

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE FARMÁCIA**

**Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia**

**Filmes Orodispersíveis: Uma Nova Abordagem Terapêutica para Pacientes com Necessidades  
Especiais de Deglutição**

**Scheron Rathke Giubel**

**Porto Alegre, dezembro de 2018.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE FARMÁCIA**

**Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia**

**Filmes Orodispersíveis: Uma Nova Abordagem Terapêutica para Pacientes com Necessidades  
Especiais de Deglutição**

**Scheron Rathke Giubel**

**Prof. Dra. Karina Paese**

**Orientadora**

**Porto Alegre, dezembro de 2018.**

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço à minha mãe e meu irmão por toda a dedicação apoio e carinho durante toda minha vida, principalmente ao longo da faculdade, também agradeço ao meu namorado por todo amor e compreensão ao longo desses intermináveis anos. Aos meus colegas do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Nossa Senhora da Conceição por sempre fazerem o possível e o impossível para que eu pudesse adequar o trabalho com os meus horários de aula e também por nunca deixarem eu desistir – e vocês sabem quantas vezes pensei nisso - . Aos amigos que fiz ao longo do curso, e da vida, muito obrigada pela ajuda, pelas palavras de conforto, por aquele resumo da prova do dia seguinte, vocês fizeram muita diferença nos meus dias. Também gostaria de agradecer a minha orientadora Karina Paese que sempre me recebeu com um sorriso no rosto e sempre fez o máximo para poder me ajudar ao longo desse trabalho e também a todos os professores que convivi ao longo do curso. E por fim, mas não menos importante, agradeço a UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL pela oportunidade de ter completado minha graduação em uma das melhores universidades do país, que mesmo com as dificuldades nunca diminuiu a qualidade do ensino ofertado.

Com certeza estou saindo com a doce sensação de dever cumprido.

## **APRESENTAÇÃO**

O presente Trabalho de Conclusão de Curso será apresentado em forma de artigo de revisão, seguindo as normas da Revista Brasileira de Farmácia, que estão apresentadas em anexo ao final do trabalho.

O artigo apresenta uma revisão de literatura acerca das vantagens na utilização de filmes orodispersíveis, metodologias de obtenção desta forma farmacêutica e técnicas empregadas em controle de qualidade.

**Filmes orodispersíveis: uma nova abordagem terapêutica para pacientes com  
necessidades especiais de deglutição**

Scheron Rathke Giubel<sup>1</sup> & Karina Paese<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Farmácia, Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), 90610-000 Porto Alegre, Brasil

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre RS, Brasil

karina.paese@ufrgs.br

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Av. Ipiranga, 2752, CEP: 90610-000, Porto Alegre, Brasil

Tel: (51) 33085514

## RESUMO

A maioria dos medicamentos disponíveis no mercado não foram desenvolvidos para a utilização por pacientes especiais, além de que são poucas formas farmacêuticas que atendem necessidade de pacientes com desordens da deglutição, para preencher essas lacunas, os filmes orodispersíveis (ODFs) vem sendo empregados com sucesso no tratamento desses pacientes. Essa forma farmacêutica desintegra instantaneamente ao ser inserida na cavidade bucal, evitando o metabolismo hepático e sendo uma boa alternativa para aumento da biodisponibilidade oral. São produzidos basicamente com polímeros nos quais o fármaco é adicionado, utilizando técnicas de fusão com solvente, extrusão à quente ou ainda por técnicas mais modernas como a impressão. Essa revisão traz alguns quesitos das formulações, bem como as técnicas de produção e controle de qualidade além de dissertar sobre os reais benefícios na utilização dos ODFs no tratamento de pacientes especiais.

Palavras-chave: Filmes orodispersíveis, Idosos, Crianças, Dificuldade de deglutição, Vantagens.

## **ABSCTRACT**

Most of the drugs available on the market have not been developed for use by special patients, and there are few pharmaceutical forms that meet the need of patients with swallowing disorders, to fill these gaps, orodispersible films (ODFs) have been successfully employed in the treatment of these patients. This pharmaceutical form disintegrates instantly when inserted into the oral cavity, avoiding hepatic metabolism and being a good alternative to increase oral bioavailability. They are produced primarily with polymers in which the drug is added, using solvent melting, hot extrusion or even more modern techniques such as printing. This review brings some aspects of the formulations, as well as the techniques of production and quality control, as well as discussing the real benefits of using ODFs in the treatment of special patients.

**Keywords:** Orodispersible Films, Elderly, Children, Difficulty Swallowing, Advantages.

## 1. INTRODUÇÃO

A via oral é a mais utilizada para administração de fármacos, pois é uma via de fácil administração e, principalmente, não invasiva. Porém, há pacientes que tem dificuldades de deglutição, seja por idade, como crianças e idosos, ou por doenças gastrointestinais, como disfagia, refluxo esofágico, entre outras. Para isso, a indústria farmacêutica busca por novas formas farmacêuticas para viabilizar o tratamento desses pacientes por via oral, criando formas que se desintegram rapidamente ao serem colocadas na cavidade bucal. Dentre essas novas formas farmacêuticas, podemos citar os comprimidos orodispersíveis, filmes mucoadesivos e os filmes orodispersíveis (ODF), que serão abordados neste trabalho.

Os ODFs são filmes finos e de tamanho pequeno, compostos por polímeros e excipientes, no qual o fármaco está incorporado e são formulados para se desintegrar ou dissolver quase que instantaneamente ao serem colocados na boca, liberando o fármaco para posterior absorção. A ingestão de água é dispensável, pois o filme é hidratado com saliva, desta forma torna a administração mais confortável ao paciente (Hoffmann, Breitenbach & Breitreutz, 2011). Além disso, devido ao fármaco ser absorvido na boca, é uma alternativa para evitar o efeito de primeira passagem, sendo usado como uma estratégia para aumentar a biodisponibilidade de alguns fármacos, desta forma, podendo empregar doses menores, acarretando na diminuição dos efeitos adversos (Nagaraju et al., 2013). Vários estudos abordam os medicamentos que podem ser utilizados para a produção dos ODFs, como: antitussígenos, antiepiléticos, antiasmáticos, anti-histamínicos, anti-inflamatórios, antidepressivos, vasodilatadores, antieméticos, entre outros (Jamróz et al., 2017; Senta-Loys et al., 2016; Brniak, Maslak & Jachowicz, 2015; Woertz & Kleinebudde, 2015; Irfan et al., 2015; Nagajaru, 2013; El Meshad & El Hagrasy, 2011; Hoffmann, Breitenbach & breitreutz, 2011; El-Setouhy & El-Malak, 2010).

A primeira vez que os filmes foram descritos, foi em 1964, onde Lionel Leslie Frederic Deadman patenteou essa nova forma farmacêutica. Os filmes propostos por ele eram produzidos



com gelatinas ou em papel de arroz e após impregnados ou cobertos com vitamina C, aspirina, cafeína ou hioscina (Deadman, 1964). Desde a descoberta até os dias atuais, os ODFs vem sendo amplamente estudados e melhorados, utilizando outros tipos de polímeros e com técnicas de produção mais modernas.

