade do ar e, ao mesmo tempo, permitirem a fácil retirada dos filmes. O plástico, o alumínio e o papel revestido por folhas de alumínio ou por resinas poliméricas são os mais utilizados (KARKI *et al.*, 2016).

2.3.3 Atributos de qualidade dos filmes orodispersíveis

Alguns atributos de qualidade dos ODFs são considerados críticos, devendo ser pesquisados durante a manipulação e nas unidades posológicas acabadas. No entanto, ainda não há orientações oficiais acerca dos parâmetros para o desenvolvimento, fabricação e avaliação da qualidade dos ODFs. Apesar das Farmacopeias apresentarem a definição da forma farmacêutica filme e sugerirem quais ensaios devem ser realizados, a descrição de testes específicos ou especificações não estão disponíveis. A Farmacopeia Europeia apresenta uma breve descrição da forma farmacêutica e menciona que filmes orodispersíveis devem ter uma liberação adequada de ingrediente ativo e resistência mecânica apropriada (BORGES *et al.*, 2017). Apesar da inexistência de procedimentos de caracterização bem definidos, bem como de orientações sobre propriedades e especificações para os produtos finais, há um consenso na literatura acerca dos principais parâmetros de qualidade a serem pesquisados nos ODFs. São eles: aspecto, características organolépticas, pH, espessura, peso médio, teor, uniformidade de dose, tempo de desintegração, resistência mecânica, conteúdo de água e estabilidade (BORGES *et al.*, 2017; NAIR *et al.*, 2013; PREIS *et al.*, 2013; PREIS *et al.*, 2014).

De maneira geral, os filmes para uso como ODFs devem ser contínuos, com coloração homogênea, lisos, livres de bolhas de outros defeitos, visto que a aparência e aspecto dos produtos estão diretamente relacionados à aceitação dos mesmos por parte dos tutores (ALLEN, 2002; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; KARKI *et al.*, 2016; KRAMPE *et al.*, 2016).

Formulações orais que são voluntariamente aceitas por cães têm importância reconhecida na farmacoterapia veterinária, particularmente, no tratamento de condições crônicas (GOSSELIN; MAITLAND; CIVIL, 2010; HALOS *et al.*, 2015; PAYNE-JHONSON *et al.*, 2007; PETRY; FOURIE; WOLKEN, 2014). O artifício farmacotécnico mais simples para o desenvolvimento de uma formulação palatável e de fácil aceitação pelos animais é a adição de um agente flavorizante (HALOS *et al.*, 2015; PETRY; FOURIE; WOLKEN, 2014; THOMBRE, 2004). Sabendo-se que os cães são menos tolerantes a odores desagradáveis que ao sabor amargo e, que preferem os sabores doces e de carnes, flavorizantes sabor bife, frango, bacon, calabresa, fígado ou morango podem ser selecionados para a formulação (ALLEN, 2002). A adição do flavorizante é importante uma vez que os filmes permanecerão em contato com a mucosa bucal, sobre a língua ou nos palatos laterais, colocando

em evidência o sabor do ingrediente ativo. Sua escolha deve garantir o equilíbrio entre os sabores, amargo, doce, ácido ou salgado, mascarando o sabor residual considerado desagradável para o paciente (SLADE, 2012). Para os cães, este parâmetro pode ser correlacionado à morfologia e tamanho do ODF, em função da área superficial disponível para aplicação e do conforto para o animal (BORGES *et al.*, 2015a). Neste caso, conforme a raça do animal a ser tratado, as dimensões e o peso médio dos ODFs a serem manipulados devem ser previamente estabelecidos.

O potencial de irritação dos ODFs sobre a mucosa bucal deve ser pesquisado, especialmente, no caso do uso crônico destes produtos. Neste contexto, a determinação do pH da formulação é importante já que o pH ácido ou alcalino pode causar irritação no local de aplicação (KRAMPE *et al.*, 2016; KUNTE; TANDALE, 2010). Segundo alguns autores, o pH da mucosa bucal de cães saudáveis pode variar de 7,3 a 9,0, devendo o pH dos ODFs ser ajustado para este intervalo, a fim de não causar desconforto na administração (IACOPETTI *et al.*, 2017; LAVY *et al.*, 2012; NAIR *et al.*, 2013).

Em medicamentos de dose única, cada unidade posológica do lote deve apresentar um conteúdo de ingrediente ativo dentro de uma faixa estreita, bem próxima da declarada no rótulo, para garantir que o paciente receba doses consistentes do ingrediente ativo durante todo o tratamento (ROESCH; VOLPATO, 2010). Para tal, os limites de valores de variação do peso médio e da espessura dos filmes devem ser estreitos e rígidos (KARKI *et al.*, 2016). Além de se relacionarem à uniformidade de dose, ambos são indicativos da reprodutibilidade do processo produtivo, bem como da necessidade de possíveis ajustes nos mesmos para que a consistência seja alcançada (BORGES *et al.*, 2015a). A variação de peso entre as unidades posológicas de um lote é determinada com o objetivo de assegurar que cada uma contenha uma quantidade consistente de ingrediente ativo, sendo calculada a partir da identificação do peso de cada filme e cálculo do peso médio, do desvio padrão e do coeficiente de variação, consoante métodos definidos nas farmacopeias (KARKI *et al.*, 2016; NAIR *et al.*, 2013).

A uniformidade de dose também está diretamente correlacionada a outro parâmetro dos ODFs: a espessura de cada filme. Idealmente, filmes bucais devem apresentar espessura entre 50 a 1000 μm . Esta pode ser medida adequadamente, empregando micrômetros digitais, tomando-se pontos periféricos e centrais e aleatórios dos filmes. As medidas devem ser feitas em um número significativo de

amostras, calculando-se a média e o desvio padrão para cada filme (KARKI *et al.*, 2016; NAIR *et al.*, 2013).

A resistência mecânica é um dos atributos mais importantes para os ODFs, uma vez que os filmes devem ser resistentes ao manuseio durante o preparo, embalagem e uso pelo paciente, não devendo sofrer danos ou romper. Para tanto, os filmes para uso na mucosa bucal devem ser, ao mesmo tempo, macios, elásticos, flexíveis e resistentes à quebra (KRAMPE *et al.*, 2016; MORALLES; McCONVILLE, 2011; NAIR *et al.*, 2013; PEH; WONG, 1999).

Diferentes fatores influenciam nas propriedades mecânicas dos filmes, sendo os principais, o tipo e a quantidade de polímero formador de filme, de plastificante e do solvente empregado no processo de fabricação; o método de preparo; as condições de armazenamento; e, o tipo e quantidade de ingrediente ativo (PREIS *et al.*, 2014). Ainda, uma vez que os resultados encontrados na literatura dizem respeito à uma variedade de matrizes poliméricas, nem sempre a comparação destes com os valores obtidos experimentalmente, traz informações úteis ao desenvolvimento de ODFs. Assim, devem ser feitas correlações entre estes valores e o manuseio dos filmes propriamente dito (BORGES *et al.*, 2015b; PREIS *et al.*, 2013).

Nas monografias oficiais não existe descrição de métodos para o estudo bem como especificações para avaliação dos parâmetros de resistência mecânica dos filmes (BORGES *et al.*, 2015a). Usualmente, a determinação é feita de acordo com o método ASTM D882, empregando o analisador de textura no modo de tração (ASTM, 1991; REPKA; McCGINITY, 2000). Os parâmetros pesquisados no teste são: tensão de ruptura, módulo de elasticidade e deformação (alongamento na quebra e porcentagem de alongamento). Outro parâmetro pesquisado é a resistência à dobra, que pode ser determinada, quantitativamente, dobrando-se o filme repetidamente a 180°, avaliando quantas vezes é possível repetir o processo sem que este se quebre. O número de vezes que o filme é dobrado sem quebra é calculado como o valor de resistência dobrável (NAFEE *et al.*, 2003; NAIR *et al.*, 2013).

A porcentagem de água residual nos filmes é outro atributo que define a resistência mecânica, a estabilidade e a funcionalidade dos mesmos e para a qual não há especificações ou métodos de quantificação harmonizados na literatura. Tanto a ausência quanto o excesso de água podem causar problemas como

ressecamento e quebra ou adesão à embalagem e hidrólise do ingrediente ativo, respectivamente.

Entre os fatores responsáveis pelo alto teor de água nos filmes cabe destacar a presença de ingredientes ativos e excipientes higroscópicos, o uso de grande quantidade de plastificantes, considerados bons umectantes, a presença de água como solvente e condições de umidade relativa do ar no ambiente de manipulação e envase dos ODFs (KARKI *et al.*, 2016; NAIR *et al.*, 2013). Métodos gravimétricos, baseados na dessecação até peso constante, o emprego de determinação de peso em balança de infravermelho ou a determinação de água pelo método de Karl Fisher podem ser realizados para avaliação do teor de água nos produtos acabados (BORGES *et al.*, 2015a; NAIR *et al.*, 2013; PREIS *et al.*, 2013).

O tempo de desintegração dos filmes é considerado atributo crítico de qualidade para os filmes orodispersíveis, especialmente para aqueles de liberação imediata. Filmes de liberação imediata devem ser idealizados para rápida desintegração e liberação do ingrediente ativo, durante períodos que podem variar de poucos segundos a 180 s. Visser *et al.* (2015a, 2015b) consideram o tempo inferior a 50 s como ideal para ODFs de ação rápida. Outros autores consideram um tempo de inferior a 60 s como adequado para a desintegração dos ODFs (BORGES *et al.*, 2017; KARKI *et al.*, 2016; NAIR *et al.*, 2013).

Diversas metodologias se encontram descritas na literatura para avaliação do tempo de desintegração de filmes, baseadas no emprego de beckers e placas de petri contendo pequenos volumes (2 a 7 mL) de solução saliva simulada, água ou tampões como meio de desintegração para os filmes. Nestes casos, o tempo de desintegração considerado é aquele no qual se observa o início da desintegração (NAIR *et al.*, 2013; PANDA; DEY; RAO, 2012). Outros métodos baseiam-se no uso de equipamentos destinados ao teste de desintegração de formas farmacêuticas sólidas, com adaptações. Acessórios desenvolvidos exclusivamente para a desintegração de filmes também já estão disponíveis, como o aparato cesta de desintegração para filmes orodispersíveis, da empresa PharmaTest (WASILEWSKA; WINNIKA, 2019).

Entre as estratégias que auxiliam no delineamento de formulações farmacêuticas, o estabelecimento de critérios de qualidade críticos para dado produto, é de grande interesse. No que diz respeito aos filmes orodispersíveis, as características que podem ser consideradas críticas são a aceitação, a flexibilidade,

a uniformidade de dose, o tempo de desintegração e a estabilidade física da formulação, especialmente no que diz respeito ao conteúdo de água (BORGES *et al.*, 2017; PREIS *et al.*, 2013; VISSER *et al.*, 2015a; VISSER *et al.*, 2015b).

Visser *et al.* (2015a, 2015b) estabeleceram, com base na realização de experimentos em filmes preparados a partir de hidroxipropilmetilcelulose, Carbopol® 974 e glicerina, os seguintes valores para os critérios críticos de qualidade dos ODFs: mínimo de 2 N/mm², para a deformação na fratura; mínimo de 10%, para a % de alongamento; e, abaixo de 550 N/mm², para o módulo de elasticidade. Já o tempo de desintegração considerado ideal pelos autores foi inferior a 50 s. Por outro lado, Borges *et al.* (2017), avaliaram filmes comercialmente disponíveis, preparados a partir de diferentes polímeros, e definiram como critérios de aceitação os valores: deformação na fratura entre 15 e 35 N/mm²; % de alongamento entre 5 e 40%; e, módulo de elasticidade entre 1000 e 1500 N/mm². Ainda, o tempo de desintegração considerado ideal foi inferior a 60 s e o conteúdo residual de água, entre 3 e 6%.

Por fim, a determinação de teor de ingrediente ativo deve ser realizada em todas as formas farmacêuticas, empregando metodologia apropriada. Quando esta não estiver descrita nos compêndios oficiais, um método deve ser desenvolvido e validado. Geralmente, a quantificação é feita por cromatografia líquida de alta eficiência ou por espectrofotometria na região do ultravioleta-visível, mediante estabelecimento de relação com o teor de substâncias químicas de referência (padrões primários ou secundários). De acordo com as Farmacopeias, além do teor, a uniformidade de doses por determinação de conteúdo do princípio ativo também é requerida para toda unidade farmacotécnica que contenha ingrediente ativo em quantidade igual ou inferior a 25% p/p. Nos casos em que o ingrediente ativo representa uma porcentagem maior da unidade posológica, a uniformidade de doses pode ser determinada por variação de massa. Enquanto o teor é pesquisado em um *pool* de amostras, a uniformidade de conteúdo é pesquisada em, pelo menos, 30 unidades posológicas, individualmente (JAPANESE PHARMACOPOEIA, 2017).

Além dos ensaios de qualidade usualmente realizados nas formas farmacêuticas, técnicas avançadas, que não são facilmente executadas durante procedimentos de rotina de controle de qualidade, podem ser úteis durante o desenvolvimento das formulações dos filmes, uma vez que avaliam as propriedades físico-químicas das matrizes poliméricas que estão diretamente relacionadas à estabilidade e à funcionalidade dos ODFs (BORGES *et al.*, 2017; FOO *et al.*, 2018).

Entre estas, destacam-se: avaliação da morfologia superficial dos filmes - microscopia eletrônica de varredura (MEV); composição das matrizes poliméricas e pesquisa da miscibilidade dos polímeros empregados no preparo das blendas - calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG/DTG), espectrometria na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) e ressonância magnética nuclear (RMN); molhabilidade- medida do ângulo de contato, espalhabilidade e força de adesão; avaliação da mucoadesividade- microscopia de força atômica (AFM) e ensaios de tração; pesquisa da capacidade de inchamento - determinação do índice de inchamento (Q%); determinação da viscosidade das blendas poliméricas - viscosimetria; cristalinidade das matrizes poliméricas - calorimetria exploratória diferencial (DSC) e difratometria de raios (DRX); transparência - espectrometria na região do ultravioleta (UV), entre outros (BORGES *et al.*, 2017; FOO *et al.*, 2018; HEINEMANN *et al.*, 2017; KRAMPE *et al.*, 2016; NAIR *et al.*, 2013; VISSER *et al.*, 2015b). Ensaios complementares para avaliação da citotoxicidade, da biocompatibilidade e da atividade antimicrobiana ou cicatrizante, por exemplo, podem ser realizados empregando métodos *in vitro* (NAIR *et al.*, 2013).

3 OBJETIVOS

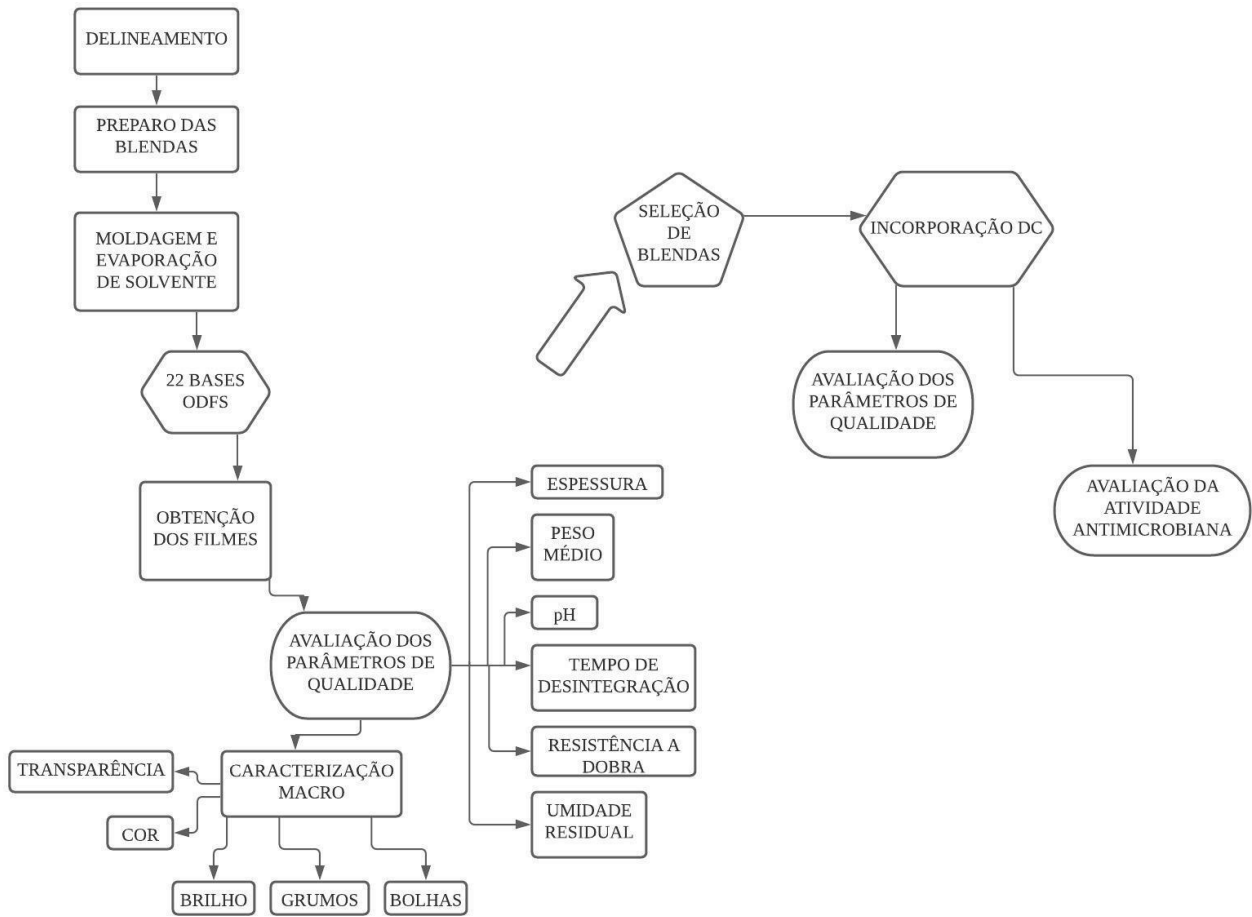
3.1 Objetivo geral

O objetivo do presente trabalho foi delinear, preparar, avaliar a qualidade e pesquisar a eficácia antimicrobiana de filmes orodispersíveis contendo digluconato de clorexidina preparados para uso como coadjuvante na higienização bucal de cães.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a viabilidade do uso de diferentes bases poliméricas para o preparo de ODFs;
- Pesquisar os atributos de qualidade de interesse dos ODFs preparados a partir de diferentes misturas poliméricas;
- Selecionar as melhores formulações das bases poliméricas;
- Preparar ODFs a partir das melhores formulações contendo diferentes concentrações de digluconato de clorexidina;
- Pesquisar os atributos de qualidade de interesse dos ODFs contendo digluconato de clorexidina;
- Avaliar a sensibilidade antimicrobiana dos ODFs selecionados;

4 ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO



REFERÊNCIAS

ABDALLA, S.L. et al. Efficacy of a *Kalanchoegastonis-bonnierii* extract to control bacterial biofilms and dental calculus in dogs. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n.8, p.859-865, 2017.