Existem inúmeras vantagens na utilização dos ODFs, pelo fato de não permanecerem por longos períodos na cavidade bucal ele não pode ser cuspidos e também não necessita de água para ser administrado, favorecendo pacientes com dificuldades de deglutição. Ainda, há uma grande precisão da dose em cada fita, evitando uso de sobre ou sub doses pelos pacientes, é de fácil transporte e administração e como já mencionado, não sofre metabolismo hepático de primeira passagem, aumentando a biodisponibilidade do fármaco. Por outro lado, também há desvantagens, pois essa forma farmacêutica não aceita incorporação de doses mais elevadas de fármacos e nem alguns fármacos que são instáveis ao pH da cavidade oral, apresenta baixa estabilidade em ambientes úmidos, e ainda, devido aos dispositivos utilizados nas embalagens, dificulta a administração por idosos, principalmente pacientes com distúrbios de movimento, podendo levar a administração de uma dose mais elevada, sendo assim, nesses casos, a utilização deverá ser vigiada por um responsável (Borges et al., 2015; Irfan et al., 2015; Nagajaru et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011; Dixit & Puthei, 2009;).

Tendo-se em vista as informações citadas anteriormente o objetivo deste trabalho foi compilar informações bibliográficas sobre os filmes orodispersíveis quanto a aspectos da produção e controle de qualidade; além de relacionar o uso ao benefício de pacientes especiais.

## 2. METODOLOGIA

O presente trabalho caracterizou-se como uma revisão bibliográfica sobre filmes orodispersíveis, focando na utilização em pacientes especiais (crianças, idosos, pacientes com dificuldade de deglutição). Para sua realização foram coletados dados em artigos científicos nacionais e internacionais disponíveis nas seguintes bases de dados: Pubmed, Web of Science e Science Direct. Foram acessados artigos publicados nos últimos 10 anos utilizando palavras chave como *Orodispersible Films*, *Orodispersible Films Special Population* e *Orodispersible Films Advantages*. Também foram obtidos dados de livros específicos da área.

### **3. REFERENCIAL TEÓRICO**

#### **3.1 CARACTERÍSTICAS MÍNIMAS REQUERIDAS PARA ODFs**

Os ODFs devem ser finos e flexíveis, mas também devem ser resistentes para serem devidamente embalados, minimizando o contato com a umidade para evitar que fiquem pegajosos. Devem apresentar sabor adequado e ao serem colocados na boca devem apresentar uma sensação agradável, além disso, o tempo de desintegração ou dissolução deve ser o menor possível (Irfan et al., 2015).

#### **3.2 FORMULAÇÃO**

Após levantamento da literatura na área pode-se determinar a composição básica empregada para a produção de ODF (Irfan et al., 2015; Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011; Nagajaru et al., 2013 Dixit & Puthei, 2009), a seguir segue a composição quali-quantitativa utilizada e as características ideais de cada classe de matérias-primas.

- Princípio ativo – de 1 a 30% p/p;
- Polímeros – 40 a 50% p/p;
- Agentes plastificantes– 0 a 20% p/p;
- Edulcorantes – 3 a 6% p/p;
- Flavorizantes – acima de 10% p/p;
- Agentes estimulantes de salivação – 2 a 6% p/p;
- Corantes – menos de 1% p/p;
- Estabilizantes e espessantes – acima de 5% p/p.
- Tensoativos.

##### **3.2.1. Princípio ativo**

O fármaco escolhido como princípio ativo é incorporado ao filme por meio de solubilização, para fármacos hidrofílicos, ou por dispersão, quando o fármaco é hidrofóbico. Para

satisfatória solubilização ou dispersão devem ser levados em conta alguns aspectos da matéria-prima utilizada, como tamanho das partículas, distribuição granulométrica e os polimorfismos, pois são aspectos que influenciam, principalmente, na solubilidade, taxa de dissolução e a biodisponibilidade do fármaco a partir do filme formado (Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011). Para impedir que haja desvio desses aspectos na qualidade final do filme e levando em conta o tipo de liberação do fármaco, pode ser utilizado matérias-primas previamente trituradas, micronizadas ou na forma de nanocristais, pois possuem tamanho de partícula menor, garantindo uma melhor solubilização ou dispersão, resultando em um filme contendo fármaco com solubilidade, taxa de dissolução e biodisponibilidade adequados ( Thabet & Breitzkreutz, 2017; Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011; Dixit & Puthe, 2009).

### **3.2.2. Polímeros**

Os polímeros são componentes essenciais e majoritários na produção de ODFs, pois garantem as principais características desse produto farmacêutico: a fácil desintegração e agrega resistência física ao produto final (Nagaraju et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011; Dixit & Puthe, 2009). Geralmente combinações de diferentes polímeros são empregados para a produção dos ODFs, utilizando tanto polímeros hidrofílicos quanto hidrofóbicos, naturais ou sintéticos e de diferentes massas moleculares, para que possa produzir filmes com adequada hidrofília, flexível, transparente, com uma sensação agradável ao colocá-lo na boca, de adequada solubilidade e tempo de desintegração (Irfan et al., 2015; Nagaraju et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011; Dixit & Puthe, 2009).

Para a escolha do polímero, deve-se ser levado em consideração algumas peculiaridades que são essenciais para a formulação. Eles devem ser: atóxicos, não irritantes, livre de impurezas, boa validade, força tênsil adequada e não deve causar infecções secundárias na cavidade oral e nos dentes (Nagaraju et al, 2013). Os mais utilizados são: pullullan, carboximetilcelulose sódica, gelatina, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose (hipromelose E15, E5, E3), goma xantana,

polivinilpirrolidona (PVP), goma de feijão alfarroba, amido modificado, goma guar, álcool polivinílico, goma carragena, óxido polietileno, hidroxipropilcelulose (HPC) de baixa viscosidade, entre outros (Borges et al., 2015; Irfan et al., 2015; Nagaraju et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitschütz, 2011; Dixit & Puthé, 2009).

Um dos maiores desafios na produção dos ODFs é escolher polímeros que forneçam adequada viscosidade à solução formadora de filme, pois é um fator crítico na produção. Soluções com alta viscosidade prolongam muito o tempo de produção, pois pode ocorrer o aprisionamento de bolhas de ar, que afetam as propriedades mecânicas do filme e o padrão de liberação do fármaco, além de dificultar a homogeneização da solução, gerando uma baixa confiabilidade quanto à uniformidade da dose no produto final. Para evitar a incorporação de ar na solução de alta viscosidade, deve-se homogeneizar a solução sob a presença de vácuo, centrifugar usando água desgaseificada, sonicar ou armazenar a solução sob refrigeração. Já no caso de soluções de baixa viscosidade, ocorre diminuição da uniformidade de dose do fármaco, principalmente quando é incorporado por meio de uma suspensão de fármacos, podendo ocorrer sedimentação do mesmo. A viscosidade deve ser seriamente controlada em cada lote de produção, pois os polímeros podem possuir diferenças em cada lote utilizado, sendo que a padronização da viscosidade é uma das etapas críticas na produção dos ODFs (Krampe et al., 2015).

### **3.2.3. Agentes plastificantes**

Geralmente é necessário utilizar agentes plastificantes na produção dos ODFs para obter filmes flexíveis e não quebradiços (Nagaraju et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitschütz, 2011). Os plastificantes interagem com os polímeros por diminuir a temperatura de transição vítrea, melhorando a plasticidade e elasticidade do produto final (Irfan et al., 2015; Nagaraju et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitschütz, 2011). A escolha do plastificante adequado depende da compatibilidade com o polímero e o solvente utilizado na formulação (Nagaraju et al., 2013). Os mais utilizados são: glicerol, propilenoglicol, sorbitol, macrogol de baixa massa molecular, ftalatos,

citratos, triacetina, óleo de rícino e ainda, a própria água presente na formulação, pois os filmes ainda contém uma grande quantidade de água mesmo após serem submetidos à secagem (Irfan et al., 2015; Nagaraju et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011; Dixit & Puthe, 2009). Há vários aspectos à serem considerados sobre esse excipiente, como a concentração de plastificante, pois baixas concentrações podem resultar em filmes quebradiços, o tipo de plastificante utilizado, pois pode afetar o sabor da formulação, diminuindo a aceitabilidade; o tipo de plastificante também pode interferir na solubilidade e a absorção do fármaco escolhido (Nagaraju et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011; Dixit & Puthe, 2009).

#### **3.2.4. Edulcorantes**

Edulcorantes são excipientes extremamente importantes para os medicamentos utilizados por via oral, principalmente para uso pediátrico, pois aumenta significativamente a aceitabilidade do paciente à forma farmacêutica. Basicamente, existem dois tipos de edulcorantes, os naturais e artificiais, normalmente nos artificiais encontra-se a maioria dos adoçantes sintéticos de baixa caloria, sendo amplamente utilizados atualmente, principalmente para uso por pacientes diabéticos. Os edulcorantes mais utilizados nas formulações são: sacarose, dextrose, frutose, glicose, maltose, sorbitol, maltitol, sacarina, ciclamato, sucralose, aspartame, entre outros ( Borges et al., 2015; Irfan et al, 2015; Nagaraju et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011; Dixit & Puthe, 2009). Um dos desafios da escolha do melhor edulcorante é a palatabilidade, pois os edulcorantes sintéticos apresentam um sabor residual levemente desagradável, podendo ser rejeitado por pacientes pediátricos ou aqueles que são acostumados com o sabor dos açúcares naturais. Já por outro lado, a utilização dos edulcorantes naturais, deve ser de uso restrito, pois não é recomendado para pacientes diabéticos (Dixit & Puthe, 2009).

#### **3.2.5. Flavorizantes**

Flavorizantes são excipientes utilizados principalmente para mascarar sabores desagradáveis intrínsecos de alguns fármacos, junto com os edulcorantes, são essenciais para

garantir a aceitabilidade do produto final. É um aspecto delicado, pois a preferência dos sabores é amplamente diferente entre a população, por exemplo, crianças tem um paladar diferente do que idosos, desta forma, a mesma formulação com um mesmo sabor pode não ser aceita por um desses grupos, pois ao longo da vida as preferências tendem a mudar (Nagaraju et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011; Dixit & Puthe, 2009). A seleção do sabor também depende do tipo de fármaco que será incorporado, um exemplo é que a maioria dos medicamentos que são dissolvidos na boca tem sabor de menta. Os flavorizantes podem ser obtidos a partir de óleos sintéticos, resinas oleosas, de extratos derivados de várias partes das plantas como, folhas, caules, flores e frutos (Dixit & Puthe, 2009).

### **3.2.6. Estimulantes de salivação**

Uma das principais características dos ODFs é que não necessitam serem administrados juntamente com água para serem desintegrados, porém, necessitam de certa quantidade de saliva para a desintegração e solubilização dessa forma farmacêutica. Sendo assim, agentes estimulantes da salivação podem ser adicionados na formulação com a finalidade de garantir a desintegração e solubilização do filme, possibilitando que todo o fármaco presente seja liberado para ser absorvido (Irfan et al., 2015; Nagaraju et al., 2013; Dixit & Puthe, 2009). Os mais comumente utilizados são ácidos, como: ácido cítrico, ácido málico, ácido lático, ácido ascórbico e alguns edulcorantes também podem ser utilizados, como: glicose, frutose, xilose, lactose, sacarose, aspartame e sacarina sódica (Nagaraju et al., 2013; Dixit & Puthe, 2009). Caso opte pelo uso de edulcorantes como estimulantes de salivação, são preferíveis os edulcorantes artificiais, pelo fato de necessitar uma concentração muito inferior aos naturais e ainda não causam problemas bucais secundários como cárie dentária (Dixit & Puthe, 2009).

### **3.2.7. Corantes**

Corantes são utilizados em pequenas concentrações, geralmente menores que 1% . São utilizados geralmente quando o princípio ativo ou algum outro excipiente é insolúvel ou foi

incorporado por suspensão, evitando que fique com uma aparência que leve à diminuição da aceitabilidade do usuário final (Irfan et al., 2015; Nagaraju et al., 2013; Dixit & Puthe, 2009).

### **3.2.8. Estabilizantes e espessantes**

Estabilizantes e espessantes são utilizados para garantir que a viscosidade e a consistência da solução ou dispersão estejam adequadas antes que todos os componentes sejam fundidos para formação do filme. Para isso, são utilizadas gomas naturais, como: goma xantana, goma carragena, derivados celulósicos, entre outros. (Nagaraju et al., 2013; Dixit & Puthe, 2009).

### **3.2.9. Tensoativos**

Os tensoativos desempenham um papel essencial na produção de ODFs, sendo utilizado como agente dispersante, umectante e solubilizante, assegurando que os filmes formados sejam instantaneamente desintegrados. Normalmente são utilizados tensoativos como: cloreto de benzalcônio, tween e lauril sulfato de sódio (Irfan et al., 2015).

## **3.3. TÉCNICAS DE PRODUÇÃO**

### **3.3.1. Fusão com solvente (*Solvent casting*)**

A primeira etapa desta técnica é a dissolução do polímero no solvente, que, dependendo das características do princípio ativo ou do polímero, poderá ser dissolvido em água pura, solventes orgânicos ou ainda uma mistura de água e solvente ( Irfan et al., 2015; Hoffmann, Breitenbach & Breitreutz, 2011). Após a homogeneização do polímero juntamente com o solvente, os demais excipientes são adicionados e homogeneizados, formando uma solução viscosa (Hoffmann, Breitenbach & Breitreutz, 2011). Para ser adicionado na mistura formada anteriormente, o princípio ativo deve ser pré-dissolvido ou pré-disperso em solvente e homogeneizado meticulosamente para que o princípio ativo seja uniformemente distribuído por toda mistura ( Irfan et al., 2015; Hoffmann, Breitenbach & Breitreutz, 2011). Em seguida à incorporação do ativo, a mistura deverá ser desaerada à vácuo e pela homogeneização contínua ao longo do processo,



eliminando todas as bolhas de ar que são formadas, pois estas afetam a resistência mecânica do filme e, por isso, devem ser evitadas (Irfan et al., 2015; Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011; Dixit & Puthé, 2009). Ainda, a homogeneização é contínua ao longo do processo para que a viscosidade e homogeneidade da concentração sejam mantidas ao longo de todo o processo (Dixit & Puthé, 2009).