ALMEIDA, A.P.; DUQUE, T.M.; MARION, J.J.C. O uso da clorexidina na endodontia. **Revista Uningá Review**, v.20, n.2, p.68-73, 2014.

ARAÚJO, M.T.B.; ARAÚJO, R.P.C.; CAMPOS, E.J. Estudo *in vitro* e *in vivo* da atividade bactericida da clorexidina 0,12 por cento e a 0,2 por cento e dos produtos farmacológicos Listerine e Duplax. **Revista Odonto Ciências**, v.16, n.33, p.187-200, 2009.

ASTM. Standard test methods for tensile properties of thin plastics heeting. D 882. American Standard Testing Methods. 1991.

BALA, R. et al. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutical Investigation**, v.3, n.2, p.67-76, 2013.

BHURA, N. et al. A review on fast dissolving film. **International Journal of Research Bioscientific**, v.3, p.66-69, 2012.

BORGES, A.F. et al. Oral films: Current status and future perspectives: I - Galenical development and quality attributes. **Journal Controlled Release**, v.206, p.1-19, 2015a.

BORGES, A.F. et al. Oral films: Current status and future perspectives II. Intellectual property, technologies and market needs. **Journal of Controlled Release**, v.28, n.206, p.108-21, 2015b.

BORGES, A.F. et al. Outlining critical quality attributes (CQAs) as guidance for the development of orodispersible films. **Pharmaceutical Development and Technology**, v.22, n.2, p.237-245, 2017.

CANGUSSÚ, I.M. et al. Desenvolvimento de formulações contendo diferentes concentrações de digluconato de clorexidina e avaliação da estabilidade preliminar das formulações. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v.4, n.2, p.134-140, 2015.

CHAMARTHY, S.P.; PINAL, R. Plasticizer concentration and the performance of a diffusion-controlled polymeric drug delivery system. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v.331, n.1-2, p. 25-30, 2008.

CHENICHERI, S. et al. Insight into oral biofilm: primary, secondary and residual caries and phyto-challenged solutions. **The Open Dentistry Journal**, v.11, p.312-333, 2017.

CLARKE, D.E. Drinking water additive decreases plaque and calculus accumulation in cats. **Journal of Veterinary Dentistry**, v.23, p.79-82, 2006.

COSTA, H.X. A importância do médico veterinário no contexto de saúde pública. Documento em hipertexto. 2020. Disponível em:<https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/67/o/Seminario2011_Herika_Costa_1.pdf> Acesso em: 10 jun. 2020.

DAVIDSON, G. Veterinary compounding: regulation, challenges, and resources. **Pharmaceutics**, v.9, n.5, p.1-11, 2017.

DAVIDSON, R.; ROUSSET, J. Oral films: a multi-faceted drug delivery system and dosage form. **Drug Delivery**, v.88, p.14-17, 2018.

DESAI, K.G.H. et al. Development and in vitro-in vivo evaluation of enretinide-loaded oral mucoadhesive patches for site-specific chemoprevention of oral cancer. **Pharmaceutical Research**, v. 28, n. 10, p. 2599-2609, 2011.

DIXIT, R.P.; PUTHLI, S.P. Oral strip technology: Overview and future potential. **Journal of Controlled Release**, v.139, n.2, p.94-107, 2009.

DUBOC, M. V. Percepção de proprietários de cães e gatos sobre a higiene oral de seu animal. 2009. 62 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

DUTRA, J.A.P.et al. Papain wound dressings obtained from poly(vinylalcohol)/calcium alginate blends as new pharmaceutical dosage form: Preparation and preliminary evaluation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.113, p.11-23, 2017.

DYCE, K.M.; SACK, W.O; WENSING, C.J.G. **Tratado de anatomia veterinária**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2010.

FERNANDES, N.A. et al. Prevalência de doença periodontal em cães e nível de consciência dos proprietários - um estudo clínico prospectivo. **Revista Ceres**, v.59, n.4, p.446-451, 2012.

FIORENTINO, F.A.M. Desenvolvimento e controle de qualidade de formulação cosmética contendo digluconato de clorexidina. 2009. 164 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, São Paulo, 2009.

FOO, W.C. et al.A novel unit-dose approach for the pharmaceutical compounding of an orodispersiblefilm. **International Journal of Pharmaceutics**, v.539, n.1-2, p.165–174, 2018.

GALLAGHER, L. The effect of dental products and natural chews on canine oral bacteria. **Letters in General Microbiology**, v.1, n.16, p.1-4, 2013.

GIOSO, M. A. **Odontologia para o clínico de pequenos animais**. 2a ed. São Paulo: Manole, 2007.

GONÇALVES, L.S. et al. The effect of sodium hypochlorite and chlorhexidine as irrigant solutions for root canal disinfection: a systematic review of clinical trials. **Journal Endodontic**, v.42, n.4, p.527–532, 2016.

GORREL, C. **Veterinary dentistry for the general practitioner**. Philadelphia: W. B. Saunders, 2004.

GORREL, C. **Odontologia em pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier. 2005.

GOSSELIN, J.; MAITLAND, T.P.; CIVIL, J. Relative preference of dogs for two commercial oral tablet formulations of carprofen. **Revue de Medecine Veterinaire**, v. 161, n. 2, p. 67-71, 2010.

GUO, J.; CREMER, K. Development of bioadhesive buccal patches. **Drugs and the Pharmaceutical Sciences**. 1999.

HALE, F.A. The owner-animal-environment triad in the treatment of canine periodontal disease. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 20, n. 2, p. 118-122, 2003.

HALOS, L. et al. Preference of dogs between two commercially available oral formulations of ectoparasiticide containing isoxazolines, afoxolaner or fluralaner. **Open Journal of Veterinary Medicine**, v.5, p.25-29, 2015.

HARDHAM, J. et al. Pigmented-anaerobic bacteria associated with canine periodontitis. **Veterinary Microbiology**, v. 106, n. 1-2, p. 119-128, 2005.

HEINEMANN, R. J. B. et al. Characterization of low cost orally disintegrating film (ODF). **Polímeros**, v. 27, n. 1, p. 48-54, 2017.

HEINZLMANN, A. Oral cavity, tongue, salivary glands, teeth. **Department of Anatomy and Histology**, 2019.

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

HERMANS, K. et al. Development and characterization of mucoadhesive chitosan films for ophthalmic delivery of cyclosporine A. **International Journal Pharmaceutics**, v. 472, n. 1-2, p. 10-19, 2014.

HORTENSE, S.R. et al. Uso da clorexidina como agente preventivo e terapêutico na Odontologia. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 22, n. 2, p. 178-84, 2010.

HUSSAIN, W. et al. Development and evaluation of fast dissolving film for oro-buccal drug delivery of chlorpromazine. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v.51, n.45, 2017.

IACOPETTI I, et al. Salivary pH, calcium, phosphorus and selected enzymes in healthy dogs: a pilot study. **BMC Veterinary Research**, v.13, n.1, p.330-337, 2017.

JEUSETTE, I. C. 24-hour evaluation of dental plaque bacteria and halitosis after consumption of a single placebo or dental treat by dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.77, n.6, p.613-619, 2016.

KARKI, S. et al. Thin films as an emerging platform for drug delivery. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences II**, p.559–574, 2016.

KARL, E.; BEZERRA, A.C.B.; TOLEDO, O.A. Avaliação do tratamento intensivo com clorexidina na redução das contagens salivares de estreptococos grupo mutans de crianças na fase de dentadura mista. Anais do IX Congresso Internacional de Odontologia do Distrito Federal (CIODF); 2001. Brasília.

KHAIRNAR, A. et al. Development of mucoadhesive buccal patches containing aceclofenac: In vitro evaluations. **International Journal PharmTech Research**, v.1, n. 4, p. 978-981, 2009.

KOWALESKY, L. Anatomia dental de cães (*Cannis Familiaris*) e gatos (*Felis Catus*). Considerações Cirúrgicas. 2005. 183 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, 2005.

KRAMPE, et al. Oromucosal film preparations: points to consider for patient centricity and manufacturing processes. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v.13, n.4, p.493-506, 2016a.

KUNTE, S.; TANDALE, P. Fast dissolving strips: A novel approach for the delivery of verapamil. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v.2, n.4, p. 325-8, 2010.

KYLLAR, M.; WITTER, K. Prevalence of dental disorders in pet dogs. **Veterinári Medicina**, v.50, n.11, p.496-505, 2005.

LAVY, E. et al. pH values and mineral content of saliva in different breeds of dogs. **Israel Journal of Veterinary Medicine**, v.67, n.4, p.244-248, 2012.

LI, L., N.R., SHAO, Y., MAO, S. Carrageenan and its applications in drug delivery. **Carbohydr Polym**, v.103, n.15, p.1-11, 2014.

LUST, E. Compounding for Animal Patients: Contemporary Issues. **Journal of the American Pharmaceutics Association**, v.44, n.3, p.375-386, 2004.

MACENTE, B. I. et al. Evolução do programa de controle reprodutivo de cães e gatos realizado na Unesp, Campus de Jaboticabal-SP, no período de 2007 a 2014. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v.14, n.2, p.6-11, 2016.

MADEIRA, B. A. M. Patologias orais: será que os tutores portugueses sabem o estado da saúde oral dos seus animais. 2017. 43 f. Dissertação. (Mestrado Integrado

em Medicina Veterinária) - Escola Universitária Vasco da Gama, Coimbra, Portugal, 2017.

MAHAJAN, A.; CHHABRA, N.; AGGARWAL, G. Formulation and characterization of fast dissolving buccal films: A review. **Scholar Research Library der Pharmacia Lettre**, v.3, n.1, p.152-165, 2011.

MARTINDALE: The complete drug reference. 35th. ed. London: Pharmaceutical Press. 2007.

MISHRA, A.; PATHAK, A.K. Plasticizers: a vital excipient in novel pharmaceutical formulations. **Current Research in Pharmaceutical Sciences**, v.07, n.01, p.01-10, 2017.

MISHRA, R.; AMIN, A. Formulation and characterization of rapidly dissolving films of cetirizine hydrochloride using pullulan as a film forming agent. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v.45, n.1, p.71-77, 2011.

MORAIS, F. C. C. Saúde oral de cães e gatos, como se comportam os tutores? Uma análise da relação entre os tutores e as práticas de higienização bucal. 2020. 44 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal da Paraíba, Areia, 2020.

MORALES, J.O.; MCCONVILLE, J.T. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. **European Journal Pharmaceutics Biopharmaceutics**, v.77, n.2, p.187-199, 2011.

NAFEE, N.A. et al. Design and characterization of mucoadhesive buccal patches containing cetylpyridinium chloride. **Acta Pharmaceutica**, v.53, n.3, p.199-212, 2003.

NAIR, A. B. et al. In vitro techniques to evaluate buccal films. **Journal of Control Release**, v.166, n.1, p.10-21, 2013.

ORLU, M. et al. Acceptability of orodispersible films for delivery of medicines to infants and preschool children, **Drug Delivery**, v.24, n.1, p.1243-1248, 2017.

PAIVA, A. C. et al. Eficácia dos coadjuvantes de higiene bucal utilizados na alimentação de cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v.59, n.5, p.1177-1183, 2007.

PANDA, B.P.; DEY, N.S.; RAO, M.E.B. Development of Innovative Orally Fast Disintegrating Film Dosage Forms: A Review. **International journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology**, v.5, n.2, 2012.

PAPICH, M.G. Drug compounding for veterinary patients. **American Association of Pharmaceutical Scientists Journal**, v.7, n.2, p.281–287, 2005.

PAYNE-JOHNSON, M. et al. An evaluation of the relative palatability of two commercial oral tablet formulations of carprofen and meloxicam in dogs using acceptance and preference tests. **Revue de Médecine Vétérinaire**, v.158, n.10, p.519-524, 2007.

PEH, K.K.; WONG, C.F. Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical, and bioadhesive properties. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.2, n.2, p.53-61, 1999.

PETRY, G.; FOURIE, J.; WOLKEN, S. Comparison of the palatability of a new flavoured Drontal Plus tablet (Drontal® Plus Treat 10 kg) and Milbemax® chewable tablets when presented to privately owned dogs. **Open Journal of Veterinary Medicine**, v.4, p.163-169, 2014.

PRADO, M.J.V. et al. A retirada do timerosal do mercado farmacêutico e sua substituição pelos derivados de amônio quaternário: avaliação do risco/benefício. **Lecta**, v. 22, n. ½, p. 37-47, 2004.

PREIS, M. et al. Oromucosal film preparations: classification and characterization methods. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v.10, n.9, p.1303–1317, 2013.

PRIPREM, A. et al. Effect of polymeric combinations on mucoadhesive and swelling properties of orabase gel formulations. **Advanced Materials Research**, v.853, p.3-8, 2014.

RAMOS, A. S. Bacteremia transitória e risco de endocardite em cães com doença periodontal em diferentes procedimentos odontológicos e usuais. 2010. 81f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

RAY, J.D.; EUBANKS, D.L. Dental home care: teaching your clients to care for their pet's teeth. **Journal of Veterinary Dentistry**, v.26, n.1, p.57–60, 2009.

REPKA, M.A.; MCGINITY, J.W. Physical–mechanical, moisture absorption and bioadhesive properties of hydroxypropylcellulose hot-melt extruded films. **Biomaterials**, v.21, n.14, p.1509-1517, 2000.

RIGGIO, M.P. et al. Molecular identification of 166 bacteria associated with canine periodontal disease. **Veterinary Microbiology**, v.167, n.150, p.394-400, 2011.

RIVA, F.P.L. Anatomia dos tecidos moles e glândulas salivares do sistema estomatognático de cães e gatos: enfoque anatômico- cirúrgico. 2005. 110 f. Dissertação (mestrado) - Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, São Paulo, São Paulo, 2005.

ROESCH, G. C.; VOLPATO, N. M. A harmonização da avaliação farmacopéica da uniformidade de doses unitárias de medicamentos. **Infarma**, v.22, n.1/4, p.3-13, 2010.

ROUDEBUSH, P.; LOGAN, E.; HALE, F. A. Evidence-based veterinary dentistry: a systematic review of homecare for prevention of periodontal disease in dogs and cats. **Journal of Veterinary Dentistry**, v.22, n.1, p.6–15, 2005.

ROZA, M. R.; SANTANA, S. B. **Odontologia veterinária: princípios e técnicas**. São Paulo: Medvet. 2018.

SANTOS, N.S.; CARLOS, R.S.A.; ALBUQUERQUE, G.R. Doença periodontal em cães e gatos-revisão de literatura. MEDVEP. **Revista Científica de Medicina Veterinária. Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v.10, p.30-41, 2012.

SCHIELE, J.T. et al. Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: prevalence, causes, and relation ship to dosage forms. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v.69, n.4, p.937-48, 2013.

SILVA, T.M. et al. Development and evaluation of a novel oral mucoadhesive ointment containing pomegranate peel extract for use as a coadjuvant to improve the oral hygiene of dogs. **Journal of Veterinary Dentistry**, v.37, n.3, p. 133-140, 2018.

SLAVKOVA, M.; BREITKREUTZ, J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. **European Journal of Pharmeutics Science**, v.75, p.2–9, 2015.

SNEJDROVA, E.; DITTRICH, M. Pharmaceutically Used Plasticizers. **Intech Open**, 2012.

SOMWANSHI, S. et al. Pharmaceutically used plasticizers: a review. **European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences**, v.3, n.2, p.277-285, 2016.

SOUZA, S.O.L. et al. Electrospun poly (ϵ -caprolactone) matrices containing silver sulfadiazine complexed with β -cyclodextrin as a new pharmaceutical dosage form to wound healing: preliminary physicochemical and biological evaluation. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v.29, n.5, p.67, 2018.

THABET, Y.; BREITKREUTZ, J. Orodispersiblefilms: Product transfer from lab-scale to continuous manufacturing. **International Journal of Pharmaceutics**, v.535, n.1-2, p.285-292, 2018.

TIWARI, S.; MITKARE, S.; BHANGALE, P. Veterinary dosage forms: Review. **International Journal of Applied Pharmaceutic**, v.6, n.1, p.20-29, 2014.

TRAN et al. Evidence of incompatibility for topical anionic agents used in conjunction with chlorhexidine gluconate: A systematic review. **Journal Surgical Dermatology Current**, v. 1, n. 2, 2016.

VASISHT, N. et al. Single-dose pharmacokinetics of fentanyl buccal soluble film. **Pain Medicine**, v.11, n.7, p.1017–1023, 2010.

VENTURINI, M.A.F.A. Estudo retrospectivo de 3055 animais atendidos no ODONTOVET® (centro odontológico veterinário) durante 44 meses. 2006. 103 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, 2006.

VISSER, J. C. et al. Quality by design approach for optimizing the formulation and physical properties of extemporaneously prepared orodispersible films. **International Journal Pharmaceutics**, v.485, n.1-2, p.70–76, 2015a.

VISSER, J.C. et al. Orodispersible films in individualized pharmacotherapy: the development of a formulation for pharmacy preparations. **International Journal of Pharmaceutics**, v.478, n.1, p.155–163, 2015b.

VISSER, J.C. et al. Personalized Medicine in Pediatrics: The Clinical Potential of Orodispersible Films. **American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech**, v.18, n.2, p. 267-272, 2017.

WASILEWSKA, K; WINNIKA, K. How to assess orodispersible film quality? A review of applied methods and their modifications. **Acta Pharmaceutica**, v.69, n.2, p.155–176, 2019.

WENING, K., BREITKREUTZ, J. Oral drug delivery in personalized medicine: Unmet needs and novel approaches. **International Journal of Pharmaceutics**, v.404, n. 1-2, p.1-9,2010.

WHYTE, A. et al. Canine stage 1 periodontal disease: A latent pathology. **The Veterinary Journal**, v.201, n.1, p.118–120, 2014.

YI, T. The application prospects and development trends of orally disintegrating tablets to dogs. **Ciência Rural**, v.47, n.4, 2017.

ZANATTA, F.B.; ROSING, C.K. Clorexidina: Mecanismos de ação e evidências atuais de sua eficácia no contexto de biofilme supragengival. **Scientifica**, v. 1, n. 2, p. 35-53, 2007.

CAPÍTULO 1

DESENVOLVIMENTO DE BLENDA POLIMÉRICAS E PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES ORODISPERSÍVEIS

Artigo a ser submetido à publicação ao periódico **Brazilian Journal of Pharmaceutical Science**

Renato de Almeida Brambati^a, Alice Cristina Morgado Cassa^b, Geanne Aparecida de Paula^b, Janaína Cecília Oliveira Villanova^{a,b}

¹Parte da dissertação de mestrado em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, do primeiro autor.