Então, a mistura é vertida sobre um substrato inerte chamado de linha intermediária na qual o filme será aderido, mas também facilmente removido ao final do processo (Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011). Na linha intermediária será ajustada a espessura do filme de acordo com a concentração de ativo desejada, posteriormente transportada a uma estufa para que ocorra a evaporação de quase todo o solvente. Procedida a secagem, os filmes são cortados de acordo com o tamanho desejado, levando-se em consideração a dose, e embalados de preferência individualmente (Irfan et al., 2015; Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011; Nagaraju et al., 2013; Dixit & Puthé, 2009).

A secagem deve ser prudentemente controlada, pois ainda deve permanecer um teor residual de água para que os filmes produzidos sejam flexíveis, para isso, deve-se evitar temperaturas muito elevadas durante a secagem, pois ocorre aumento da pressão de vapor, rasgando a superfície do filme (Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011; Dixit & Puthé, 2009). Por outro lado, se ainda restar um alto teor de água após a secagem, os filmes formados terão aspecto grudento e poderá haver cristalização das matérias-primas alterando a uniformidade do produto final (Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011).

Essa técnica é a mais utilizada na produção de ODFs, pelo fato de não necessitar o emprego de temperaturas muito elevadas, ser uma técnica simples e barata (Krampe et al., 2015). Porém, muitas vezes lança mão do uso de solventes orgânicos, que mesmo sendo evaporados, ainda pode sobrar resquícios, podendo afetar o sabor do produto final. Para que isso seja evitado, a

escolha do solvente é outro ponto crucial para essa técnica de produção (Irfan et al., 2015; Nagaraju et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011; Dixit & Puthe, 2009).

### **3.3.2. Extrusão à quente (*Hot-melt extrusion*)**

É um método alternativo que dispensa o uso de solventes para a produção de ODFs, pois o princípio ativo é incorporado aos excipientes – todos na sua forma sólida – e aquecidos até a completa fusão da mistura ( Sandler & Preis, 2016; Krampe et al, 2015; Alomari et al., 2014; Nagaraju et al., 2013; Preis et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011). Posteriormente a mistura é forçada a passar por um orifício e é depositada em um molde laminar, é resfriada, cortada no tamanho desejado e embalado individualmente ( Scarpa et al., 2017; Sandler & Preis, 2016; Krampe et al, 2015; Alomari et al., 2014; Nagaraju et al., 2013; Preis et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011).

Essa técnica tem sido pouco empregada atualmente, porém ainda é o método de escolha para produzir filmes com liberação sustentada pelo fato de não ser necessário utilizar polímeros insolúveis (Preis et al., 2013). Um dos maiores problemas dessa técnica é a temperatura em que as matérias-primas devem ser submetidas, pois limita o emprego de fármacos termolábeis, podendo ainda, afetar o sabor e a estabilidade dos polímeros ( Scarpa et al., 2017; Sandler & Preis, 2016; Krampe et al, 2015; Alomari et al., 2014; Nagaraju et al., 2013; Preis et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011).

### **3.3.3. Impressão**

É uma nova abordagem na produção de ODFs, onde o princípio ativo é impresso sobre uma camada base de filme, podendo ser depositadas diferentes camadas de fármacos devido às diferenças das cargas elétricas dos fármacos. Uma das maiores vantagens desse método é que o fármaco só está inserido na impressão, sendo a base produzida anteriormente por uma das técnicas descritas anteriormente (Preis et al., 2013).

### **3.4. CONTROLE DE QUALIDADE**

Os filmes orodispersíveis ainda não são listados nas principais farmacopeias, porém, muitos estudos estão sendo realizados e evidenciando métodos confiáveis para a avaliação dos parâmetros cruciais para a qualidade dos ODFs obtidos (Scarpa et al., 2017; Irfan et al., 2015; Krampe et al., 2015; Borges et al., 2015; Nagaraju et al., 2013; Preis et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitreutz, 2011; Dixit & Puthe, 2009).

#### **3.4.1. Propriedades mecânicas**

As propriedades mecânicas de um ODF depende muito da matriz polimérica e do método utilizado na produção, pois o produto deve apresentar certa resistência à danos, necessitando ser maleável e robusto para que danos sejam evitados ao manuseá-lo (Borges et al., 2015).

##### 3.4.1.1. Espessura

Normalmente é avaliado por um micrômetro calibrado, sendo a faixa aceitável de 12 a 100  $\mu\text{m}$ . É imprescindível garantir que a espessura seja uniforme em todo filme, pois é o fator que indica a precisão da dose de fármaco (Borges et al., 2015; Nagaraju et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitreutz, 2011; Dixit & Puthe, 2009).

##### 3.4.1.2. Umidade

Importante para avaliar se os solventes utilizados foram devidamente evaporados, se a porcentagem de água no produto é adequada e se o produto ficará ou não aderido à embalagem, o que acarreta na diminuição da precisão da dose que será administrada (Borges et al., 2015; Irfan et al., 2015; Dixit & Puthe, 2009).

##### 3.4.1.3. Força tênsil

Força tênsil é o máximo de força aplicada em uma das extremidades do filme até a sua ruptura. É ideal que o filme tenha uma força tênsil mediana, para que seja devidamente resistente.

(Sandler & Preis, 2016; Borges et al., 2015; Irfan et al., 2015; Krampe et al, 2015; Alomari et al., 2014; Nagaraju et al., 2013; Preis et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitreutz, 2011 Dixit & Puthé, 2009).

#### 3.4.1.4. Elongação

Avalia a quantidade relativa de agentes plastificantes que foram adicionados à formulação através de uma força nas extremidades. É avaliada pela razão do comprimento do filme alongado pelo comprimento do filme original (Sandler & Preis, 2016; Borges et al., 2015; Irfan et al., 2015; Krampe et al, 2015; Alomari et al., 2014; Nagaraju et al., 2013; Preis et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitreutz, 2011; Dixit & Puthé, 2009).

#### 3.4.2. Tempo de desintegração

É ideal que o tempo para a desintegração de um ODF seja entre 5 e 30 segundos, para que fique o menor tempo possível na boca (Irfan et al., 2015; Borges et al., 2015; Nagaraju et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitreutz, 2011; Dixit & Puthé, 2009). Pode ser utilizado o aparato descrito na farmacopeia, porém, não é o mais adequado. Sendo assim, variações foram sendo demonstradas. . Mimetizar as condições normais da boca e da saliva é extremamente difícil, pois há grande variação de pH e fluxo de saliva, sendo assim, métodos para avaliar situações com pouco volume de saliva foram desenvolvidos como: o método da lâmina, que consistem em adicionar o filme, juntamente com uma gota de água destilada no meio de duas lâminas de vidro ( e o método da placa de petri, onde é colocado por volta de 2 mL de água destilada em uma placa de petri e após coloca-se o filme (Borges et al., 2015; Irfan et al., 2015; Hoffmann, Breitenbach & Breitreutz, 2011), em ambas as técnicas avalia-se o tempo de desintegração.

#### 3.4.3. Dissolução

O teste de dissolução é realizado no mesmo aparato que é utilizado para dissolução de comprimidos e cápsulas, sendo assim, prepara-se o meio de dissolução com tampão fosfato pH 6,8 e

HCl 1N, a temperatura deve estar por volta de 37°C, aceitando variações de 0,5 °C para mais e para menos e rotação de 50 rpm. O filme é adicionado ao meio e após a desintegração, são coletadas amostras do meio para posterior quantificação do fármaco dissolvido em função do tempo (Borges et al., 2015; Irfan et al., 2015; Hoffmann, Breitenbach & Breitreutz, 2011; Dixit & Puthe, 2009).

#### **3.4.4. Uniformidade de conteúdo**

É determinado pelo método descrito na farmacopeia de cada fármaco e avaliado o conteúdo individual de cada filme . O limite aceito é de 85 a 115% (Sandler & Preis, 2016; Irfan et al., 2015; Alomari et al., 2014; Nagaraju et al., 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitreutz, 2011).

#### **3.4.5. Características organolépticas**

Os ODFs necessitam ter características organolépticas palatáveis pelo fato de serem desintegrados na boca . Para avaliar essas características, são realizados testes *in vivo* e *in vitro*. Os testes *in vivo* são realizados em humanos que avaliam principalmente o sabor dos filmes produzidos . Já os testes *in vitro* lançam mão de sensores de sabor, línguas eletrônicas, entre outros. Esses testes vêm sendo adaptados a partir dos testes descritos em farmacopeias (Borges et al., 2015; Irfan et al., 2015; Dixit & Puthe, 2009; Hoffmann, Breitenbach & Breitreutz, 2011).

#### **3.4.6 Estabilidade**

Para avaliação da estabilidade, os filmes são armazenados durante 12 meses sob condições controladas de temperatura e umidade. Durante esse tempo, eles são checados quanto às propriedades morfológicas, massa, redução da espessura, força tênsil, quantidade de água e dissolução (Nagaraju et al., 2013).

### **3.5 ABSORÇÃO NA MUCOSA ORAL**

A absorção de fármacos pela mucosa oral apresenta muitas vantagens em relação a absorção via o restante do trato gastrointestinal, pois evita o contato do fármaco com o ácido estomacal e as enzimas presentes no intestino delgado, além de evitar a metabolização hepática de

primeira passagem sofrida por inúmeros fármacos, pois ao penetrar através mucosa oral o fármaco é absorvido principalmente pela veia jugular e levado diretamente a circulação sistêmica (Hoffmann, Breitenbach & Breitzkreutz, 2011). A mucosa oral é composta pela mucosa bucal, sublingual, gengival e palatal. A mucosa bucal consiste em um tecido escamoso estratificado não queratinizado, o qual possui uma boa permeabilidade e bom fluxo sanguíneo. A mucosa sublingual é semelhante a bucal, porém é menos espessa e mais vascularizada, favorecendo a permeabilidade por essa via. A mucosa gengival e palatal, possuem menor permeabilidade, pelo fato de ser um tecido queratinizado, dentre as demais, são as que possuem menor taxa de difusão de fármacos (Sattar & Lane, 2014).

Outros fatores que afetam a absorção de fármacos na cavidade bucal é a presença de saliva e o muco, pois estes afetam o pH da desta cavidade, além do fármaco permanecer aderido as mucosas pela quantidade de muco ali presente. O pH da saliva depende da composição iônica do meio e do fluxo de saliva, que normalmente é baixo, cerca de 0,5 mL/ min. Já o muco, funciona como uma barreira física, limitando a passagem das moléculas através da mucosa, principalmente pela ligação específica ou inespecífica do muco com as moléculas do fármaco (Sattar & Lane, 2014).

### **3.6. USO DE FILMES ORODISPERSÍVEIS POR PACIENTES COM NECESSIDADES ESPECIAIS DE DEGLUTIÇÃO**

Existe uma necessidade de buscar novas alternativas para o tratamento farmacológico de crianças, idosos e pacientes com disfunções na deglutição, sendo amplamente estudadas novas abordagens para suprir as deficiências nas formulações existentes. Os medicamentos na forma líquida são os mais utilizados no tratamento desses pacientes, porém, há vários problemas relacionados com essa forma, principalmente na administração da dosagem adequada pelo fato de que os métodos empregados para medir o volume correspondente a dose administrada serem pouco precisos e além disso, em muitos casos, o paciente não é capaz de engolir todo o volume de

medicamento, interferindo drasticamente no efeito farmacológico esperado uma vez que isto pode acarretar administração incorreta e/ou incompleta da dose, principalmente em medicamentos com estreita janela terapêutica (Herman et al., 2016).

No caso da administração de formas farmacêuticas sólidas, muitas vezes, para que os pacientes consigam ingerir o medicamento, os comprimidos são partidos em fragmentos e as cápsulas são abertas, porém, não é recomendado, pois estas práticas podem gerar imprecisão da dose que será administrada, além de que isso só poderá ser realizado para medicamentos de liberação imediata. Além disso, essas formulações nem sempre possuem doses adequadas para crianças e idosos, uma vez que para estes indivíduos a dose muitas vezes deve ser ajustada, levando em consideração as diferenças significativas na composição corporal, farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do fármaco) e farmacodinâmica do fármaco (expressão dos receptores). Desta forma, apesar das formas líquidas serem escolhidas para o tratamento desses pacientes, como já relatado acima, as mesmas apresentam muitas limitações, além de que muitos pacientes com doenças renais apresentarem restrição hídrica, o que dificulta o tratamento com essa forma farmacêutica (Herman et al., 2016).

Sendo assim, os ODFs são uma ótima alternativa para o tratamento de crianças, idosos e pessoas com disfunções da deglutição, pois é de fácil administração, possui dose fixa e precisa, além de não necessitar de água para a sua administração (Scarpa et al., 2017; Orlu et al., 2017; Herman et al., 2016; Visser et al., 2015). No Brasil, os ODFs só são produzidos em algumas farmácias de manipulação, porém, no exterior há muitas indústrias farmacêuticas que já produzem essa nova forma farmacêutica para medicamentos que já possuem outras apresentações. Na tabela 1, podemos visualizar alguns dos medicamentos sob forma de ODFs comercializados no exterior.