^aPrograma de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Centro de Ciências Agrárias e de Engenharia - CCAE, Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, Alto Universitário, s/n, 29500-00, Guararema, Alegre - ES

^bLaboratório de Produção Farmacêutica, Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde - CCENS, Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, Alto Universitário, s/n, 29500-00, Guararema, Alegre - ES

Desenvolvimento de blendas poliméricas e preparo e caracterização de filmes orodispersíveis

1

2 Renato de Almeida Brambati^a, Alice Cristina Morgado Cassa^b, Geanne Aparecida de
3 Paula^b, Janaína Cecília Oliveira Villanova^{a,b}

4

5 ^aPrograma de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Centro de Ciências
6 Agrárias e de Engenharia - CCAE, Universidade Federal do Espírito Santo - UFES,
7 Alto Universitário, s/n, 29500-00, Guararema, Alegre - ES

8 ^bLaboratório de Produção Farmacêutica, Centro de Ciências Exatas, Naturais e da
9 Saúde - CCENS, Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, Alto Universitário,
10 s/n,29500-00, Guararema, Alegre - ES

11

12 **Correspondência:** J.C.O. Villanova, Programa de Pós-Graduação em Ciências
13 Veterinárias, Centro de Ciências Agrárias e de Engenharia, Universidade Federal do
14 Espírito Santo - UFES, Alto Universitário, s/n, Caixa Postal 16, 29500-000, Alegre,
15 Espírito Santo, Brazil. Tel: +55283552-8684. E-mail:
16 pharmacotecnica@yahoo.com.br

17

18 **Resumo:** O desenvolvimento de formas farmacêuticas alternativas que possam ser
19 produzidas em escala magistral, de maneira individualizada, conforme a
20 necessidade terapêutica de cada espécie animal, é uma estratégia que está em
21 ascensão, visto a carência desses animais por tratamentos mais especializados e
22 confortáveis para eles e seus tutores. O objetivo do presente trabalho foi
23 desenvolver filmes orodispersíveis (ODFs) e analisar os parâmetros de qualidade
24 dos mesmos no intuito de selecionar as melhores bases para posterior incorporação
25 de insumo farmacêutico ativo. Foram preparadas 22 formulações de bases isentas
26 do ingrediente ativo, nomeadas ODF1 a ODF22, empregando diferentes
27 concentrações de polímeros naturais, naturais modificados e sintéticos, além de
28 plastificantes, diluentes, tensoativos e edulcorantes. Na seleção das melhores
29 bases, foram eliminadas aquelas de elevada viscosidade ou fluidez, a partir das
30 quais não foi possível formar filmes, bem como aquelas que originaram filmes não
31 contínuos, rígidos, frágeis, quebradiços e pegajosos, de difícil espalhamento ou
32 remoção. Das 22 bases preparadas, as seguintes foram selecionadas para o

33 preparo de ODFs e continuidade do trabalho: ODF3, ODF4, ODF5, ODF9, ODF10,
34 ODF17, ODF19, ODF21. A qualidade dos filmes foi avaliada mediante determinação
35 do aspecto, peso médio, espessura, pH, resistência a dobra, umidade residual e
36 tempo de desintegração em água e em tampão saliva-simulada. A partir da análise
37 conjunta dos resultados dos parâmetros de qualidade das formulações que
38 formaram filmes, foram consideradas adequadas para incorporação do digluconato
39 de clorexidina e para a continuidade do estudo, as formulações denominadas ODF3,
40 ODF5 e ODF21.

41

42 **Palavras-chave:** filme orodispersível, higienização bucal, delineamento de formas
43 farmacêuticas.

44

45 **1 Introdução**

46

47 A farmacoterapia personalizada é cada vez mais difundida na prática médica
48 contemporânea. Portanto, formas farmacêuticas alternativas têm sido idealizadas e
49 preparadas em farmácias magistrais para preencher uma lacuna criada pela falta de
50 produtos individualizados. Neste cenário, filmes orodispersíveis, preparados em
51 escala magistral, surgem como uma forma farmacêutica promissora, uma vez que
52 são de fácil administração, contém uma dose precisa de fármaco, podendo veicular
53 fármacos para ação local ou sistêmica (Visser *et al.*, 2015a; Visser *et al.*, 2015b).

54 Filmes têm sido explorados como formas farmacêuticas alternativas para a
55 veiculação de fármacos visando tanto ação local quanto sistêmica, como alternativas
56 às preparações tradicionais. Podem ser administrados pelas vias oral, bucal,
57 sublingual, tópica, transdérmica, oftálmica e vaginal, sendo os filmes de uso bucal e
58 sublingual de fácil administração e boa aceitação, uma vez que não são engolidos e
59 não requerem administração com água. Ainda, apresentam boa precisão de doses e
60 relatos de rápido início de ação e biodisponibilidade aumentada, quando
61 comparados com as formas orais sólidas (Karki *et al.*, 2016; Dutra *et al.*, 2017; Foo
62 *et al.*, 2018; Thabet, Breitreutz, 2018; Souza *et al.*, 2018).

63 Dada a situação atual, em função da escassez de formas farmacêuticas
64 específicas para uso em veterinária, faz-se essencial a colaboração entre
65 farmacêuticos, médicos veterinários, farmácias magistrais, universidades e outros
66 centros de pesquisa e, autoridades reguladoras, para o desenvolvimento e avaliação

67 de formulações alternativas, com a finalidade de garantir a qualidade e segurança,
68 eficácia da terapêutica medicamentosa para a prática veterinária.

69 Com vistas a contribuir para o desenvolvimento de novas formulações para
70 uso na higienização bucal de cães, o presente trabalho foi proposto com o objetivo
71 de selecionar as melhores formulações de bases a serem utilizadas no preparo de
72 filmes orodispersíveis contendo digluconato de clorexidina. Para tal, após obtenção
73 de 22 formulações, foram preparados filmes pelo método de moldagem e
74 evaporação do solvente, que tiveram os parâmetros de qualidade pesquisados. Os
75 polímeros naturais empregados no preparo das blendas foram a goma xantana, a
76 goma carragenana, a gelatina, a goma arábica e o pulullano. As blendas foram
77 acrescidas ou não de hidroxietilcelulose e polivinilpirrolidona, sendo este último
78 polímero utilizado para melhorar a capacidade filmogênica das blendas.

79

80 **2 Materiais e Métodos**

81

82 2.1 Materiais

83 A goma carragenana (tipo Kappa; viscosidade de 5 a 25 cP a 0,3 % em H₂O e
84 25 °C), a polivinilpirrolidona (PVP40; massa molar média 40.000); a gelatina (testada
85 de acordo com a Farmacopeia Europeia) e o polissorbato 80 (massa molar 79.000),
86 foram adquiridos da empresa Sigma-Aldrich (USA). Os insumos empregados no
87 preparo dos filmes (pululano, maltodextrina, goma xantana, goma arábica,
88 hidroxietilcelulose, manitol, propilenoglicol, polietilenoglicol 400, sorbitol, lecitina de
89 soja, dimeticona 79245, sorbato de potássio e celulose microcristalina), todos de
90 grau farmacêutico, foram adquiridos de fornecedores nacionais.

91

92 2.2 Desenvolvimento das formulações e preparo das blendas

93 O preparo das blendas poliméricas foi feito mediante pesagem de todos os
94 componentes (balança analítica SHIMADZU, modelo AUY220, Japão). Os
95 componentes solúveis foram dissolvidos em água purificada em becker, levados
96 para aquecimento em banho-maria (SOLAB, modelo SL-150/10, Brasil), em
97 temperatura entre 60 e 70 (± 5 °C). Sobre a solução, foram dispersos os polímeros
98 um a um (agitador mecânica FISATOM, modelo 713D, Brasil), sob aquecimento, até
99 total dispersão dos polímeros e ausência de grumos. Finalizada esta etapa, os
100 plastificantes foram adicionados, seguido da adição dos demais componentes. O

101 peso final de cada formulação foi completado com água purificada e as formulações
102 foram levadas novamente para agitação lenta, sem calor. Após completa
103 homogeneização, as formulações foram submetidas a ciclos de 20 a 40 min em
104 banho ultrassônico (SONICLEAN, modelo 6, Brasil), para remoção das bolhas.
105 Foram preparadas 22 formulações, nomeadas de ODF1 a ODF22 (Tabelas 1 e 2).

106 Após o preparo das blendas foram obtidos filmes pelo método de moldagem e
107 evaporação do solvente mediante deposição de 15 g de cada blenda sobre placa de
108 vidro (30 x 9,5 cm), empregando espalhador manual. Finalizada a aplicação das
109 blendas, as placas foram deixadas expostas ao ar por até 48 h para secagem. Os
110 filmes foram envoltos em papel manteiga e acondicionados individualmente em
111 sacos plásticos herméticos, em dessecador, na presença de sílica gel.

112



113

114 **Figura 1.** Acessório adaptado para espalhamento das blendas e obtenção dos
115 filmes.

116

117 2.3 Avaliação dos parâmetros de qualidade dos filmes

118 Para realização dos ensaios, foram cortados filmes de tamanho padronizado
119 (2 x 2 cm). Os resultados foram expressos como média e desvio padrão.

120

121 2.3.1 Caracterização macroscópica

122 O aspecto dos filmes foi determinado mediante análise visual, observando-se
123 os parâmetros: transparência, cor, brilho, presença de grumos (sólidos insolúveis) e
124 bolhas.

125

126 2.3.2 Medida da espessura

127 A espessura foi determinada empregando micrômetro digital externo
128 (MITUTOYO, modelo MDC-25PX, USA), medindo-se em 10 filmes 10 pontos
129 aleatórios, centrais e periféricos em cada filme.

130 **Tabela 1.** Composição qualitativa e quantitativa das dispersões preparadas a partir de polímeros naturais e naturais modificados

Componentes	Quantidade (% p/p)														
	ODF1	ODF2	ODF3	ODF4	ODF5	ODF6	ODF7	ODF8	ODF9	ODF10	ODF11	ODF12	ODF13	ODF14	ODF15
Pululano	16,0	16,0	16,0	16,0	13,0	13,0	13,0	13,0	16,0	16,0	13,0	13,0	16,0	16,0	16,0
Goma xantana	0,06	0,06	0,06	0,06	0,15	0,30	0,30	0,30	0,06	0,06	0,15	0,10	0,06	0,06	0,06
Goma carragenana	0,37	0,37	0,37	0,37	0,30	0,13	0,30	0,30	-	-	-	0,13	-	-	-
Gelatina	-	-	-	-	-	-	-	-	0,37	0,37	0,30	-	-	-	-
Goma arábica	-	-	-	-	0,15	5,00	0,30	-	-	-	0,15	0,15	-	-	-
Hidroxietilcelulose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	0,25	0,5
Maltodextrina	2,00	2,00	2,00	2,00	4,00	4,17	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	6,75	6,75	6,75
Manitol	2,00	-	2,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Propilenoglicol	1,75	1,75	1,75	1,75	-	-	-	-	-	1,75	-	-	-	-	-
Polietilenoglicol	2,00	-	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Sorbitol	-	-	-	-	4,20	4,20	4,20	4,20	-	4,20	4,20	4,20	2,50	2,50	2,50
Polissorbato 80	1,00	-	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	-	-	-	-	-	-	-
Lecitina de soja	0,5	-	0,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Simeticone	0,5	-	0,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sorbato de potássio	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Água purificada	73,62	79,62	73,62	76,62	75,00	70,00	74,70	75,00	77,37	71,42	76,00	76,22	71,49	72,24	71,99

131 **Tabela 2.** Composição qualitativa e quantitativa das dispersões poliméricas contendo polímeros naturais, naturais modificados e
132 sintéticos

Componentes	Quantidade (% p/p)						
	ODF16	ODF17	ODF18	ODF19	ODF20	ODF21	ODF22
Pululano	16,0	13,0	13,0	16,0	16,0	16,0	16,0
Goma xantana	0,06	0,15	0,10	0,06	0,06	0,06	0,06
Goma carragenana	-	0,30	0,30	-	-	-	-
Gelatina	-	-	-	0,37	0,37	0,37	0,37
Goma arábica	-	0,15	0,15	-	-	-	-
Hidroxietilcelulose	1,00	-	-	-	-	-	-
Polivinipirrolidona	0,25	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00
Maltodextrina	6,75	4,00	4,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Propilenoglicol	-	-	-	-	-	1,75	1,75
Poli(etil)enoglicol	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Sorbitol	2,50	4,20	4,20	-	-	4,20	4,20
Polissorbato 80	-	1,00	1,00	-	-	-	-
Sorbato de potássio	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Água purificada	71,24	74,50	74,05	75,87	75,37	69,92	69,42

133

134

135 2.3.3 Peso médio

136 O peso médio foi determinado individualmente em 10 filmes em balança
137 analítica (SHIMADZU, modelo AUY220, Japão).

138

139 2.3.4 Tempo de desintegração

140 O tempo de desintegração foi avaliado conforme método adaptado de Desai
141 *et al.* (2011). Foram avaliados dois meios: água e solução tampão saliva-simulada
142 (pH 6,8; 37°C). Amostras de três filmes de cada formulação foram colocadas em
143 placas de petri de vidro, de 6,5 cm de diâmetro, nas quais foram adicionados 25 ml
144 do meio em estudo. As placas foram agitadas em movimentos circulares (3 giros a
145 cada 10 segundos) e o tempo do início da desintegração (Ti) e do final (Tf), foram
146 cronometrados.

147

148 2.3.5 Resistência a dobra

149 A resistência à dobra foi determinada como descrito por Mukherjee, Bharath
150 (2013). Dez (10) filmes de cada formulação foram dobrados a 180°, repetidamente,
151 até o filme rachar ou quebrar. O número de vezes que o filme foi dobrado, sem
152 quebrar, foi considerado o valor de resistência à dobra.

153

154 2.3.6 Medida do pH

155 O pH foi determinado por potenciometria, empregando aparelho de pH de
156 bancada (HANNA, modelo HI2221, USA), mediante imersão do eletrodo em um
157 becker contendo um filme de 2 x 2 cm previamente solubilizado em água isenta de
158 CO₂.

159

160 2.3.7 Umidade residual

161 A umidade residual foi determinada por perda de água mediante radiação por
162 infravermelho, utilizando analisador de umidade (SHIMADZU, MOC63u, Japão). Três
163 filmes de cada formulação previamente pesados foram submetidos a aquecimento
164 até 120°C, até o equilíbrio em massa ser atingido. A porcentagem de massa perdida,
165 bem como o tempo necessário para alcançar o equilíbrio da massa foram dados
166 pelo aparelho.

167

168 3 Resultados e Discussão

169

170 3.1 Seleção das blendas e dos ODFs

171

172 ODFs ideais devem ser obtidos como filmes contínuos, flexíveis, que se
173 libertam facilmente dos moldes, e com resistência mecânica adequada ao manuseio,
174 de forma a permitir o preparo, a retirada, a embalagem e uso (Karki *et al.*, 2016).
175 Assim, os filmes de fácil remoção das placas de vidro, que se mostraram contínuos,
176 sem rasgar ou rachar durante a retirada e, que se mantiveram íntegros durante o
177 manuseio, foram considerados adequados. Tais critérios foram adotados em
178 conformidade com o descrito na literatura (Hoffman, Breitenbach, Breitreutz, 2011;
179 Visser *et al.*, 2017). Filmes pegajosos também foram excluídos, uma vez que
180 denotam presença de alta umidade, fator que gera instabilidades na forma
181 farmacêutica (Mahajan, Chabra, Aggarwal, 2011; Bhura *et al.*, 2012).

182 Com base nestes critérios, 14 das 22 formulações propostas foram excluídas
183 do estudo e 8 foram selecionados para a continuidade da pesquisa. Foram incluídos
184 os filmes provenientes das formulações preparadas a partir das blendas de
185 polímeros naturais ODF3, ODF4, ODF5, ODF9 e ODF10 e, filmes provenientes das
186 blendas entre polímeros naturais e polivinilpirrolidona (PVP), ODF17, ODF19 e
187 ODF21.

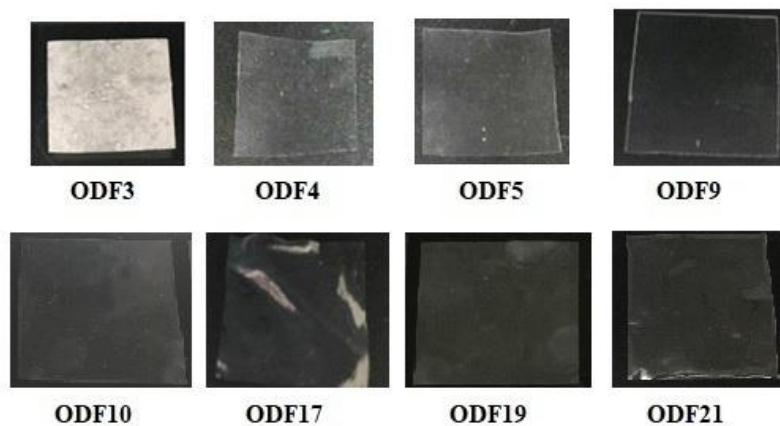
188

189 3.2 Avaliação dos atributos de qualidade dos ODFs

190

191 Apesar da inexistência de procedimentos de caracterização bem definidos
192 para os filmes orodispersíveis, bem como de orientações sobre propriedades e
193 especificações para os mesmos, há um consenso na literatura acerca dos principais
194 parâmetros de qualidade a serem pesquisados após o preparo. São eles:
195 características organolépticas, espessura, peso médio, pH, tempo de desintegração,
196 resistência à dobra e conteúdo de umidade residual (Hoffman, Breitenbach,
197 Breitreutz, 2011; Nair *et al.*, 2013; Preis *et al.*, 2013; Borges *et al.*, 2015; Borges *et al.*,
198 *et al.*, 2017). Outros atributos como o teor, a uniformidade de dose, bem como a
199 estabilidade podem ser pesquisados, juntamente com a eficácia para a finalidade
200 pretendida (Nair *et al.*, 2013).

201 Consoante o tipo de dispersão polimérica obtida (solução ou suspensão), os
202 ODFs podem ser lisos e transparentes ou apresentarem superfície rugosas e opacas
203 (Hermans *et al.*, 2014). Na Figura 2 são apresentadas imagens de fotografia dos
204 filmes incluídos no estudo, obtidas após retirada das placas nas quais foram
205 preparados.



214

215 **Figura 2.** Imagem representativa dos filmes puros.