Tabela 1: Relação dos medicamentos disponíveis no exterior sob forma de ODF.

<b>Fármaco/substância ativa</b>	<b>Categoria</b>	<b>Referência</b>
Maleato de clorfeniramina	Antialérgico	Nagaraju et al., 2013.
Nicotina	Tratamento do tabagismo	Nagaraju et al., 2013.

Nitroglicerina	Vasodilatador	Nagaraju et al., 2013.
Loratadina, desloratadina, difenidramina, acrivastatina.	Anti-histamínicos	Nagaraju et al., 2013; Dixit & Puthei, 2009.
Loperamida	Antidiarreico	Hoffmann, Breitenbach & Breitskreutz, 2011.
Omeprazol	Inibidor da bomba de prótons	Nagaraju et al., 2013.
Cetoprofeno	Anti-inflamatório	Nagaraju et al., 2013.
Oxicodona	Analgésico opióide	Nagaraju, 2013; Hoffmann, Breitenbach & Breitskreutz, 2011.
Simeticona	Antiflatulência	Hoffmann, Breitenbach & Breitskreutz, 2011.
Risperidona	Antipsicótico	Hoffmann, Breitenbach & Breitskreutz, 2011.
Naloxona	Antagonista opióide	Hoffmann, Breitenbach & Breitskreutz, 2011.
Ondansetrona	Antiemético	Dixit & Puthei, 2009.

Para o tratamento de pacientes pediátricos, é comum a utilização dos mesmos medicamentos utilizados para adultos, sendo produzidos na forma de comprimidos, cápsulas, soluções ou suspensões na dose requerida. A utilização dessas preparações apresenta vantagens e algumas desvantagens, no caso das formas farmacêuticas líquidas a dosagem pode não ser precisa, além de ser um grande empecilho na aceitabilidade, pois é difícil mascarar os sabores desagradáveis dos fármacos nessas formulações, adicionalmente nas formas farmacêuticas sólidas e líquidas de uso oral o fármaco poderá ser degradado ao passar pelo trato gastrointestinal. Todos esses fatores interferem nos efeitos terapêuticos desejados. Por outro lado, em pacientes idosos, a utilização das dosagens usuais pode acarretar complicações no estado de saúde do paciente, pois a farmacocinética e farmacodinâmica são diferentes de um paciente adulto, e ainda, deve-se levar em conta as comorbidades que o paciente já tem e os medicamentos já utilizados. Nesses casos é evidente os benefícios na utilização dos ODFs, pois pode-se lançar mão de um tratamento individualizado e personalizado para o paciente (Scarpa et al., 2017; Riet-Nales et al., 2016; Sandler & Preis, 2016; Krampe et al., 2015; Visser et al., 2015; Alamari et al., 2014).



O termo medicina personalizada está em evidência atualmente, pois busca tratamentos individualizados, respeitando as necessidades e restrições dos pacientes. Os ODFs são grandes aliados nesse caso, pois podem ser produzidos para atender as necessidades específicas de cada paciente ( Sandler & Preis, 2016; Alamari et al., 2014).

El-Setouhy e El-Malak, 2010 produziram um ODF contendo o antidepressivo e ansiolítico tianeptina, o qual se mostrou uma ótima alternativa para tratamento de depressão para pacientes idosos e pediátricos, apresentando uma maior conveniência em relação a administração frente às formas farmacêuticas usuais (El-Setouhy & El-Malak, 2010). No mesmo ano, Nishigari et al., comparou o efeito antiemético de um ODF composto por dexametasona frente a um comprimido com o mesmo princípio ativo. Esse estudo foi realizado com pacientes diagnosticados com câncer de mama que recebiam quimioterapia altamente emética. As duas formas farmacêuticas utilizadas tiveram a mesma eficácia, porém, o ODF foi preferido pelos participantes devido a facilidade de administração e como, por sentirem muitas náuseas, ele se desintegrava instantaneamente ao ser colocado à boca e não necessitava de água para sua ingestão, favorecendo o efeito terapêutico (Nishigaki et al., 2011). No ano seguinte, ElMeshad e El Hagrasy propuseram um ODF utilizando a mosaprida, um antiemético que regula a motilidade digestiva em pacientes com desordens de deglutição e disfagia. Nesse estudo foi comprovada os benefícios da utilização desse ODF, pois alivia os sintomas da doença e possuiu grande aceitabilidade pelos pacientes do estudo, pois apresentou um baixo tempo de desintegração e boa palatabilidade (ElMeshad & El Hagrasy, 2011).

Esses estudos comprovam os reais benefícios da utilização de ODFs para tratamentos de pacientes idosos, pediátricos, com desordens de deglutição, bem como pacientes que não se enquadrem nesses grupos, pois é um tratamento confiável, fácil de administrar e com resposta terapêutica igual ou superior às formas convencionais utilizadas.

#### **4. CONCLUSÃO**

É evidente o benefício da utilização dos ODFs no tratamento de pacientes pediátricos, idosos e com dificuldade de deglutição, pois buscam atender as necessidades específicas de cada paciente, porém, ainda é limitado o acesso à essas formulações, uma vez que no Brasil são poucos estabelecimentos magistrais que trabalham com essa forma farmacêutica e que não temos apresentações comerciais disponíveis. Ainda há grande necessidade de estudo dessas formas, para aprimorar as técnicas de produção e elaboração de testes de controle de qualidade específicos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alomari M, Mohamed FH, Basit AW, Gaisford S. Personalised dosing: Printing a dose of one's own medication. *Journal of Pharmaceutics*, 492 (2): 568 – 577, 2014.

Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Oral films: Current status and future perspectives. *Journal of Controlled Release*, 206: 1 – 19, 2015.

Brniak W, Maslak E & Jachiwicz R. Orodispersible films and tablets with prednisolone microparticles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75: 81 – 90, 2018.

Deadman, LLF; New Impregnated or Coated Films. GB 1061557. 1964.

Dixit RP Puthei SP. Oral strip technology: Overview and future potential. *Journal of controlled Release*, 139 (2): 94 – 107, 2009.

ElMeshad AN & El Hagrasy AS. Characterization and Optimization of Orodispersible Mosapride Film Formulations. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 12 (4): 1384 – 1392, 2011.

El-Setouhy DA & El-Malak NSA. Formulation of a Novel Tianeptine Sodium Orodispersible Film. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 11 (3): 1018 – 1025, 2010.

Hoffmann EM, Breitenbach A & Breitzkreutz J. Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert opinion on Drug Delivery*, 8 (3): 299 – 316, 2011.

Irfan M, Rabel S, Bukhtar Q, Qadir MI, Jaben F, Khan A. Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24 (5): 537 – 546, 2015.

Nagaraju T, Gauthami R, Rajashekar M, Sandeep S, Mallesham M, Sathish D, Kumar YS. Comprehensive Review On Oral Disintegrating Films. *Current Drug Delivery*, 10 (1): 96 – 108, 2013.

Jamróz W, Kurek M, Lyszczarz E, Szafroniec J, Knapik-Kowalczyk J, Syrek K, Paluch M, Jachowicz R. 3D Printed Orodispersible Films With Aripiprazole. *International Journal of Pharmaceutics*, 553 (2): 413 – 420, 2017.

Krampe R, Visser JC, Frijlink HW, Breintkreutz J, Woerdenbag HJ, Preis M. Oromucosal film preparations: points to consider for patient centricity and manufacturing processes. *Expert opinion on Drug Delivery*, 13 (4): 493 – 506, 2015.

Nishigari M, Kawahara K, Nawa M, Futamura M, Nishimura M, Matsuura K, Kitaichi K, Kawaguchi Y, Tsukioka T, Yoshida K, Itoh Y. Development of fast dissolving oral film containing dexamethasone as an antiemetic medication: Clinical usefulness. *International Journal of Pharmaceutics*, 424 (1-2): 12 – 17, 2011.

Orlu M, Ranmal SR, Shing Y, Tuleu C, Seddon P. Acceptability of orodispersible films for delivery of medicines to infants and preschool children. *Drug Delivery*, 24 (1): 1243 – 1248, 2017.

Preis M, Woertz C, Kleinbudde P, Breintkreutz J. Oromucosal film preparations: classification and characterization methods. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10 (9): 1303 – 1317, 2013.

Sandler N & Preis M. Printed Drug – Delivery Systems for Improved Patient Treatment. *Trends Pharmacological Science*, 37 (12): 1070 – 1080, 2016.

Sattar M & Lane ME. Oral transmucosal drug delivery – Current status and future prospects. *International Journal of Pharmaceutics*, 471 (1-2): 498 – 506, 2014.

Scarpa M, Stegemann S, Hsiao WK, Pichler H, Gaisford S, Bresciani M, Paudel A, Orlu M. Orodispersible films: Towards drug delivery in special populations. *International Journal of Pharmaceutics*, 523 (1): 327 – 335, 2017.

Senta-Loys Z, Bourgeois S, Valour JP, Briançon S, Fessi H. Orodispersible films based on amorphous solid dispersion of tetrabenazine. *International Journal of Pharmaceutics*, 518 (1-2): 242 – 252, 2017.

Slavkova M & Breitreutz J. Orodispersible drug formulation for children and elderly. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75: 2 – 9, 2015.

Thabet Y & Breitreutz J. Orodispersible Films: product transfer from lab-scale to continuous manufacturing. *International Journal of Pharmaceutics*, 535 (1-2): 285 – 292, 2017.

Van Riet-Nales DA, Kozarewicz O, Aylward B, Vries R, Egberts TCG, Rademaker CMA, Schobben AFAM. Paediatric Drug Development and Formulation Design – a European Perspective. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 18 (2): 267 – 272, 2016.

Visser JC, Woerdenbag HJ, Hanff LM, Frijlink HW. Personalized Medicine in Pediatrics: The Clinical Potential of Orodispersible Films. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 18 (2): 267 – 272, 2016.

Woertz C & Kleinebudde P. Development of orodispersible polymer with focus on the solid state characterization of crystalline loperamide. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 94: 52 – 63, 2015.

## ANEXO

### INSTRUÇÕES GERAIS PARA PUBLICAÇÃO

Todos os manuscritos devem ser originais e não publicados anteriormente. Cabe salientar que submissão simultânea implicará em sua recusa nesse periódico. As publicações em inglês e espanhol devem ser revisadas por um profissional de edição de língua estrangeira e não garantem o aceite do artigo. **O custo da revisão do texto em inglês ou espanhol é de responsabilidade dos autores que são encorajados a buscar profissionais ou empresas qualificados.**

A RBF reserva os direitos de submeter todos os manuscritos para revisores *ad hoc*, cujos nomes serão confidenciais e com autoridade para decidir a aceitação ou declínio da submissão. Nos casos de conflito de avaliações entre os pares, não se compromete a seguir com uma terceira avaliação, a decisão contará com avaliação dos pareceres pelo Conselho Editorial.

### FORMA E APRESENTAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A RBF aceita artigos para as seguintes seções:

Artigos originais ou de revisão (**até 7.000 palavras, incluindo notas e referências, e exclui o Resumo/Abstract. Máximo de 5 figuras, quadro/gráfico ou tabela**): textos inéditos provenientes de pesquisa ou análise/revisão bibliográfica. A publicação é decidida pelo Conselho Editorial, com base em pareceres - respeitando-se o anonimato tanto do autor quanto do parecerista (*double-blind peer review*) - e conforme disponibilidade de espaço.

**Artigos originais por convite (até 8.000 palavras, incluindo notas e referências, e exclui o**

**Resumo/abstract. Máximo de 5 figuras, quadro/gráfico ou tabela):** textos inéditos de temas previamente solicitados pelo editor (a) Chefe ou Conselho Editorial a autores/pesquisadores de reconhecida experiência no campo das Ciências Farmacêuticas, que poderão resultar em artigos resultado de pesquisa ou de revisão. Os artigos originais serão publicados com base em pareceres (*double-blind peer review*). Apenas artigos que, devido a seu caráter autoral, não podem ser submetidos anonimamente a um parecerista, serão analisados, com ciência do autor, com base em pareceres em que só o parecerista é anônimo (*single-blind peer review*).

**Resumo de Tese de Doutorado ou Dissertações de Mestrado (até 1500 palavras, incluindo notas e referencias. Máximo de 3 figuras, tabela ou quadro/gráfico):** Trata-se de um Resumo ampliado de estudos acadêmicos que tenham relevância no campo das Ciências farmacêuticas. Serão aceitos os Resumos de pesquisas que tenham sido defendidas até dois anos antes da publicação da RBF. O número de Resumos não poderá ultrapassar 15% do total de artigos apresentados por edição, e deverá contemplar as seções Introdução, Metodologia, Resultados e Discussão e Conclusão de forma resumida.

#### **ALGUMAS CONSIDERAÇÕES PRÉVIAS**

Deverá ser adotado o **Sistema Internacional** (SI) de medidas. As equações necessárias a compreensão do texto deverão ser editadas utilizando *software* compatível com o editor de texto. As variáveis deverão ser identificadas após a equação.

Recomenda-se que os autores realizem a análise de regressão ou outro teste estatístico aplicável para fatores quantitativos, mas que a utilização de programas específicos para o tratamento dos dados estatísticos deve constar da seção de Metodologia.

**ATENÇÃO: QUADROS/ TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS devem ter largura de no**

**máximo 18,25 cm, com alta resolução e enviados em arquivo separado. Nesse caso, sua posição deve ser identificada no texto. CASO CONTRÁRIO, O MANUSCRITO SERÁ DEVOLVIDO AOS AUTORES, que acarretará em nova submissão.**

A RBF recomenda a utilização de Referencias Bibliográficas atualizada, salvo aquelas consagradas em trabalhos de autores seminais de cada área específica, ou ainda em textos que necessitam de informações históricas relevantes na compreensão da argumentação apresentada. Consideraremos atualizadas aquelas com data de publicação em periódicos indexados a pelo menos 5 anos da data de envio do manuscrito.