216

217 A análise dos filmes preparados a partir das formulações isenta de polímero
218 sintético (ODF3 a ODF10) mostra que somente a formulação ODF3 originou filmes
219 esbranquiçados e opacos, com a presença de sólidos insolúveis e de rugosidade em
220 ambas as faces, o que pode ser atribuído à presença do manitol na formulação
221 (Hoffmann, Breitenbach, Breitreutz, 2011). Contudo, os filmes ODF3 se mostraram
222 macios e resistentes ao manuseio. Todas as demais formulações se mostraram lisas
223 na parte superior, isentas de sólidos insolúveis, e brilhantes. Nestas formulações, o
224 manitol foi substituído pela maltodextrina, com a finalidade de aumentar o teor de
225 sólidos e contribuir para obtenção de filmes com peso médio e espessura
226 adequados, uma vez que a quantidade de água nas formulações de ODFs é elevada
227 - cerca de 60 a 90% p/p (Hoffman, Breitenbach, Breitreutz, 2011). Filmes formados
228 a partir da goma carragenana têm boa resistência mecânica (Quito, Caro, Veiga,
229 2020). A goma carragenana é um polissacarídeo sulfatado linear, extraído de certas
230 algas vermelhas, que se solubiliza a quente e forma géis termorreversíveis após
231 resfriamento. É utilizada especialmente na área alimentícia como gelificante,
232 espessante, emulsionante e estabilizante, sendo amplamente empregada em
233 produtos lácteos e cárneos. No entanto, seu uso como excipiente farmacêutico ainda

234 é limitado (Li *et al.*,2014; Quito, Caro, Veiga, 2020). Dada a ampla disponibilidade da
 235 gelatina, foi proposto seu uso em substituição goma carragenana (ODF9 e ODF10),
 236 uma vez que ambas possuem funcionalidade semelhante. Tal substituição não
 237 provocou alterações no aspecto dos filmes. Entre os filmes preparados na presença
 238 do polímero sintético (PVP) (ODF17, ODF19 e ODF21), todos se mostraram
 239 brilhantes, transparentes e lisos de ambos os lados. Os valores encontrados na
 240 determinação do peso médio dos ODFs são dados na Tabela 3.

241

242 **Tabela 3.** Resultados de peso médio (mg), espessura (μm), pH, umidade residual
 243 (UR) e resistência à dobra (RD) dos ODFs preparados a partir de formulações
 244 contendo polímeros naturais e naturais modificados (ODF3, ODF4, ODF5, ODF9 e
 245 ODF10) e na presença de PVP (ODF17, ODF19 e ODF21)

	Peso médio (mg)	Espessura (μm)	pH (25 °C)	UR* (%)	RD**
Polímeros naturais					
ODF3	52,8 ($\pm 5,0$)	174,0 ($\pm 18,0$)	7,80 ($\pm 0,12$)	8,08	240 (± 74)
ODF4	20,00 ($\pm 2,0$)	46,00 ($\pm 3,0$)	8,70 ($\pm 0,15$)	12,50	40 (± 10)
ODF5	25,20 ($\pm 2,0$)	50,00 ($\pm 3,0$)	8,00 ($\pm 0,22$)	7,14	24 (± 3)
ODF9	28,00 ($\pm 2,0$)	55,00 ($\pm 5,0$)	8,25 ($\pm 0,29$)	6,74	8 (± 3)
ODF10	25,00 ($\pm 1,0$)	46,00 ($\pm 2,0$)	8,25 ($\pm 0,29$)	5,40	69 (± 30)
Polímeros naturais + 0,5% p/p de PVP					
ODF17	20,00 ($\pm 1,0$)	39,00 ($\pm 1,0$)	9,40 0,23	6,56	56 (± 23)
ODF19	34,00 ($\pm 4,0$)	67,00 ($\pm 1,0$)	9,15 0,06	9,78	2 (± 1)
ODF21	33,80 ($\pm 4,0$)	63,00 ($\pm 1,0$)	8,40 0,72	7,22	146 (± 45)

246 A variação de peso entre as unidades posológicas de um lote é determinada
247 com o objetivo de assegurar que cada uma contenha uma quantidade consistente de
248 ingrediente ativo, sendo calculada a partir da identificação do peso individual de
249 cada uma e mediante cálculo do peso médio, do desvio padrão e do coeficiente de
250 variação (Nair *et al.*, 2013; Karki *et al.*, 2016). Entre os fatores que contribuem para o
251 peso médio dos ODFs se destacam a proporção dos componentes sólidos e de não
252 voláteis presentes nas formulações (Cao, Yang, Fu, 2009). No presente trabalho, o
253 peso médio das formulações variou de 20 a 53 mg, sendo o maior valor observado
254 na formulação contendo maltodextrina e manitol (ODF3) e nas formulações com
255 maiores proporções de maltodextrina (ODF19 e ODF21). Segundo relatos da
256 literatura, filmes bucais devem ter espessura entre 50 e 1000 μm , podendo existir
257 filmes ultrafinos, com espessura entre 50 e 150 μm (Nair *et al.*, 2013; Karki *et al.*,
258 2016; Bala *et al.*, 2013).

259 No que diz respeito à espessura, o valor mínimo especificado na literatura
260 para filmes finos foi alcançado para todas as formulações, exceto para ODF4,
261 ODF10 e ODF17, que apresentaram espessura abaixo de 50 μm . O maior valor
262 (ODF3) pode ser associado à presença de manitol e maltodextrina na formulação.

263 Para todas as determinações de peso médio e espessura, os desvios padrão
264 calculados foram baixos, denotando uniformidade entre as determinações e
265 consistência entre os resultados, sugerindo adequação no método de preparo e no
266 uso do acessório empregado para o espalhamento dos filmes. Além de se
267 relacionarem à uniformidade de doses, o peso médio e a espessura são indicativos
268 da reprodutibilidade do processo produtivo, bem como da necessidade de possíveis
269 ajustes nos mesmos para que a consistência seja alcançada (Borges *et al.*, 2015).

270 Daud, Sapkal, Bonde (2011) preparou filmes contendo *Zingiber officinale*,
271 baseados na maltodextrina pura ou associada a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).
272 Segundo os autores, os filmes que apresentaram maior espessura foram os que
273 continham a maltodextrina sozinha, sendo estes os que apresentaram blendas de
274 maior viscosidade. Chaithanya, Sandeep, Charyulu (2018) prepararam filmes
275 contendo dispersões de ebastina em blendas de polietilenoglicol (PEG) 6000,
276 polipropilenoglicol (PPG) com diferentes concentrações de HPMC, pululano e PVP.
277 Os filmes apresentaram peso médio de 30 a 36 mg, com baixos valores de desvio
278 padrão, sendo que aqueles preparados com HPMC apresentaram espessura acima

279 de 0,33 mm, enquanto filmes com PVP, apresentaram espessura de 0,23 a 0,26
280 mm. Para os filmes de pululano foram encontrados os menores valores: de 0,07 a
281 0,12 mm.

282 A água residual livre remanescente nos filmes pode afetar significativamente
283 as propriedades mecânicas e de adesão dos produtos finais, bem como a
284 pegajosidade, a estabilidade física e a funcionalidade dos mesmos (Borges *et al.*,
285 2017). ODFs formados por polímeros hidrofílicos podem apresentar baixa
286 estabilidade frente à umidade e originar texturas e aparências pouco elegantes,
287 especialmente quando expostos às condições ambientais (Borges *et al.*, 2015). Além
288 dos polímeros, a presença de excipientes higroscópicos, tais como os plastificantes
289 como os glicóis (glicerina, polietilenoglicol, propilenoglicol e sorbitol), também
290 favorecem para o aumento do conteúdo de água residual nos ODFs (Hoffman,
291 Breitenbach, Breitreutz, 2011; Karki, 2016). Os valores da umidade residual são
292 apresentados na Tabela 3.

293 A análise dos resultados mostrou que a UR nos ODFs variou em uma faixa de
294 5 a 13% de umidade. Apesar da grande influência do teor de água livre em outros
295 atributos dos ODFs, não há especificações ou métodos de quantificação
296 harmonizados na literatura para este parâmetro. Tanto a ausência quanto o excesso
297 de água podem causar problemas como ressecamento e quebra ou adesão à
298 embalagem e hidrólise do ingrediente ativo, respectivamente. Tian *et al.* (2018)
299 analisaram filmes baseados em pululano, glicerol, trealose e polissorbato 80 e
300 encontraram variações do teor de água entre 5,5 e 7%. Segundo os autores, ODFs
301 liofilizados tiveram um aumento no teor de água em relação a ODFs secos por
302 evaporação do solvente em temperatura ambiente, indicando que a técnica de
303 preparo pode interferir neste parâmetro. Para Borges *et al* (2017), um conteúdo
304 residual de água entre 3 e 6% é considerado ideal.

305 Outro parâmetro relevante a ser pesquisado nos ODFs é a resistência à
306 dobra, que pode ser medida indiretamente mediante o número de vezes que um
307 filme é dobrado sem quebrar ou rasgar, permitindo a determinação subjetiva a sua
308 resistência mecânica (Nafee *et al.*, 2003; Nair *et al.*, 2013). A concentração e os
309 tipos de polímeros empregados nas formulações dos ODFs, bem como o tipo e
310 quantidade dos demais ingredientes farmacêuticos incluídos nas formulações,
311 interferem na resistência mecânica e integridade das formulações. A presença de

312 plastificantes, responsáveis pela formação de filmes flexíveis também influencia
313 neste parâmetro (Liew, Tan, Peh, 2014; Karki *et al.*, 2016). Neste trabalho, as
314 formulações que apresentaram maior resistência à dobra foram a ODF3 e a ODF21,
315 sendo estas as que apresentaram também os maiores valores de espessura e peso
316 médio, o que pode ser relacionado ao maior conteúdo de sólidos nas formulações.
317 Já as preparações ODF9 e ODF19 apresentaram os menores valores de resistência
318 à dobra, o que pode ser justificado pela menor proporção de plastificantes nestas
319 formulações, contribuindo para uma maior rigidez dos filmes e, conseqüentemente,
320 maior fragilidade e facilidade de quebra. Segundo Mukherjee e Bharath (2013),
321 filmes que exibem um valor de resistência à dobra de 300 ou mais é considerado
322 como de excelente flexibilidade. Ainda de acordo com os autores, altos valores de
323 desvio padrão associados aos resultados se devem à subjetividade do teste.
324 Chaithanya, Sandeep, Charyulu (2018) encontrou valores de resistência a dobra
325 superiores a 300 para filmes baseados nos polímeros HPMC, pululano ou PVP
326 contendo ebastina.

327 O potencial de irritação dos ODFs sobre a mucosa bucal deve ser
328 pesquisado, especialmente, no caso do uso crônico destes produtos e do tempo de
329 contato com o local de aplicação. Neste contexto, a determinação do pH da
330 formulação é importante já que o pH ácido ou alcalino pode causar irritação (Kunte,
331 Tandale, 2010; Krampeet *et al.*, 2016). No presente trabalho, os valores do pH de
332 soluções contendo os ODFs dissolvidos variaram de 7,7 a 9,4 sendo os maiores
333 valores observados nas formulações ODF4, ODF19 e ODF20. Iacopettiet *al.* (2017)
334 avaliaram o pH da saliva de cães adultos de diferentes raças, de ambos os sexos,
335 saudáveis e sem doenças bucais, e encontraram valores que variaram entre 7,7 a
336 8,10. Já Lavy, Goldberger, Friedman (2012), observaram valores de pH salivar de
337 cães que variaram entre 8,5 e 8,65.

338 Os valores dos tempos inicial e final dos tempos de desintegração dos ODFs
339 são dados nas Tabelas 4 e 5. O tempo de desintegração é considerado atributo
340 crítico de qualidade para os ODFs. Filmes de liberação convencional devem ser
341 idealizados para rápida desintegração e liberação do ingrediente ativo, durante
342 períodos que podem variar de poucos a 180 s. É possível notar que houve variação
343 no tempo de desintegração para os diferentes meios estudados, sugerindo que a
344 força iônica pode interferir neste parâmetro. Entre os ODFs preparados a partir dos

345 polímeros naturais, a substituição da goma carragenana pela gelatina originou filmes
 346 com desintegração mais rápida (ODF9 e ODF10). Entre aqueles contendo PVP, o
 347 mesmo comportamento foi observado. Em ambos os casos, o tempo final foi inferior
 348 a 30 s. Para as formulações ODF4 e ODF5, observou-se um tempo de
 349 desintegração aumentado em tampão saliva-simulada, com valor inicial superior a
 350 300 s. Kulkarni (2010) realizou um estudo a fim de explorar diferentes polímeros
 351 para formação de filmes de rápida dissolução e observou que o tempo de
 352 desintegração em tampão fosfato pH 6,8, foi menor para os filmes formados a partir
 353 do pululano, goma xantana, goma guar e goma carragenana – cerca de 19 s. Daud,
 354 Sapkal, Bonde (2011) prepararam filmes contendo extrato de gengibre (*Zingiber*
 355 *officinale*) baseados no pululano sozinho ou em combinação com a HPMC e
 356 observaram que o tempo de desintegração em tampão pH 6,8 variou de 8 a 17 s,
 357 para o pululano sozinho e na blenda com HPMC, respectivamente.

358

359 **Tabela 4.** Resultados dos tempos iniciais e finais de desintegração dos ODFs
 360 preparados a partir de formulações contendo polímeros naturais (ODF3, ODF4,
 361 ODF5, ODF9 e ODF10)

Água (37 °C)										
	ODF3		ODF4		ODF5		ODF9		ODF10	
	Ti	Tf	Ti	Tf	Ti	Tf	Ti	Tf	Ti	Tf
Tempo (s)	104	174	72	370	65	186	16	24	9	17
DP (±)	(± 9)	(±30)	(±15)	(±74)	(±23)	(±16)	(±4)	(±8)	(±1)	(±6)
Tampão saliva-simulada (pH = 6,8; 37 °C)										
	Ti	Tf	Ti	Tf	Ti	Tf	Ti	Tf	Ti	Tf
Tempo (s)	85	105	> 300	> 300	> 300	> 300	25	32	26	52
DP (±)	(±30)	(±24)	-	-	-	-	(±2)	(±2)	(±11)	(±18)

362

363 Visser *et al.* (2015a) consideram o tempo inferior a 50 s como ideal para
 364 ODFs de ação rápida. Outros autores consideram um tempo inferior a 60 s como
 365 adequado. Aqueles com tempo de desintegração entre 60 e 180 s são de tempo de
 366 desintegração intermediária (Nair *et al.*, 2013; Karki *et al.*, 2016; Borges *et al.*, 2017).

367 São fatores que determinam o tempo de desintegração dos ODFs: o tipo e a
 368 quantidade de polímero utilizado, a presença de bolhas nos filmes e o método
 369 utilizado na sua determinação (Hoffman, Breitenbach, Breitreutz, 2011; Kwak, 2017;
 370 Pacheco, 2021).

371

372 **Tabela 5.** Resultados dos tempos inicial e final de desintegração dos ODFs
 373 preparados a partir de formulações contendo polímeros naturais e PVP (ODF17,
 374 ODF19 e ODF21)

Água (37 °C)						
	ODF17		ODF19		ODF21	
	Ti	Tf	Ti	Tf	Ti	Tf
Tempo (s)	64	85	27	30	18	24
(± DP)	(± 3)	(± 5)	(± 2)	(± 2)	(± 3)	(± 1)
Tampão saliva-simulada (pH = 6,8; 37 °C)						
Tempo (s)	172	211	24	26	24	25
(± DP)	(±36)	(±30)	(±3)	(±3)	(±3)	(±2)

375

376 4 Conclusões

377

378 A partir da análise conjunta dos resultados dos parâmetros de qualidade das
 379 formulações, foram consideradas adequadas para incorporação do digluconato de
 380 clorexidina e para a continuidade do estudo, as formulações denominadas ODF3,
 381 ODF5 e ODF21. Para estas, o peso médio variou de 25,20 a 52,8 mg; a espessura,
 382 entre 50 e 174 µm; o pH, entre 7,8 e 8,4; a umidade residual, entre 7,22 e 8,08%; a
 383 resistência à dobra, entre 24 e 240 vezes; e, o tempo de desintegração, entre 18 e
 384 104 s, sendo maior em tampão saliva-simulada do que em água. Já os filmes das
 385 formulações ODF4, ODF10 e ODF17 apresentaram espessura menor do que a
 386 recomendada na literatura para filmes finos, enquanto as formulações ODF9 e
 387 ODF19 apresentaram os menores valores de resistência à dobra.

388

389 **Declaração de interesses:** os autores declaram que não há conflitos de interesse
 390 na execução do presente trabalho.

391

392 **Financiamento:** o presente trabalho recebeu apoio financeiro do Fundação de
393 Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado do Espírito Santo (FAPES), Edital
394 21/2018; TO 201/2019.

395

396 **Agradecimentos:** os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa e
397 Inovação do Estado do Espírito Santo (FAPES, Brasil) pelo financiamento do projeto
398 e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq,
399 Brasil).

400

401 **Referências**

402

403 Bala R, Pawar P, Khanna S, Arora S. Orallydissolving strips: A new approach to oral
404 drug delivery system. *Int J Pharm Investig*, 2013; 3(2):67-76.

405 Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Oral films: current status and future
406 perspectives: I – galenical development and quality attributes. *J Control Release*,
407 2015; 206(1):1-19.

408 Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Outlining critical quality attributes (CQAs)
409 as guidance for the development of orodispersible films. *Pharm Devel Tech*, 2017;
410 22(2): 237-245.

411 Brura N, Sanghivi K, Patel U, Parmar B. A review on fast dissolving film. *Int J Res*
412 *BioSci*, 2012; 3:66-69.

413 Cao N, Yang X, Fu Y. Effects of various plasticizers on mechanical and water vapor
414 barrier properties of gelatina films. *Food Hydrocoll*, 2009; 23(3): 729-735.

415 Chaithanya P, Charyulu RN, Sandeep DS. Design and evaluation of ebastine fast
416 dissolving oral films. *Int J Pharma Sci Res*, 2018; 9(10):4303-4308.

417 Daud AS, Sapkal NP, Bonde MN. Development of *Zingiber officinale* in oral
418 dissolving films: effect of polymers on in vitro, in vivo parameters and clinical efficacy.
419 *Asian J Pharm*, .2011; 5:183-187.

420 Desai KGH, Mallery SR, Holpuch AS, Schwendeman SP. Development and in vitro-in
421 vivo evaluation of enretinide-loaded oral mucoadhesive patches for site-specific
422 chemoprevention of oral cancer. *Pharm Res*, 2011; 28(10): 2599-2609.

423 Dutra JAP, Carvalho SG, Zampirolli ACD, Daltoé RD, Teixeira RM, Careta FP, et al.
424 Papain wound dressings obtained from poly(vinylalcohol)/calcium alginate blends as

- 425 new pharmaceutical dosage form: Preparation and preliminary evaluation. *Eur J*
426 *Pharm Biopharm*, 2017;113:11-23.
- 427 Foo WC, Khong YM, Gokhale R, Chan SY. A novel unit-dose approach for the
428 pharmaceutical compounding of an orodispersible film. *Int J Pharm*, 2018; 539(1-2):
429 165-174.
- 430 Hermans K, Van den Plas D, Kerimova S, Carleer R, Adriaensens P, Weyenberg,
431 W.*et al.* Development and characterization of mucoadhesive chitosan films for
432 ophthalmic delivery of cyclosporine A. *Int J Pharm.*, 2014; 472(1-2): 10-19.
- 433 Hoffmann EM, Breitenbach A, Breitzkreutz J. Advances in orodispersible films for drug
434 delivery. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011; 8(3):299-316.
- 435 Iacopetti I, Perazzi A, Badon T, Bedin S, Contiero B, Ricci R. Salivary pH, calcium,
436 phosphorus and selected enzymes in healthy dogs: a pilot study. *BMC Vet Res*,
437 2017; 13(1):330-337.
- 438 Karki S, Kim H, Na SJ, Jo K, Lee J. Thin films as an emerging platform for drug
439 delivery. *Asian J Pharm Sci*, 2016; 11 (5): 559-574.
- 440 Krampe R, Visser JK, Frijlink HW, Breitzkreutz J, Woerdenbag HJ, Preis M.
441 Oromucosal film preparations: points to consider for patient-centricity and
442 manufacturing processes. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016; 13(4): 493-506.
- 443 Kulkarni AS, Deokule HA, Mane MS, Ghadge DM. Exploration of different polymers
444 for use in the formulation of oral fast dissolving strips. *J Current Pharm Res*, 2010; 2(
445 1): 33-35.
- 446 Kunte S, Tandale P. Fast dissolving strips: A novel approach for the delivery of
447 verapamil. *J Pharm Bio Sci*, 2010; 2(4): 325-328.
- 448 Kwak HW, Woo H, Kim IC, Lee KH. Fish gelatin nanofibers prevent drug
449 crystallization and enable ultrafast delivery. *RSC Advances*, 2017; 7 (64): 40411-
450 40417.
- 451 Lavy E, Goldberger D, Friedman M. pH values and mineral content of saliva in
452 different breeds of dogs. *Isr J Vet Med*. 2012, 67(4):244-248.
- 453 Li L, Ni R, Shao Y, Mao S. Carrageenan and its applications in drug delivery.
454 *Carbohydr Polym*, 2014; 103(15): 1-11.
- 455 Liew KB, Tan YT, Peh KK. Effect of polymer, plasticizer and filler on orally
456 disintegrating film. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014; 40(1):110-119.

- 457 Mahajan A, Chhabra N, Aggarwal G. Formulation and characterization of fast
458 dissolving buccal films: A review. *Sch Res LibrDer Pharm Lett*, 2011; 3(1):152-165.
- 459 Mukherjee D, Bharath S. Design and characterization of double layered
460 mucoadhesive system containing bisphosphonate derivative. *ISRN Pharm*, 2013; 1-
461 10.
- 462 Nafee NA, Boraie MA, Ismail FA, Mortada LM. Design and characterization of
463 mucoadhesive buccal patches containing cetylpyridinium chloride. *Acta Pharm.*,
464 2003; 53(3):199-212.
- 465 Nair AB, Kumria R, Harsha S, Attimarad M, Dhubiab BA, Alhaider IA. In vitro
466 techniques to evaluate buccal films. *J Control Rel*, 2013; 166(1):10-21.
- 467 Pacheco MS, Barbieri D, Silva CF, Moraes MA. A review on orally disintegrating films
468 (ODFs) made from natural polymers such as pullulan, maltodextrin, starch, and
469 others. *Int J Bio Macr*, 2021; 178:504-513.
- 470 Preis M, Woertz C, Kleinebudde P, Breitzkreutz J. Oromucosal film preparations:
471 classification and characterization methods. *Expert OpDrug Del*, 2013; 10(9):1303-
472 1317.
- 473 Quito EMP, Caro RR, Veiga MD. Carrageenan: drug delivery systems and other
474 biomedical applications. *J Marine Drugs*, 2020;18(11):583.
- 475 Souza SOL, Cotrim MAP, Oréfice RL, Carvalho SG, Dutra JAP, Careta FP, et al.
476 Electrospun poly (ϵ -caprolactone) matrices containing silver sulfadiazine complexed
477 with β -cyclodextrin as a new pharmaceutical dosage form to wound healing:
478 preliminary physicochemical and biological evaluation. *J Mater Sci Mater Med*, 2018;
479 29(5):67.
- 480 Thabet Y, Breitzkreutz J. Orodispersiblefilms: Product transfer from lab-scale to
481 continuous manufacturing. *Int J Pharm*, 2018; 535(1-2): 285-292.
- 482 Visser JC, Dohmen WMC, Hinrichs WRJ, Breitzkreutz J, Frijlink HW, Woerdenbag
483 HJ. Quality by design approach for optimizing the formulation and physical properties
484 of extemporaneously prepared orodispersible films. *Int J Pharm*, 2015a; 485(1-2):70-
485 6.
- 486 Visser JC, Woerdenbag HJ, Crediet S, Gerrits E, Lesschen MA, Hinrichs WRJ et al.
487 Orodispersible films in individualized pharmacotherapy: the development of a
488 formulation for pharmacy preparations *Int J Pharm*, 2015b;478(1):155-163.

489 Visser JC, Woerdenbag HJ, Hanff LM, Frijlink HW. Personalized medicine in
490 pediatrics: the clinical potential of orodispersible films. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2017;
491 18(2): 267-272.

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE FILMES ORODISPERSÍVEIS CONTENDO DIGLUCONATO DE CLOREXIDINA DESTINADOS AO USO COMO ANTISSÉPTICO ORAL PARA CÃES

Artigo a ser submetido à publicação ao periódico **Brazilian Journal of Pharmaceutical Science**

Renato de Almeida Brambati^a, Alice Cristina Morgado Cassa^b, Geanne Aparecida de Paula^b, Délia Moreira Chaves dos Santos^b, Juliana Aparecida Severi^b, Kamilla Áreas Bastos^b, Rayanne Garruth Prata^b, Eliseu Polastreli Pirovani^b, Juliana Alves Resende^a, Janaína Cecília Oliveira Villanova^{a,b}

¹Parte da dissertação de mestrado em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, do primeiro autor.

^aPrograma de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Centro de Ciências Agrárias e de Engenharia - CCAE, Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, Alto Universitário, sem número, 29500-00, Guararema, Alegre - ES

^bLaboratório de Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos, Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde - CCENS, Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, Alto Universitário, sem número, 29500-00, Guararema, Alegre - ES

Avaliação da qualidade e atividade antimicrobiana de filmes orodispersíveis contendo digluconato de clorexidina destinados ao uso como antisséptico oral para cães

Renato de Almeida Brambati^a, Alice Cristina Morgado Cassa^b, Geanne Aparecida de Paula^b, Kamilla Áreas Bastos^b, Eliseu Polastreli Pirovani^b, Rayanne Garruth Prata^b, Juliana Alves Resende^a, Janaína Cecília Oliveira Villanova^{a,b}

^aPrograma de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Centro de Ciências Agrárias e de Engenharia - CCAE, Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, Alto Universitário, sem número, 29500-00, Guararema, Alegre - ES

^bLaboratório de Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos, Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde - CCENS, Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, Alto Universitário, sem número, 29500-00, Guararema, Alegre - ES

Correspondência: J.C.O. Villanova, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Centro de Ciências Agrárias e de Engenharia, Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, Alto Universitário, sem número, Caixa Postal 16, 29500-000, Alegre, Espírito Santo, Brazil. E-mail: pharmacotecnica@yahoo.com.br

Resumo: O sucesso de higienização bucal em cães no ambiente doméstico mediante o uso de agentes químicos depende da adesão dos animais e dos tutores à prática. Com a finalidade de facilitar a administração da clorexidina em cães, foi proposta a preparação de filmes orodispersíveis (ODFs) a partir de blendas baseadas em polímeros naturais sozinhos ou associados à polivinilpirrolidona (PVP) (0,50% p/p), para incorporação do digluconato de clorexidina nas concentrações de 0,625, 1,25 e 2,5% p/p. Após preparo dos filmes por moldagem e evaporação do solvente, os ODFs foram submetidos a ensaios para determinação do aspecto, espessura, peso médio, resistência à dobra, tempo de desintegração (água e tampão de saliva simulado), pH e umidade residual. Em seguida, a atividade antimicrobiana da formulação que apresentou melhor desempenho nos testes físico-químicos foi pesquisada, sobre cepas de bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e um fungo, empregando método de difusão por poço *in vitro*. Por fim, o teor de digluconato de clorexidina foi pesquisado nos filmes desta formulação. ODFs

preparados com gelatina em substituição à goma carragenana e contendo PVP apresentaram melhor desempenho nos testes físico-químicos, sendo que a formulação ODFC8, contendo 1,25% p/p de digluconato de clorexidina, apresentou atividade antimicrobiana sem diferença significativa quando comparada à maior concentração estudada. Para esta mesma formulação, os ODFs apresentaram peso médio de 33,91 mg; espessura de 62,40 µm; tempo de desintegração de 23 e 34 s, em água e tampão saliva-simulada, respectivamente; menor teor de umidade residual (5,04%); e, maior resistência à dobra (105 vezes). Ainda, a formulação ODFC8 apresentou o menor valor de pH quando dissolvido em água (8,42), compatível com a mucosa bucal de cães. O teor de fármaco determinado por espectrofotometria na região do UV a 262nm foi 3,76 mg (90,97%) e as unidades posológicas testadas cumpriram com a especificação farmacopeica para o teste de uniformidade de dose unitária por conteúdo. Portanto, a formulação ODFC8 pode ser considerada potencialmente útil para a finalidade pretendida.

Palavras-chave: filme orodispersível, higienização bucal, digluconato de clorexidina, controle de qualidade, atividade antimicrobiana.

1 Introdução

Filmes orodispersíveis (ODFs) são filmes poliméricos de uso oral ou bucal, também conhecidos como lâminas, folhas, tiras ou *strips* orodispersíveis. Podem ser caracterizados como formas farmacêuticas sólidas, preparadas a partir de uma matriz polimérica hidrossolúvel, destinada a sofrer dispersão rápida quando colocados na cavidade bucal, sobre a língua ou bochechas, liberando o ingrediente ativo localmente. ODFs não devem deixar resíduos na cavidade bucal e sua remoção não é necessária (Hoffmann, Breitenbach, Breitzkreutz, 2011; Bala *et al.*, 2013; Preis *et al.*, 2013 Farmacopeia Europeia, 2017). A Farmacopeia Japonesa (2017) descreve que os ODFs são preparados espalhando-se uma solução ou suspensão preparada pela incorporação do ingrediente ativo em uma mistura de polímeros hidrofílicos e outros excipientes em água sobre uma superfície, seguido de secagem.

Os ODFs apresentam inúmeras vantagens quando comparados a outras formas farmacêuticas convencionais. ODFs não requerem mastigação e podem ser administrados sem água. ODFs reduzem a possibilidade de engasgar ou aspirar a

forma farmacêutica e sufocar, uma vez que se desintegram e/ou dissolvem localmente, sem deixar resíduos. Ao se dispersarem, liberam o ingrediente ativo na cavidade bucal, rapidamente. Têm textura e sabor agradável, o que contribui para a boa aceitação e é um atrativo para o mercado. ODFs são formas farmacêuticas leves e fáceis de transportar e, permitem a flexibilização das doses. Por fim, podem ser desenvolvidos para a administração tanto de ingredientes ativos sintéticos como de moléculas bioativas (Bala *et al.*, 2013; Borges *et al.*, 2015a; Slavkova, Breitreutz, 2015; Visser *et al.*, 2015a; Visser *et al.*, 2015b; Krampe *et al.*, 2016). Por outro lado, ODFs não são a forma farmacêutica de escolha para ingredientes ativos em altas doses ou para aqueles que podem sofrer degradação no pH bucal, são irritantes ou possuem sabor muito amargo (Borges *et al.*, 2015a; Karki *et al.*, 2016). A presença de umidade é o principal fator que gera instabilidades na forma farmacêutica, o que pode torná-las pegajosas e grudentas, além de favorecer a hidrólise do ingrediente ativo, requerendo embalagens e condições de armazenagem diferenciadas (Mahajan, Chabra, Aggarwal, 2011; Bhura *et al.*, 2012).

Filmes orodispersíveis são baseados em polímeros hidrofílicos e os principais polímeros empregados são os naturais ou os naturais modificados derivados da celulose, por apresentarem rápida dissolução em água. Polissacarídeos, como as gomas também são amplamente empregados. Polímeros sintéticos podem ser associados a estes para melhorar suas propriedades filmogênicas e auxiliar na modulação da liberação do ingrediente ativo, tais como a polivinilpirrolidona, poli(álcool vinílico) e o poli(óxido de etileno), principalmente (Morales, Mcconville, 2011). Outros excipientes comumente empregados nas formulações dos ODFs são plastificantes, diluentes, espessantes, super-desintegrantes, edulcorantes, flavorizantes, conservantes, antioxidantes e tensoativos, além de agentes promotores da salivação (Dixit, PuThili, 2009; Bala *et al.*, 2013). Os principais solventes utilizados são água, etanol e solução hidroalcolica. No que diz respeito aos métodos de preparo, as técnicas mais comumente empregadas no preparo de ODFs são a moldagem seguida de evaporação do solvente (*solvent casting*) e a extrusão a quente (*hot melting extrusion*). Outras técnicas consideradas inovadoras são a impressão 3D (*3D printing*) e a passagem por rolos (*rolling*) (Morales, Mcconville, 2011; Preis *et al.*, 2013; Borges *et al.*, 2015a; Karki *et al.*, 2016).

Entre os ingredientes ativos comumente empregados na higienização bucal destinados à população animal se destaca a clorexidina. A clorexidina na forma

digluconato (DC) é solúvel em água, possui estabilidade pH-independente na faixa entre 5 e 8 e é atóxica, com valor de DL₅₀ de 1800 mg/kg/dia (Martindale, 2007). O DC é um antisséptico com ação sobre fungos e bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. O DC atua mediante a formação de ligação eletrostática com a membrana celular das bactérias, permanecendo adsorvida na parede celular. Em concentrações bacteriostáticas, penetra e rompe a membrana, resultando no extravasamento dos componentes citoplasmáticos. Em concentrações mais altas exerce ação bactericida, formando precipitados irreversíveis com trifosfato de adenosina intracelular e ácidos nucleicos, após entrar no citoplasma através da membrana citoplasmática danificada (Cleland, 2001; Lim, Kam, 2008). As concentrações inibitórias mínimas são mais baixas para bactérias Gram-positivas do que para bactérias Gram-negativas pois a clorexidina tem afinidade aumentada pela parede celular destes últimos. Amorin, Aun e Meyer (2004), determinaram a CIM do DC sobre patógenos orais, entre os quais *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella denticola* e *Prevotella melaninogenica* e, encontraram valores que variaram de 2,67 a 4 µg/mL (Carmichael, 2007; Lim, Kam, 2008).

Em produtos para higienização bucal, a clorexidina se liga às superfícies dos tecidos da mucosa bucal por forças eletrostáticas, inibindo a formação de placa dentária e exercendo ação bacteriostática que persiste por várias horas (Lim, Kam, 2008). Segundo Clarke (2006), a clorexidina pode ser incorporada em diferentes formas farmacêuticas que serão empregadas na escovação bucal dos cães, com concentrações que variam de 0,12% a 0,5% p/v. Os produtos apresentados na forma de géis, espumas e cremes dentais, podem ser aplicados diretamente nos dentes com escovas ou dedeiras e, assoluções, podem ser embebidas em algodão, cotonetes ou aplicados por irrigação, com o uso de seringas e frascos com atomização. No entanto, todas estas formas de uso serão limitadas pela aceitação e pelo comportamento do animal durante a aplicação.

Os relatos acerca do preparo de filmes poliméricos para a liberação de fármacos de uso animal são escassos. Kozlovsky *et al.* (1992) avaliaram a eficácia do uso de DC incorporada em solução formadora de filme baseada no copolímero do ácido metacrílico, sobre a inibição da formação de placa dentária e de gengivite em cães da raça Beagle. Segundo os autores, a aplicação 3 vezes por semana da

solução formadora de filme nas dentições dos cães, em experimentos controlados, reduziu o acúmulo de placa e inibiu a inflamação gengival. Para os autores, a aplicação dentária do sistema formador de filme pode ser um método preferível para a higienização bucal dos animais. Traas *et al.* (2010) realizaram um estudo no qual avaliaram a aceitação de uma população de 90 gatos, por 3 diferentes veículos (cápsulas, solução oleosa e filmes orais finos), quando administradas uma vez ao dia, durante 14 dias. Os autores concluíram que a aceitação foi favorecida quando foram oferecidas tanto a solução oleosa quanto os filmes, quando comparadas ao uso das cápsulas. Kumar *et al.* (2014) prepararam filmes orais para uso veterinário contendo enrofloxacin em filme de PVP, com vistas a obter uma preparação de uso oral na qual o ingrediente ativo fosse solúvel. A pesquisa de sensibilidade microbiana *in vitro* demonstrou que cepas de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos se mostraram sensíveis ao filme contendo enrofloxacin. Neste cenário, o objetivo do presente trabalho foi desenvolver ODFs contendo digluconato de clorexidina (DC) para uso como adjuvante na higienização bucal de cães, contribuindo para a inativação do biofilme dentário e para a facilidade de administração nos animais pelos seus tutores. Apesar dos inúmeros relatos acerca do preparo de ODFs para uso humano, há poucos trabalhos nos quais foi proposto o desenvolvimento de ODFs para uso veterinário.

2 Materiais e Métodos

2.1 Materiais

A goma carragenana (tipo Kappa; viscosidade de 5 a 25 cP, 0,3 % em H₂O a 25 °C), a polivinipirrolidona (PVP40; massa molar média 40.000), a gelatina de pele porcina (grau farmacopeico), o polissorbato 80 (massa molar 79.000) e o digluconato de clorexidina (padrão farmacêutico secundário, PHR1294; teor de 20,1%), foram adquiridos da empresa Sigma-Aldrich (USA). O digluconato de clorexidina bem como os demais insumos de grau farmacêutico empregados no preparo dos filmes (pululano, maltodextrina, goma xantana, goma arábica, hidroxietilcelulose, simeticone, manitol, propilenoglicol, polietilenoglicol 400, sorbitol, lecitina de soja, sorbato de potássio e celulose microcristalina), foram adquiridos de fornecedores nacionais.

2.2 Métodos

2.2.1 Preparo das blendas poliméricas e obtenção dos ODFs

O preparo das blendas poliméricas foi feito mediante pesagem de todos os componentes (balança analítica SHIMADZU, modelo AUY220, Japão). Inicialmente, os componentes solúveis foram dissolvidos em água purificada em becker, levados para aquecimento em banho-maria (SOLAB, modelo SL-150/10, Brasil), em temperatura entre 60 e 70(\pm 5°C). Sobre a solução, foram dispersos os polímeros um a um, sob agitação mecânica (FISATOM, modelo 713D, Brasil), sendo mantido o aquecimento e a agitação até total ausência de grumos. Finalizada esta etapa, os plastificantes foram adicionados, seguido da adição do tensoativo e do silicone, quando presentes nas formulações. O peso final de cada formulação foi completado com água purificada e as formulações foram levadas novamente para agitação lenta, sem calor. Após completa homogeneização, as formulações foram submetidas a ciclos de 20 a 40 min em banho ultrassônico (SONICLEAN, modelo 6, Brasil), para remoção das bolhas. As formulações das bases puras foram nomeadas ODFP1, ODFP2 e ODFP3.

Após o preparo das blendas, a solução de DC a 200 mg/mL (20% p/v) foi incorporada nas formulações em volumes suficientes para produzir blendas contendo o ingrediente ativo nas concentrações de 0,625, 1,25 e 2,5% p/p. A solução de foi incorporada mediante agitação magnética durante 45 min, após aplicação do fator de correção. Em seguida, os ODFs foram obtidos pelo método de moldagem e evaporação do solvente (*solvent casting*), após deposição de cada blenda sobre placa de vidro (30 x 9,5 cm), utilizando acessório adaptado (Figura 1), no modo de espessura de 0,75 mm, estabelecido experimentalmente. Finalizada a aplicação, as placas foram deixadas expostas ao ar por até 48 h para secagem e os filmes contínuos foram cortados em ODFs com dimensões de 2 x 2 cm, que foram envoltos em papel manteiga e acondicionados, individualmente, em sacos plásticos herméticos, guardados em dessecador, na presença de sílica gel. Foram obtidas 9 formulações contendo DC, nomeadas ODFC1 a ODFC9. Na Tabela 1 é dada a composição qualitativa e quantitativa das blendas puras.

Tabela 1. Composição qualitativa e quantitativa das dispersões poliméricas

	ODFP1	ODFP2	ODFP3
	Quantidade (% p/p)		
Pululano	16,0	13,0	16,0
Goma xantana	0,06	0,15	0,06
Goma carragenana	0,37	0,30	-
Gelatina	-	-	0,37
Goma arábica	-	0,15	-
Polivinilpirrolidona	-	-	0,50
Maltodextrina	2,00	4,00	5,00
Manitol	2,00	-	-
Propilenoglicol	1,75	-	1,75
Polietilenoglicol	2,00	2,00	2,00
Sorbitol	-	4,20	4,20
Polissorbato 80	1,00	1,00	-
Simeticone	0,50	-	-
Sorbato de potássio	0,20	0,20	0,20
Água purificada	73,62	75,00	69,92

**Figura 1.** Acessório para espalhamento das blendas e obtenção dos filmes.

2.2.2 Avaliação dos atributos de qualidade dos filmes

2.2.2.1 Caracterização macroscópica

O aspecto dos filmes foi determinado mediante análise visual, observando-se os parâmetros: transparência, cor, brilho, presença de grumos (sólidos insolúveis) e bolhas.

2.2.2.2 Espessura e peso médio

A espessura foi determinada nos mesmos filmes, empregando micrômetro digital externo (MITUTOYO, modelo MDC-25PX, USA), medindo-se 10 pontos aleatórios, centrais e periféricos, em cada filme. O peso médio foi determinado individualmente em 10 filmes em balança analítica (SHIMADZU, modelo AUY220, Japão).

2.2.2.3 Tempo de desintegração

O tempo de desintegração foi avaliado conforme método adaptado de Desai et al. (2011), utilizando dois meios: água e solução tampão saliva-simulada (pH = 6,8), ambos a 37° C ($\pm 2^{\circ}\text{C}$). Amostras de filmes de cada formulação foram colocadas em placas de Petride vidro, de 6,5 cm de diâmetro, nas quais foram adicionados 25 mL do meio em estudo. As placas foram agitadas em movimentos circulares (3 giros a cada 10 s) e o tempo do início da desintegração foi anotado.

2.2.2.4 Resistência a dobra

A resistência à dobra foi determinada como descrito por Mukherjee, Bharath (2013). Dez (10) filmes de cada formulação foram dobrados a 180°, repetidamente, até o filme rachar ou quebrar. O número de vezes que o filme foi dobrado, sem quebrar, foi considerado o valor de resistência à dobra.

2.2.2.5 Medida do pH

O pH foi determinado por potenciometria, empregando aparelho de pH de bancada (HANNA, modelo HI2221, USA), mediante imersão do eletrodo em um becker contendo um filme de 2 x 2 cm previamente solubilizado em água isenta de CO₂, à temperatura ambiente.

2.2.2.6 Umidade residual

A umidade residual foi determinada por perda de água mediante radiação por infravermelho, utilizando analisador de umidade (SHIMADZU, MOC63u, Japão). Três filmes de cada formulação previamente pesados foram submetidos a aquecimento até 105°C, até o equilíbrio em massa ser atingido. A porcentagem de massa perdida, bem como o tempo necessário para alcançar o equilíbrio da massa foram dados pelo aparelho.

2.2.3 Atividade antimicrobiana *in vitro*

A atividade antimicrobiana *in vitro* foi avaliada pelo método de difusão por poço, conforme CLSI (2019), com adaptações. Neste método, poços com 6 mm de diâmetro foram feitos no meio de cultura depositado em placa de Petri, com o auxílio de um molde estéril. Foram utilizadas como linhagens padrão a bactéria Gram-negativa *Escherichia coli* (ATCC 25.922), as Gram-positivas *Staphylococcus aureus* (ATCC 25.923) e *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12.228) e, a linhagem de levedura *Candida albicans* (ATCC 24.433). Para este experimento, os microrganismos foram previamente cultivados em caldo BHI à 35,5°C, por 24 h e a concentração da suspensão microbiana foi ajustada pela escala 0,5 McFarland para $1,5 \times 10^8$ UFC/mL em solução salina estéril (0,90% de NaCl). Meio ágar Mueller-Hinton (MHA) recentemente preparado foi transferido para as placas e, com auxílio de swab, as linhagens foram semeadas pela técnica de semeadura.

Nos poços feitos no ágar foram colocados 175 mg de cada blenda, preparadas nas concentrações de DC equivalentes aquelas presentes no peso médio do ODF em estudo. Blendas sem o fármaco foram utilizadas na mesma quantidade como controle negativo. Discos contendo tetraciclina (30 µg) e solução de anfotericina B (20 µg/mL) foram utilizados como controle positivo, para comparação entre as réplicas e com o CLSI (2019). As placas foram incubadas a 36°C, durante 24 - 48h. O diâmetro das zonas de inibição foi medido em milímetros (mm).

2.2.4 Determinação do teor de digluconato de clorexidina nos ODFS

A determinação do teor de DC foi feita no ODF que apresentou os melhores atributos farmacêuticos e desempenho na atividade antimicrobiana, empregando espectrofotometria na região do ultravioleta (espectrofotômetro Rigol, modelo Ultra 3660, China), utilizando água purificada e etanol como solventes. Inicialmente, foi preparada uma solução mãe a partir do DC (padrão secundário) na concentração de 200µg/mL em cada solvente, para a qual foi obtido espectro no modo varredura (400 - 200 nm), para confirmação do comprimento de onda. A fim de avaliar a existência de interferência dos componentes das blendas no comprimento de onda definido pra leitura, foram obtidos espectros de varredura também do ODF puro dissolvido em cada solvente.

A reta analítica foi preparada após confirmação do comprimento de onda e definição do melhor solvente, mediante o preparo de diluições sucessivas da solução-mãe (200 µg/mL de DC padrão secundário; água purificada), sendo obtidas soluções com concentrações compreendidas entre 4 e 20 µg/mL de DC. Para estas, procedeu-se a leitura da absorvância a 262 nm, empregando água purificada como branco. Os resultados das médias das absorvâncias foram plotados em gráfico (absorvância *versus* concentração) e, a partir da reta analítica, foram definidas a equação da reta e o coeficiente de correlação.

Para determinação do teor de DC, foram tomadas 10 ODFs que foram picotados e homogeneizados. Quantidade de ODF equivalente a 1 peso médio foi transferida para balão volumétrico de 1000 mL e dissolvida em água purificada. A absorvância de cada solução foi lida a 262nm. Finalmente, a uniformidade de dose foi avaliada pelo método de uniformidade de conteúdo, repetindo o processo anterior em 10 unidades de ODFs, individualmente. O valor de aceitação (VA) foi calculado conforme a Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019), utilizando a Equação 1, onde: VA = valor de aceitação; \bar{X} = média dos conteúdos individuais; M = 98,5% (para teor $\leq 101,5\%$ e $\bar{X} < 98,5\%$); k = 2,4 (para n = 10); e, s = desvio padrão.

$$VA = |M - \bar{X}| + ks \quad \text{Equação 1}$$

2.2.5 Análises estatísticas

Todas as análises, quando aplicável, foram feitas em triplicata e os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão. Para a variação do peso, foram calculados o peso médio, o desvio padrão, o desvio padrão relativo (coeficiente de variação), a variação e os limites de peso inferior e superior dos ODFs. Para a espessura, foram calculados o desvio padrão e o desvio padrão relativo. Na avaliação da atividade antimicrobiana, os dados obtidos foram submetidos à análise de variância (ANOVA), sendo as médias das medidas dos halos comparadas pelo teste Tukey, ambos a 5% de significância, utilizando-se o programa PAST (v. 2,17). Para a construção da curva analítica, cada concentração da solução-padrão foi preparada em triplicata e para cada uma destas foram realizadas 3 leituras. Na determinação do teor e da uniformidade de dose, cada análise foi repetida 3 vezes.

3 Resultados e Discussão

3.1 Digluconato de clorexidina na higienização bucal

O DC é um antimicrobiano de amplo espectro, com atividade fungistática, fungicida, bacteriostática e bactericida, que apresenta atividade residual substancial (Cleland, 2001; Martindale, 2007). As principais vantagens do uso do DC em produtos para higiene bucal recaem sobre o fato do ingrediente ativo não causar resistência bacteriana, à sua capacidade de aderir aos tecidos agindo por um período prolongado e, à capacidade de reter a atividade antimicrobiana mesmo na presença de sangue e outros fluidos biológicos (Carmichael, 2007; Lim, Kam, 2008).

O DC apresenta baixa toxicidade em cães quando usado em concentrações adequadas e já é incorporado em muitos produtos de higiene dental destinados a esta população, como nas tiras para mastigação, em soluções de irrigação e em dentifrícios. Estes últimos se apresentam nas formas de soluções, espumas, géis e cremes dentais. Relatos na literatura sugerem o sucesso destes produtos na diminuição do acúmulo da placa dentinária nos animais. No entanto, as formulações semissólidas devem ser usadas com auxílio de algodão, cotonetes, escovas ou nas dedeiras, enquanto as soluções, devem ser aplicadas com auxílio de seringas ou frascos *spray* (Clarke, 2006; Roudebush, Logan; Hale, 2005). Em ambos os casos, os produtos são de difícil aplicação pelos tutores e pouca aceitação voluntária pelos animais, o que justifica o interesse no preparo dos ODFs contendo DC (Tran *et al*, 2016). Kozlovsky *et al.* (1992) avaliaram a eficácia do uso de DC sobre a inibição da formação de placa dentária e de gengivite em cães da raça Beagle após o uso de sistemas de liberação contendo clorexidina.

Inúmeros trabalhos tratam do preparo de filmes de desintegração rápida ou lenta contendo diferentes sais de clorexidina para uso como antisséptico bucal em humanos. Senel *et al.* (2011) prepararam duas formulações contendo DC nas concentrações de 0,1 e 0,2% p/p, nas formas de géis e filmes baseados na quitosana (1 e 2% p/p). Segundo os autores, os filmes permaneceram liberando o ingrediente ativo por um período de 4 h. Shanbag, Belatikar e Sahane (2017) prepararam filmes com a clorexidina na forma diacetato (0,005% p/p) baseados na mistura de HPMC e PPG como alternativa ao uso de soluções enxaguantes. Neto *et al.* (2018) prepararam ODFs baseados no amido sozinho e associado ao sulfato de

condroitina, contendo sorbitol como plastificante e DC a 0,12% p/p para uso na higienização bucal de pacientes idosos. Ricardo *et al.* (2017) utilizaram a gelatina na preparação de uma matriz contendo DC com vistas ao preparo de filmes para uso como antisséptico bucal. O produto comercial PerioChip[®] também consiste em uma matriz idealizada para controlar a liberação bucal de clorexidina por um período prolongado, baseada na gelatina (Puri *et al.*, 2013). Ao contrário da existência de relatos do preparo de filmes poliméricos orais para uso na higienização bucal em humanos, a presente forma farmacêutica não foi proposta para uso em animais, motivando a realização do presente estudo.

3.2 Preparo dos ODFs

A formulação da blenda pura, baseada em polímeros naturais (ODFP1) foi preparada como descrito por Gonçalves *et al.* (2021). Na formulação ODFP2 as proporções dos polímeros naturais e de outros componentes foram modificadas, enquanto na formulação ODFP3, a goma carragenana foi substituída pela gelatina e a PVP foi incluída na formulação, uma vez que este polímero sintético possui boa capacidade filmogênica. Segundo Visser (2017), para obtenção de ODFs com peso médio e espessura uniformes, a dispersão polimérica deve apresentar viscosidade adequada ao espalhamento. A goma carragenana e a gelatina se solubilizam a quente, formando géis termorreversíveis após resfriamento, devendo ser preparados sob aquecimento (Li *et al.*, 2014), motivo pelo qual a estratégia foi empregada no presente trabalho. Outro fenômeno que compromete a homogeneidade dos filmes é a formação de bolhas, o que foi minimizado pelo uso de ciclos de exposição das blendas ao banho ultrassônico, antes do espalhamento (Irfan *et al.*, 2016).

Entre os inúmeros métodos descritos para o preparo de filmes poliméricos, a técnica de moldagem e evaporação de solventes se mostra a mais simples e barata, sendo usualmente utilizada para o preparo de ODF sem pequena escala (Priti *et al.*, 2016; Patel *et al.*, 2010). Usualmente, a solução ou dispersão polimérica é adicionada em moldes individuais mediante pesagem ou é espalhada sobre placas com o emprego de acessórios, como realizado no presente trabalho. O uso do acessório utilizado para espalhar sílica em gel em placas cromatográficas tornou o processo de espalhamento mais ágil e permitiu maior reprodutibilidade no preparo dos ODFs.

Consoante o tipo de dispersão polimérica obtida (solução ou suspensão), os ODFs podem ser lisos e transparentes ou apresentarem superfície rugosas e opacas (Hermans et al., 2014). A incorporação do DC nas blendas poliméricas, em todas as concentrações estudadas, promoveu alterações do aspecto e atributos de qualidade dos filmes quando comparados aos puros. A imagem dos ODFs puros e contendo DC depois de secos pode ser vista na Figura 2.

Os filmes ODFP1 e seus derivados contendo DC apresentaram aspecto semelhante: todos se mostraram brancos, opacos, lisos de um lado e ásperos de outro, com a presença de sólidos palpáveis. Os filmes com DC originados da formulação ODFP2, antes lisos, transparentes e brilhantes, passaram a apresentar menor transparência e foi possível identificar pequena quantidade de sólidos insolúveis nos filmes, especialmente, naqueles com maior porcentagem do ingrediente ativo. As mesmas observações foram feitas para os filmes derivados de ODFP3. Todos os ODFs (puros e com DC) se mostraram resistentes ao manuseio. Cabe destacar que a formulação ODFP2 com a menor proporção de DC (1,25% p/p) formou filme rígido e quebradiço, que foi descartado.

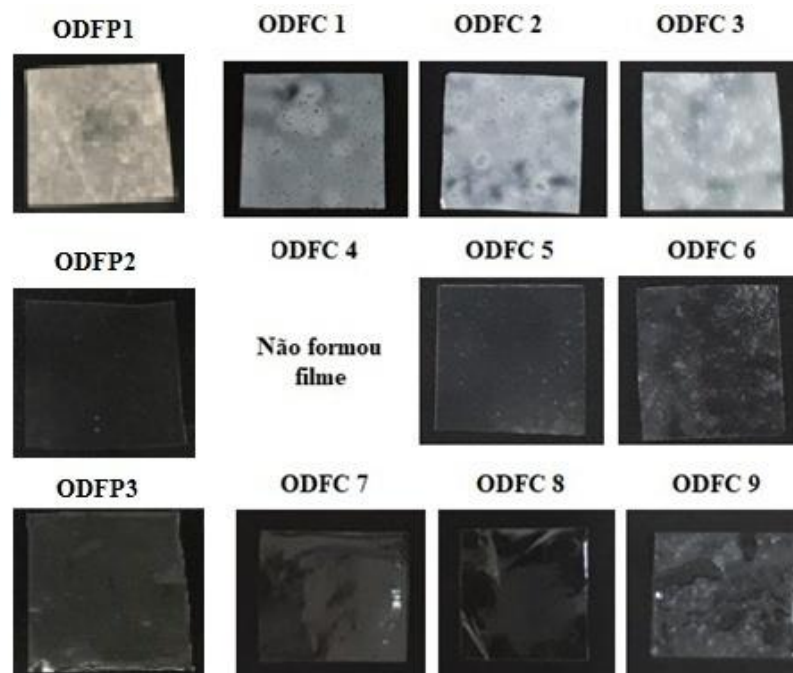


Figura 2. Imagem representativa dos filmes orodispersíveis puros (ODFP1, ODFP2 e ODFP3) e dos filmes orodispersíveis contendo DC nas concentrações de 0,625% p/p (ODFC1 e ODFC7), 1,25% p/p (ODFC2, ODFC5 e ODFC8) e 2,5% p/p (ODFC3, ODFC6 e ODFC9).

3.3 Avaliação dos atributos de qualidade físico-químicos dos ODFs

Os resultados obtidos na determinação do peso médio podem ser vistos na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados da avaliação do peso médio (n = 20) segundo a Farmacopeia Europeia 10ª edição

	Peso médio (mg)*	Variação (± 10%) (mg)	Limite inferior (mg)	Limite superior (mg)	Menor valor (mg)	Maior valor (mg)	Número de unidades não conformes
ODFP1	52,80 (±4,92)	5,28	47,52	58,08	44,00	60,00	2 abaixo e 1 acima
ODFC1	22,50 (±2,22)	2,25	20,24	24,74	17,50	25,40	1 abaixo e 1 acima
ODFC2	21,96 (±1,29)	2,20	19,76	24,16	20,20	23,80	Nenhuma
ODFC3	19,57 (±2,31)	1,96	17,61	21,53	16,90	23,80	3 abaixo e 2 acima
ODFP2	24,48 (±2,46)	2,45	22,03	26,93	20,70	27,20	1 abaixo e 1 acima
ODFC5	25,20 (±1,69)	2,52	22,68	27,72	23,10	28,80	1 acima
ODFC6	26,58 (±1,44)	2,66	23,92	29,24	23,30	28,00	1 abaixo
ODFP3	33,81 (±2,21)	3,38	30,43	37,19	29,80	37,50	1 abaixo e 1 acima
ODFC7	32,32 (±8,36)	3,23	29,09	35,55	15,00	44,50	2 abaixo e 1 acima
ODFC8	33,91 (±3,39)	3,39	30,52	37,50	31,40	32,60	1 acima
ODFC9	35,38 (±1,65)	3,54	31,84	38,92	33,50	39,00	1 acima

*(± SD)

A variação de peso entre as unidades posológicas é determinada com o objetivo de verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso, sendo determinado a partir da determinação do peso médio e do cálculo do desvio padrão e do desvio padrão relativo (coeficiente de variação) (Tabela 2) (BRASIL, 2019). De maneira indireta, a variação do peso médio permite avaliar se cada unidade posológica apresenta quantidade consistente de ingrediente ativo (Nair *et al.*, 2013; Karki *et al.*, 2016). Não há critérios de aceitação na literatura oficial nacional para a variação de peso em ODFs.

A Farmacopeia Brasileira recomenda que drágeas com peso médio inferior a 25 mg, apresentem variação do peso médio de $\pm 15\%$. Portanto, foram consideradas para avaliação no presente trabalho, as recomendações da Farmacopeia Europeia 10ª edição (2016), para o peso médio de formulações de uso na mucosa oral com valor inferior a 80 mg, que permite uma variação de $\pm 10\%$. Ainda, são admitidas 2 unidades com desvio menor ou maior a 10% e, somente 2 unidades com o dobro deste desvio.

Nenhuma unidade posológica apresentou desvio de $\pm 20\%$ no peso e as formulações com DC, ODFC3 e ODFC7, apresentaram mais que 2 unidades com variações abaixo ou acima de 10%, sendo reprovadas no ensaio. Os valores dos desvios padrão calculados foram menores que 5% para todas elas, exceto para ODFC7, sugerindo boa uniformidade de peso entre as unidades posológicas testadas. Preis, Pein e Breitzkreutz (2012) prepararam ODFs de dimenidrinato sozinho ou associado à ciclodextrinas e maltodextrina por solvent casting, utilizando um derivado de amido como polímero formador de filme e obtiveram valores de peso médio entre 50,50 e 71,90 mg, considerados aceitáveis. Chaithanya, Sandeep, Charyulu (2018) prepararam filmes contendo dispersões de ebastina em blendas de polietilenoglicol 6000 e propilenoglicol com diferentes concentrações de HPMC, pululano e PVP e obtiveram filmes com pesos médios que variaram de 30 a 36 mg.

No que diz respeito à espessura, segundo relatos da literatura, filmes bucais devem apresentar valores compreendidos entre 50 e 1000 μm , podendo existir filmes ultrafinos, com espessura entre 50 e 150 μm (Nair *et al.*, 2013; Karki *et al.*, 2016; Bala *et al.*, 2013). No presente trabalho, todos os ODFs contendo DC podem ser considerados ultrafinos, com valores de espessura que variaram entre 55,25 e 96,76 μm (Tabela 3).

Tabela 3. Resultados das análises dos parâmetros de qualidade

	Espessura (μm) (n = 100)	RD** (n = 10)	Tempo de desintegração		UR* (%)	pH (n = 9)
			(s) (n = 9)			
			Água	TSS		
ODFP1	173,2 ($\pm 17,02$) (9,825%)	208 (± 74) (46%)	109 ($\pm 0,02$)	117 ($\pm 0,01$)	9,14	6,23 ($\pm 0,23$)
ODFC1	63,3 ($\pm 15,55$) (24,543%)	31 (± 16) (53%)	57 ($\pm 0,01$)	74 ($\pm 0,00$)	12,07	8,78 ($\pm 0,13$)
ODFC2	87,55 ($\pm 4,40$) (5,024%)	4 (± 2) (53%)	29 ($\pm 0,00$)	37 ($\pm 0,00$)	11,47	8,76 ($\pm 0,42$)
ODFC3	9,70 ($\pm 0,010$) (10,025%)	5 (± 3) (59%)	27 ($\pm 0,00$)	48 ($\pm 0,00$)	18,33	9,40 ($\pm 0,44$)
ODFP2	50 ($\pm 8,36$) (5,623%)	24 (± 23) (98%)	> 180 ($\pm 0,00$)	> 180 -	7,14	7,97 ($\pm 0,22$)
ODFC5	72 ($\pm 8,43$) (11,69%)	(± 1) (53%)	44 ($\pm 0,01$)	47 ($\pm 0,01$)	5,26	8,27 ($\pm 0,45$)
ODFC6	83 ($\pm 10,72$) (12,99%)	(± 1) (32%)	38 ($\pm 0,02$)	41 ($\pm 0,01$)	7,50	7,91 ($\pm 0,32$)
ODFP3	65,9 ($\pm 8,36$) (12,672%)	162 (± 45) (40%)	24 ($\pm 0,00$)	29 ($\pm 0,00$)	7,22	8,40 ($\pm 0,72$)
ODFC7	55,25 (± 15) (27,15%)	90 (± 43) (48%)	27 ($\pm 0,01$)	34 ($\pm 0,00$)	6,87	8,51 ($\pm 0,39$)
ODFC8	64 (± 2) (3,455%)	105 (± 50) (48%)	23 ($\pm 0,00$)	34 ($\pm 0,00$)	5,04	8,42 ($\pm 0,30$)
ODFC9	62,4 ($\pm 4,87$) (7,92%)	56 (± 15) (26%)	23 ($\pm 0,00$)	38 ($\pm 0,00$)	6,86	8,66 ($\pm 0,17$)

*UR = umidade relativa; **RD = resistência à dobra

Para todas as formulações, exceto ODFC7 e ODFC8, os valores calculados para o desvio padrão e o desvio padrão relativo foram elevados. Para ODFC7 e ODFC8, estes valores foram menores que 5%, denotando uniformidade entre as medidas. Juliano *et al.* (2008) prepararam filmes de diacetato de clorexidina (5 e 10 mg) para o tratamento da candidíase bucal, empregando os polímeros alginato de sódio, HPMC ou quitosana, sozinhos ou associados, organizados em mono ou bicamadas. Segundo os autores, a espessura dos filmes foi homogênea e próxima a

19,8 μm , valor inferior aos obtidos no presente trabalho. Aqueles preparados com HPMC apresentaram espessura acima de 0,33 mm, enquanto filmes com PVP, apresentaram espessura de 0,23 a 0,26 mm. Para os filmes de pululano foram encontrados os menores valores de espessura: de 0,07 a 0,12 mm.

Além de se relacionarem à uniformidade de doses, o peso médio e a espessura são indicativos da reprodutibilidade do processo produtivo, bem como da necessidade de possíveis ajustes nos mesmos para que a consistência seja alcançada (Borges *et al.*, 2015). No presente trabalho, também sugerem adequação no método de preparo e no uso do acessório empregado para o espalhamento dos filmes. AnjiReddy e Karpagam (2020), prepararam ODFs a partir de derivados da celulose contendo cloridrato de donepezila, que apresentaram peso médio e espessura em conformidade com aqueles observados no presente trabalho e, os autores consideraram os atributos de qualidade dos ODFs adequados.

O tempo de desintegração dos filmes é considerado atributo crítico de qualidade para os ODFs. Filmes de liberação convencional devem ser idealizados para rápida desintegração e liberação do ingrediente ativo, durante períodos que podem variar de poucos segundos a 180 s (Bala *et al.*, 2013). As análises dos dados permitem observar que todas as formulações contendo DC desintegraram em tempo inferior a 180 s tanto em água quanto no tampão saliva-simulado (Tabela 3). Para todas as formulações, o tempo de desintegração foi maior em tampão saliva-simulada que em água.

Apesar da grande influência do teor de água livre em outros atributos de qualidade dos ODFs, não há especificações ou métodos de quantificação harmonizados na literatura para especificar este parâmetro. Tanto a ausência quanto o excesso de água podem causar problemas como ressecamento, quebra ou adesão à embalagem e hidrólise do ingrediente ativo, respectivamente (Tian *et al.*, 2018). Enquanto um excesso de umidade pode originar filmes pegajosos, uma umidade residual muito baixa ou a perda desta, pode deixar os ODFs quebradiços (Borges *et al.*, 2015). Segundo Borges *et al.* (2017), valores de UR% entre 3 e 6% podem ser considerados apropriados. Os valores observados no presente trabalho variaram de 5,04 a 18,33% e somente a formulação contendo PVP e DC a 0,25% p/p apresentou valor de UR < 6%.

Outro parâmetro relevante a ser pesquisado nos ODFs é a resistência à dobra, permitindo a determinação subjetiva da sua resistência mecânica (Nafee *et*

al., 2003; Nair *et al.*, 2013). É possível perceber que a adição do ingrediente ativo reduziu a resistência à dobra dos filmes, sendo os piores valores observados para as formulações derivadas de ODFP1 e ODFP2. A única formulação contendo DC com resistência à dobra superior a 100 vezes foi a ODFC8, porém, com um alto coeficiente de variação. Estes achados sugerem que as formulações são frágeis, especialmente, aquelas derivadas de ODP1 e ODP2. Rédai *et al.* (2021) obtiveram filmes de desintegração rápida de fluoxetina em matriz de HPMC, PVPK30 e propilenoglicol e obtiveram valores DPR maiores que 5% para todos os atributos farmacêuticos de qualidade pesquisados.

Por fim, o potencial de irritação dos ODFs sobre a mucosa bucal deve ser pesquisado, especialmente, no caso do uso crônico destes produtos e do tempo de contato com o local de aplicação. Neste contexto, a determinação do pH da formulação é importante já que o pH ácido ou alcalino pode causar irritação (Kunte, Tandale, 2010; Krampe *et al.*, 2016). Todos os filmes contendo DC preparados a partir da blenda ODFP1 e a formulação ODFC9, derivada da formulação ODFP3, originaram valores de pH acima de 8,6, que pode ser considerado irritante para a mucosa bucal de cães. Iacopetti *et al.* (2017) avaliaram o pH da saliva de cães adultos de diferentes raças, de ambos os sexos, saudáveis e sem doenças bucais, e encontraram valores que variaram entre 7,7 a 8,10, enquanto Lavy, Goldberger e Friedman (2012), encontraram valores de pH que variaram entre 8,5 e 8,65 para cães saudáveis.

No que diz respeito ao pH de estabilidade do DC, segundo Wiegand *et al.* (2015), a atividade antimicrobiana do DC é pH-independente dentro de uma faixa que varia entre 5 e 9, podendo haver precipitação do ingrediente ativo em pH acima de 8 sem, contudo, ocorrer perda da atividade antimicrobiana (Kumar, Bera, Pal, 2015). Para todas as formulações contendo o ingrediente ativo, o pH do ODF em solução foi menor que 9.

Uma provável explicação para os atributos de qualidade inferiores das formulações contendo goma carragenana (derivadas de ODFP1 e ODFP2), é o caráter aniônico deste polissacarídeo, utilizado em maior proporção nas blends. Há na literatura informações acerca de incompatibilidades entre sais de clorexidina e ânions inorgânicos e orgânicos, com formação de precipitado visível e redução da atividade antimicrobiana. Os principais excipientes para os quais há relatos de incompatibilidade com o DC são os derivados do poli(ácido acrílico), o polímero

cruzado de acrilato de alquila C10-30 (Acrypol®), o lauril sulfato de sódio, a trietanolamina e o EDTA (Lin *et al.*, 2015; Tran *et al.*, 2016). Apesar de não haver relatos de incompatibilidade entre o DC e os polímeros utilizados no presente trabalho, a ocorrência de interações pode justificar as alterações observadas nas formulações.

A partir da análise dos resultados encontrados para os parâmetros físico-químicos pesquisados, nota-se que as formulações derivadas de ODFP3 apresentaram melhor desempenho nos ensaios físico-químicos.

3.4 Pesquisa da atividade antimicrobiana *in vitro*

No presente trabalho, a pesquisa da atividade antimicrobiana foi feita empregando as blendas poliméricas, uma vez que, por serem de dispersão rápida, os ODFs sofreram desintegração quando depositados sobre o meio de cultura e incubados, inviabilizando a leitura dos diâmetros das zonas de inibição. Assim, foram preparadas blendas contendo o DC em concentrações equivalentes aquelas presentes nos pesos médios dos filmes derivados de ODFP3. Os resultados das zonas de inibição são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Média e desvio padrão das zonas de inibição (mm) observadas para as formulações provenientes de ODFP3

	Diâmetro dos halos de inibição (mm ± DP)			
	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>S. epidermidis</i> (ATCC 12228)	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>C. albicans</i> (ATCC 24433)
ODFC7	21,66 (±0,94) ^a	20,00 (±1,41) ^a	17,66 (±1,24) ^a	18,33 (±2,05) ^a
ODFC8	24,66 (± 0,47) ^b	20,33 (±2,05) ^a	19,33 (±1,69) ^a	20,00 (±2,16) ^a
ODFC9	18,33 (±1,24) ^c	20,00 (±0,81) ^a	15,66 (±0,47) ^a	16,66 (±0,47) ^a

Letras diferentes mostram diferença estatística ($p < 0,05$) (linhas verticais); $n = 3$.

Na análise dos resultados, observou-se a formação de zonas de inibição para os controles positivos empregados, evidenciando que as linhagens utilizadas foram sensíveis às substâncias padrão e que as condições de realização dos ensaios

foram adequadas. Ainda, os valores observados para as zonas de inibição da tetraciclina e anfotericina B foram condizentes com o protocolo CLSI utilizado (CLSI, 2019). Não ocorreu inibição do crescimento para as blendas puras, indicando que não houve interferência das bases na atividade antimicrobiana. Foram observadas zonas de inibição para todas as blendas contendo DC, derivadas de ODFP3, para todas as concentrações estudadas, comprovando a capacidade dos ODFs em inibirem o crescimento dos microrganismos estudados, mesmo na menor concentração utilizada. Tais achados estão em conformidade com a literatura. Moreira *et al.* (2009) analisaram a atividade antimicrobiana *in vitro* de nove antissépticos bucais contendo DC, nas concentrações de 0,12% e 2%, sozinho ou associado ao peróxido de hidrogênio e ao triclosam, sobre *Streptococcus mutans* (ATCC 25.175), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 115.442), *Enterococcus faecalis*, *S. aureus* (ATCC 65.38) e, sobre bactérias obtidas de amostras de saliva de 10 indivíduos. Os resultados obtidos mostraram que enxaguatórios bucais apresentaram atividade sobre todos os microrganismos avaliados. Paiva (2017) preparou soluções de DC nas concentrações de 1, 2 e 4% p/v, que foram previamente liofilizadas e incorporadas em filmes baseados na mistura entre a quitosana e a HPMC. Os filmes foram testados sobre culturas de microrganismos capazes de formar biofilmes cariogênicos e periodontopatogênicos e os autores observaram que houve efetividade dos mesmos na diminuição da patogenicidade dos biofilmes de *Streptococcus mutans* e de *Porphyromonas gingivalis*. Kloster *et al.* (2018) estudaram o efeito antimicrobiano de filmes orais bioadesivos baseados na quitosana e contendo clorexidina em diferentes concentrações (0,2, 0,6, 1 e 2% p/p). A ação antimicrobiana dos filmes foi estudada frente a *Candida albicans* e *Streptococcus mutans* e os maiores halos de inibição foram observados para filmes na concentração de 2% p/p. Rodrigues *et al.* (2019) avaliaram o efeito antibacteriano da adição de DC nas concentrações de 0,5, 1 e 2% p/p, na formulação de filmes bucais mucoadesivos e avaliaram a atividade frente a amostras de saliva da microbiota bucal, semeada em meio ágar sangue. Os autores observaram a formação de zonas de inibição ao redor de todos os discos, evidenciando a capacidade de inibição do crescimento mesmo na menor concentração de DC estudada. Barragan *et al.* (2020) prepararam filmes mucoadesivos baseados na mistura quitosana:goma arábica (1:1) e policarbofil, contendo diacetato de clorexidina a 2% p/p. Os filmes originados foram testados e considerados efetivos

em inibir o crescimento dos microrganismos *C.albicans* (ATCC 90.028), *S. aureus* (ATCC 25.923), *E. coli* (ATCC 25.922), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29.212) e *P. aeruginosa* (ATCC 29.853).

No que diz respeito à análise estatística para definição da melhor concentração, é possível observar que para ODFC7, não houve variação significativa ($p < 0,05$) entre as zonas de inibição determinadas para os microrganismos estudados. Para *S. epidermidis*, *E. coli* e *C. albicans*, a concentração de DC também não variou significativamente ($p < 0,05$). No entanto, para a cepa de *S. aureus*, o ODF contendo o ingrediente ativo na concentração de 1,25% p/p (ODFC8) originou zona de inibição significativamente maior ($p < 0,05$) quando comparada às demais concentrações, sugerindo que esta é mais efetiva para inibir o crescimento desta cepa e o melhor desempenho desta formulação.

Finalmente, a partir dos resultados da atividade antimicrobiana é possível corroborar os resultados de Kumar, Bera e Pal (2015) e Souza-Filho *et al.* (2008), que observaram a manutenção da atividade antimicrobiana do DC em valores de pH acima de 8, mesmo na presença de precipitação do ingrediente ativo. Souza-Filho *et al.* (2008) prepararam gel de clorexidina a 2% p/p contendo ou não hidróxido de cálcio, que foram testados sozinhos ou associados ao iodofórmio e pó de óxido de zinco, como medicamento intracanal. Segundo os autores, o valor do pH de todos os produtos logo após o preparo foi 7 e, após 24 h, os valores observados foram superiores a 12, sendo mantidos durante 7 dias. Ainda de acordo com os autores, não houve comprometimento significativo da atividade antimicrobiana da clorexidina mesmo em altos valores de pH. Existem também relatos na literatura que apontam que a clorexidina exibe atividade máxima em condições alcalinas (pH 8 a 9) em função do aumento da capacidade de adsorção do ingrediente ativo na superfície celular, uma vez que a clorexidina não ionizada pode ser encontrada em pH acima de 8,5, favorecendo sua atividade (Hugo, Longworth, 1964; Kumar, Bera, Pal, 2015).

3.5 Determinação do teor de DC nos filmes ODFC8

Uma vez que a formulação ODFC8 apresentou o melhor desempenho nos ensaios físico-químicos e na avaliação da atividade antimicrobiana sobre todas as cepas testadas, o teor de fármaco nestes filmes foi pesquisado empregando metodologia descrita e validada por Fiorentino (2009).

Foram observados 3 picos no espectro de varredura do DC em água purificada e em etanol, todos consistentes com a literatura. No entanto, os ODFs não se dissolveram em etanol, motivo pelo qual a água purificada foi eleita como solvente. A partir do espectro dos ODFs puro e com DC em água foi possível constatar que não houve interferência dos componentes do filme na leitura, no comprimento de onda selecionado. O comprimento de onda definido para leitura foi 262 nm.

A equação da reta (Figura 3) obtida a partir da linearização de 9 pontos pelo método dos mínimos quadrados foi $y = 0,285x + 0,1155$ e o coeficiente de correlação (r) calculado foi 0,9998. O valor de r próximo de 1 indica que houve boa correlação entre as concentrações de estudo e as absorvâncias, cujas variaram entre 0,230 e 0,6979, em conformidade com a Lei de Lambert-Beer.

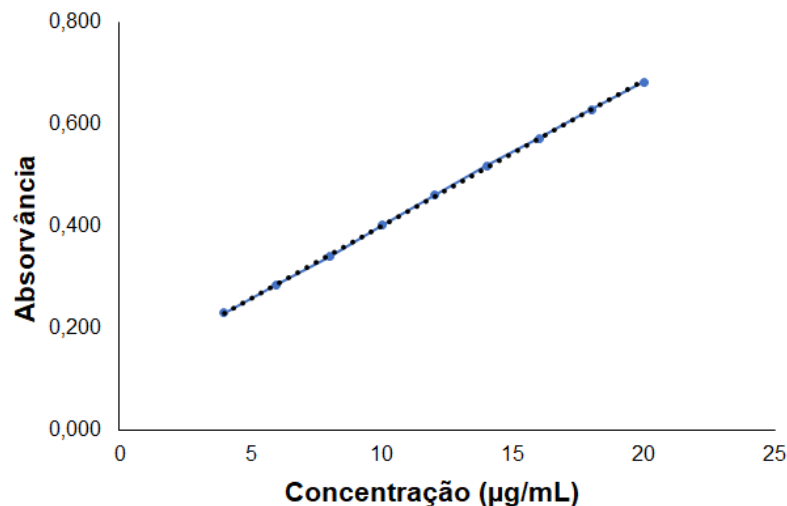


Figura 3. Curva analítica obtida para soluções de DC em água purificada a 262nm.

O teor de DC nas amostras de ODFC8 foi calculado a partir da equação da reta, sendo dado como a média do teor de três análises realizadas, para as quais foram tomadas 3 amostras. De cada uma destas amostras procedeu-se 3 leituras da absorvância. O valor médio encontrado foi 3,76 mg, com desvio padrão de $\pm 0,36$ e desvio padrão relativo calculado de $\pm 9,50\%$. O teor encontrado equivale a 90,97% do valor esperado, definido a partir do peso médio. Juliano et al. (2008) obtiveram filmes contendo DC em concentrações que variaram entre 72 e 95,1% do valor teórico e atribuíram a grande variação ao processo de preparo. Cabe destacar que a quantidade de ingrediente ativo presente no ODF é superior a valores relatados na

literatura para a CIM do DC sobre microrganismos comumente encontrados em infecções endodônticas, como relatado por Amorin, Aun e Mayer (2004) e sobre outras cepas de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas de interesse clínico (Odoire, Valle e Re, 2000).

No que diz respeito à uniformidade de conteúdo, o ensaio deve ser realizado para assegurar a administração de doses corretas de cada unidade posológica, que deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O produto em análise cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o valor de aceitação calculado para as 10 primeiras unidades testadas não é maior que a especificação farmacopeica (BRASIL, 2019). Os valores encontrados na determinação da uniformidade de conteúdo, bem como os valores de aceitação são dados na Tabela 4.

Tabela 5. Valores encontrados no ensaio de uniformidade de conteúdo em 2 amostras de 10 unidades posológicas cada

ODF	Amostra 1		Amostra 2		Teor médio (%)
	Teor (mg)	Teor (%)	Teor (mg)	Teor (%)	
1	3,50	91,73	4,63	97,49	-
2	3,88	90,09	4,88	93,21	-
3	4,25	88,20	4,25	100,03	-
4	4,00	89,91	4,50	93,70	-
5	3,88	90,09	4,75	95,91	-
6	3,50	93,07	4,50	100,45	-
7	3,63	101,47	4,88	92,97	-
8	4,25	95,36	4,63	91,16	-
9	3,88	93,72	4,28	93,86	-
10	4,13	90,92	4,50	79,92	-
Média	-	92,63	-	93,87	93,25
DP	-	3,81	-	5,79	4,80
DPR	-	-	-	-	5,14
VA	7,13		8,80		-

As unidades posológicas de ODFs analisados cumpriram o teste de uniformidade de conteúdo, uma vez que o VA calculado foi inferior a 15, valor máximo permitido para L1 quando as 10 primeiras unidades são testadas. Para as amostras nomeadas de 1, o teor variou de 88,20 a 101,47% e, para 2, entre 79,92 e 100,45%. Foi considerado 100% o valor de DC presente no peso médio calculado para as 20 unidades posológicas ensaiadas (33,25 mg; DP \pm 1,73; DPR = 5,25).

4 Conclusões

Inúmeros produtos de uso veterinário destinados à higienização bucal de cães em ambiente doméstico contendo digluconato de clorexidina estão disponíveis comercialmente, principalmente, nas formas de soluções, espumas e géis. No entanto, o sucesso da medida de higienização na prevenção das doenças periodontais dependerá da cooperação do animal e do desempenho do tutor na aplicação. Para contornar estes problemas, foi proposto o desenvolvimento de filmes orodispersíveis contendo o digluconato de clorexidina em diferentes concentrações, que foram submetidos a ensaios de controle de qualidade e eficácia antimicrobiana. Mediante análise dos resultados das análises físico-químicas e na pesquisa da atividade antimicrobiana, pode-se concluir que a incorporação de 1,25% p/p do DC (ODFC8) na formulação baseada na gelatina com adição de PVP originou uma formulação potencialmente útil para a finalidade pretendida. A formulação ODFC8 atendeu a todos os critérios previamente estabelecidos com base na literatura, com valor de peso médio de 33,91 mg (\pm 3,39); espessura de 62,40 μ m (\pm 4,87); tempo de desintegração menor que 35 s em ambos os meios testados; umidade residual menor que 6%; pH de 8,42; resistência à dobra de 105, se mostrando resistente ao manuseio ao longo de todo os testes; teor de DC de 3,76 mg (90,97%; \pm 0,36) e uniformidade de conteúdo em conformidade com a especificação para produtos sólidos.

Declaração de interesses: os autores declaram que não há conflitos de interesse na execução do presente trabalho.

Financiamento: o presente trabalho recebeu apoio financeiro do Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado do Espírito Santo (FAPES), Edital 21/2018; TO 201/2019.

Agradecimentos: os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado do Espírito Santo (FAPES, Brasil) pelo financiamento do projeto e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brasil).

Referências

- AnjiReddy K, Karpagam S. Micro and nanocrystalline cellulose based oral dispersible film; preparation and evaluation of in vitro/in vivo rapid release studies for donepezil. *Braz J Pharm Sci.* 2020;56.
- Amorim CVG , Aun CE, Mayer MPA. Susceptibility of some oral microorganisms to chlorhexidine and paramonochlorophenol. *Brazilian Oral Research* [online]. 2004; 18(3): 242-246.
- Bala R, Pawar P, Khanna S, Arora S. Orallydissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. *Int J Pharm Investig*, 2013; 3(2):67-76.
- Barragán ACV, Martínez NAC, Medina AS, Maldonado EAL, López SGM, Bravo JMC. Preparation of mucoadhesive films of polyelectrolyte complexes for the release of chlorhexidine diacetate. *Rev Cientec*, 2020; 3(1):10-22.
- Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Oral films: current status and future perspectives: I – galenical development and quality attributes. *J Control Release*, 2015; 206(1):1-19.
- Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Outlining critical quality attributes (CQAs) as guidance for the development of orodispersible films. *Pharm Devel Tech*, 2017; 22(2): 237-245.
- Brura N, Sanghivi K, Patel U, Parmar B. A review on fast dissolving film. *Int J Res BioSci*, 2012; 3:66-69.
- Carmichael DT. Periodontal disease – Strategies for preventing the most common disease in dogs. *Proc of The North Amer Veter Confer*, 2007; 13(27):257-259.
- Clarke DE. Drinking water additive decreases plaque and calculus accumulation in cats. *J of Vet Dent*, 2006; 23(2): 79-82.
- Cleland WP. Nonsurgical periodontal therapy. *Clin Techn Prat*, 2001; 15(4): 221-225.
- CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M100. 29 ed. Wayne, PA: CLSI, 2019.

- Desai KGH, Mallery SR, Holpuch AS, Schwendeman SP. Development and in vitro-in vivo evaluation of enretinide-loaded oral mucoadhesive patches for site-specific chemoprevention of oral cancer. *Pharm Res*, 2011; 28(10): 2599-2609.
- Design and characteristics of new experimental chlorhexidine dental gels with anti-staining properties. *Adv Clin Exp Med*; 2019;28(7):885–890
- Dixit RP, Puthli SP. Oral strip technology: overview and future potential. *J ControlRel*, 2009; 139(2): 94-107.
- Gonçalves LS, Rodrigues RCV, Junior CVA, Soares RG, Vettore MV. The effect of sodium hypochlorite and chlorhexidine as irrigant solutions for root canal disinfection: a systematic review of clinical trials. *J Endod*, 2016; 42(4): 527–532.
- Gorrel C. Veterinary dentistry for the general practitioner. Philadelphia: W. B. Saunders, 2004.
- Hardham J, Dreier K, Wong J, Cornelia C, Evans RT. Pigmented-anaerobic bacteria associated with canine periodontitis. *Vet Microbiol*, 2005; 106(1-2): 119-128.
- Herman D, Walz JY. Stabilization of Weakly Charged Microparticles Using Highly Charged Nanoparticles. *Amer Chem Soc*. 29 2014:5982-5994.
- Herman D, Walz JY. Stabilization of Weakly Charged Microparticles Using Highly Charged Nanoparticles. *Amer Chem Soc*. 29 2014:5982-5994.
- Hoffmann EM, Breitenbach A, Breitreutz J. Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011; 8(3):299-316.
- Hugo WB, Longworth AR. Some aspects of the mode of action of chlorhexidine. *J Pharm Pharmacol*, 1964; 16:655-662.
- Iacopetti I, Perazzi A, Badon T, Bedin S, Contiero B, Ricci R. Salivary pH, calcium, phosphorus and selected enzymes in healthy dogs: a pilot study. *BMC Vet Res*, 2017; 13(1):330-337.
- Irfan M, Rabel S, Bukhtar Q, Qadir MI, Jabeen F, Khan A. Orally disintegrating films: a modern expansion in drug delivery system. *S Pharm J*, 2016; 24(5): 537-546.
- Juliano C, Cossu M, Pigozzi P, Rassu G, Giunchedi P. Preparation, in vitro characterization and preliminary in vivo evaluation of buccal polymeric films containing chlorhexidine. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2008:1153-1158.
- Lim KS, Kam PCA, Chlorhexidine - Pharmacology and Clinical Applications, *Anaesth. Intensive Care*. 36 2008: 502-512.
- Karki S, Kim H, Na SJ, Jo K, Lee J. Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian J Pharm Sci*, 2016; 11 (5): 559-574.

- Kloster AP, Neto NL, Costa SA, Oliveira TM, Oliveira RC, Machado MAM. In vitro antimicrobial effect of bioadhesive oral membrane with chlorhexidine gel. *Braz Dent J*, 2018; 29 (4).
- Kozlovsky A, Sintov A, Zubery Y, Tal H. Inhibition of plaque formation and gingivitis in beagle dogs by topical use of a degradable controlled-release system containing chlorhexidine. *J of Den Res*, 1992; 71(9): 1577-1581.
- Krampe R, Visser JK, Frijlink HW, Breitskreutz J, Woerdenbag HJ, Preis M. Oromucosal film preparations: points to consider for patient-centricity and manufacturing processes. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016; 13(4): 493-506.
- Kumar A, Bera AK, Pal B. Quantification of chlorhexidine gluconate from mouth rinse and skin disinfectant solutions using a validated chromatographic technique. *IJPCRR*, 2015; 6(12): 5211-5216.
- Kunte S, Tandale P. Fast dissolving strips: A novel approach for the delivery of verapamil. *J Pharm Bio Sci*, 2010; 2(4): 325-328.
- Lavy E, Goldberger D, Friedman M. pH values and mineral content of saliva in different breeds of dogs. *Isr J Vet Med*, 2012, 67(4):244-248.
- Li L, Ni R, Shao Y, Mao S. Carrageenan and its applications in drug delivery. *Carbohydr Polym*, 2014; 103(15): 1-11.
- Liew KB, Tan YT, Peh KK. Effect of polymer, plasticizer and filler on orally disintegrating film. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014; 40(1):110-119.
- Mahajan A, Chhabra N, Aggarwal G. Formulation and characterization of fast dissolving buccal films: A review. *Sch Res Libr Der Pharm Lett*, 2011; 3(1):152-165.
- Martindale: The complete drug reference. 35th. ed. London: Pharmaceutical Press. 2007.
- Morales JO, Mcconville JT. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011; 77(2):187-199.
- Moreira ACA, Pereira MHQ, Porto MR, Rocha LAP, Nascimento BC, Andrade PM. In vitro evaluation of antimicrobial activity of oral antiseptics. *Rev Cienc Med Biol*, 2009, 8 (2):153-161.
- Mukherjee D, Bharath S. Design and characterization of double layered mucoadhesive system containing bisphosphonate derivative. *ISRN Pharm*, 2013; 1-10.

Nafee NA, Boraie MA, Ismail FA, Mortada LM. Design and characterization of mucoadhesive buccal patches containing cetylpyridinium chloride. *Acta Pharm.*, 2003; 53(3):199-212.

Nair AB, Kumria R, Harsha S, Attimarad M, Dhubiab BA, Alhaider IA. In vitro techniques to evaluate buccal films. *J Control Rel*, 2013; 166(1):10-21.

Neto CS, Neto EMR, Junior FJG, Araujo TG. Development of orodispersible films for the release of drugs in elderly patients. *Oral Health Dent Manag*, 2018; 17 (5).

Odore R., Valle VC, Re G. Efficacy of Chlorhexidine against Some Strains of Cultured and Clinically Isolated Microorganisms. *Vet Res Commun*. 2000; 24(4): 229–238.

Oromucosal Preparations. In Pharmacopoeia Europea, 10th ed.; European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM): Strasbourg, France, 2016.

Paiva MCB. Obtenção de um sistema de liberação modificada contendo clorexidina e avaliação de seu efeito em biofilmes orais patogênicos [dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Mestrado. 2017.

Patel AR, Prajapati DS, Raval JA. Fast dissolving films (FDFs) as a newer venture in fast dissolving dosage forms. *Int J Drug Dev Res*, 2010; 2(2): 232-246.

Preis M, Woertz C, Kleinebudde P, Breitzkreutz J. Oromucosal film preparations: classification and characterization methods. *Expert Op Drug Del*, 2013; 10(9):1303-1317.

Priti P, Jaymin P, Kaushika P, Shah N, Shreeraj S. A Review on Fast Dissolving Sublingual Film. *J Pharm Sci Bio Res*, 2016; 6(3): 279-286.

Puri K, Dodwad V, Bhat K, Puri N. Effect of controlled-release Periochip™ on clinical and microbiological parameters in patients of chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*, 2013;17(5):605-611.

Rédai RM, Antonoaea P, Todoran N, Vlad RA, Birsan M, Tataru A, Ciurba A. Development and Evaluation of Fluoxetine Fast Dissolving Films: An Alternative for Noncompliance in Pediatric Patients. *Processes* 2021, 9, 778.

Rodrigues RB, Gioppo NM, Busato PMR, Mendonça MJ, Camilotti V. Avaliação *in vitro* do comportamento antibacteriano de um adesivo autocondicionante associado à clorexidina. *Rev Odontol UNESP*. 2019, 48.

Roudebush P, Logan E, Hale FA. Evidence-based veterinary dentistry: a systematic review of homecare for prevention of periodontal disease in dogs and cats. *J Vet Dent*, 2005; 22(10): 6-15.

- Senel S, İkinci G, Kaş S, Yousefi-Rad A, Sargon MF, Hincal AA. Chitosan films and hydrogels of chlorhexidine gluconate for oral mucosal delivery. *Int J Pharmac*, 2000; 193(2):197–203.
- Shanbhag P, Belatikar S, Sahane C. In vitro and in vivo evaluation of taste masked chlorhexidine-releasing oral films. *Int J Drug Deliv Tech*, 2017; 7(3).
- Slavkova M, Breitzkreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. *Eur J Pharm Sci*, 2015; 75: 2-9.
- Souza-Filho FJ. Antimicrobial effect and pH of chlorhexidine gel and calcium hydroxide alone and associated with other materials. *Braz Dent J*, 2008; 19(1):28-33.
- Tian Y, Visser JC, Klever E, et al, Orodispersible films based on blends of trehalose and pullulan for protein delivery, *Eur J Pharma Biopharma*. 133 2018: 104-111.
- Tran G, Huynh TN, Bruins FM, Ahmad N, Budris WA, Posligua A, et al. Evidence of incompatibility for topical anionic agents used in conjunction with chlorhexidine gluconate: A systematic review. *J Surg DermatCurr*, 2016; 1(2).
- Trass AM, Fleck T, Ellings A, Mahabir S, Stuebner K, Brown DC, et al. Ease of oral administration and owner-perceived acceptability of triglyceride oil, dissolving thin film strip, and gelatin capsule formulations to healthy cats. *Am J Vet Res*, 2010; 71(6): 610–614.
- Visser JC, Dohmen WMC, Hinrichs WRJ, Breitzkreutz J, Frijlink HW, Woerdenbag HJ. Quality by design approach for optimizing the formulation and physical properties of extemporaneously prepared orodispersible films. *Int J Pharm*, 2015a; 485(1-2):70-6.
- Visser JC, Woerdenbag HJ, Crediet S, Gerrits E, Lesschen MA, Hinrichs WRJ et al. Orodispersible films in individualized pharmacotherapy: the development of a formulation for pharmacy preparations *Int J Pharm*, 2015b; 478(1):155-163.
- Visser JC, Woerdenbag HJ, Hanff LM, Frijlink HW. Personalized medicine in pediatrics: the clinical potential of orodispersible films. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2017; 18(2): 267-272.
- Wiegand C, Abel M, Ruth P, Elsner P, Hipler UC. pH Influence on Antibacterial Efficacy of Common Antiseptic Substances. *Skin Pharmacol Physiol*, 2015; 28:147–158.