TODAS as correções sugeridas durante o processo de submissão deverão ser destacadas em VERMELHO, e devolvida a comissão editorial pelo endereço: [revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br](mailto:revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br).

## **FORMATAÇÃO DO TEXTO**

Os manuscritos deverão utilizar aplicativos compatíveis com o **Microsoft Word**. Devem ser escritos em página formato A4 com margens de 2 cm, espaçamento duplo, fonte Times New Roman, tamanho 12, justificado. As linhas e páginas devem ser numeradas a partir do Título até a página final.

Deve-se adotar no texto apenas as **abreviações padronizadas**. Por exemplo: Kg (quilograma)

A primeira citação da abreviatura entre parênteses deve ser precedida da expressão correspondente por extenso. Por exemplo: Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O **recurso de itálico** deverá ser adotado apenas para realmente destacar partes importantes do texto, como por exemplo, citações *ipsis literis* de autores consultados, partes de depoimentos, entrevistas transcritas, nomes científicos de organismos vivos e termos estrangeiros.



As ilustrações, figuras, esquemas, tabelas e gráficos deverão ser identificadas no texto, conforme apresentação desejada pelo autor, e **apresentadas em arquivo separado.**

Os manuscritos deverão seguir a seguinte estrutura:

**Título:** deverá ser conciso e **não** ultrapassar 30 palavras, informativo, digitado em negrito com letras minúsculas utilizando a fonte *Times New Roman* (tamanho 14), com exceção da primeira letra, dos nomes próprios e/ou científicos.

**Autores:** deverão ser adicionados a um espaço abaixo do título, centralizados, separados por vírgula. O símbolo "&" deve ser adicionado antes do último autor (Ex.: Paulo da Paz, João de Deus & Pedro Bondoso). Inserir os nomes completos dos autores, por extenso, com letras minúsculas com exceção da primeira letra de cada nome.

**Afiliação do autor:** cada nome de autor deverá receber um **número arábico** sobrescrito indicando a instituição na qual ele é afiliado. A lista de instituições deverá aparecer imediatamente abaixo da lista de autores. O nome do autor correspondente deverá ser identificado com um asterisco sobrescrito. O e-mail institucional, endereço completo, CEP, telefone e fax do autor correspondente deverão ser escritos no final da primeira página.

**Resumo (Abstract):** deverá ser escrito na **segunda página** do manuscrito, não deverá exceder 200 palavras, deverá conter informações sucintas que descrevam **objetivo da pesquisa, metodologia, discussão/resultados e a conclusão.** Os manuscritos escritos em português ou em espanhol devem ter um Resumo traduzido para o inglês (Abstract). O Abstract deve ser digitado na **terceira página** do manuscrito e deve ser revisado por um profissional de edição de língua inglesa. **Os manuscritos em inglês deverão apresentar um Resumo em português.**

**Palavras-chave (Keywords):** são fundamentais para a classificação da temática abordada no manuscrito em bancos de dados nacionais e internacionais. Serão aceitas entre 3 e 5 palavras-chave. Após a seleção, sua existência em português e inglês deve ser confirmada pelo(s) autor (es) do

manuscrito no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br> (Descritores em Ciências da Saúde - Bireme). As palavras-chave (Keywords) deverão ser separadas por **vírgula** e **primeira letra** de cada palavra-chave deverá maiúscula.

**Introdução:** Situa o leitor quanto ao tema que será abordado e apresenta o problema de estudo, destaca sua importância e lacunas de conhecimento (justificativa da investigação), e inclui ainda os objetivos (geral e específico) a que se destina discutir.

**Metodologia ou Percorso Metodológico:** Nessa seção o autor (es) deve (m) apresentar o percurso metodológico utilizado que apresente o tipo de estudo (se qualitativo ou quantitativo), de base empírica, experimental ou de revisão de forma que identifique a natureza/tipo do estudo. São fundamentais os dados sobre o local onde foi realizada a pesquisa; população/sujeitos do estudo e seus critérios de seleção (inclusão e exclusão) e cálculo amostral. Nos casos de pesquisa experimental cabe a identificação do material, métodos, equipamentos, procedimentos técnicos e métodos adotados para a coleta de dados.

Na apresentação do tratamento estatístico/categorização dos dados cabe informar a técnica ou programa utilizado no tratamento e análise. Nos casos de investigação com humanos ou animais cabe informar a data e o número do protocolo da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Quanto ao estudo de espécies vegetais deve ter a indicação do seu local de coleta (dados de GPS), o país de origem, o responsável pela identificação da espécie e o depósito da exsicata.

**Resultados e Discussão:** devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica, utilizando ilustrações (figuras, quadros e tabelas) quando necessário. Deve-se comparar com informações da literatura sobre o tema ressaltando-se aspectos novos e/ou fundamentais, as limitações do estudo e a indicação de novas pesquisas. Nessa seção cabe a análise e discussão crítica da pesquisa.

**Conclusões:** apresentar considerações significativas fundamentadas nos resultados encontrados e vinculadas aos objetivos do estudo.

**Agradecimentos:** opcional e deverá aparecer antes das referências.

**Figuras, Quadro/Tabelas ou Gráficos:** Todas as ilustrações devem apresentar um título breve na parte superior e numerada consecutivamente com algarismos arábicos, conforme a ordem em que forem citadas no manuscrito e a legenda com fonte em Times New Roman, tamanho 12, justificado e com largura máxima de 18,25 cm.

As Tabelas devem apresentar dados numéricos como informação central, e não utilizar traços internos horizontais ou verticais. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé da tabela, com os seus respectivos símbolos. **Se houver ilustração extraída de outra fonte, publicada ou não, a fonte original deve ser mencionada abaixo da tabela.** Não é permitida a utilização de Figura, gráfico, quadro/tabela publicada em outro periódico **sem antes pedir autorização prévia dos autores e/ou da revista.**

**Qualquer uma dessas ilustrações com baixa resolução poderá ser excluída durante o processo de diagramação da RBF, ou ainda comprometer o aceite do manuscrito.**

As fotos deverão garantir o anonimato de qualquer indivíduo que nela constar. Caso os autores queiram apresentar fotos com identificação pessoal, deverão apresentar permissão específica e escrita para a publicação das mesmas.

#### **Referências:**

As citações bibliográficas deverão ser adotadas de acordo com as exigências da RBF. Citação no texto, usar o sobrenome e ano: Lopes (2005) ou (Lopes, 2005); para dois autores (Souza & Scapim, 2005); três autores (Lima, Pereira & Silva, 2008), para mais do que quatro autores, utilizar o primeiro autor seguido por *et al.* (Wayner *et al.*, 2007), porém na lista de referências deverão aparecer ordenadas alfabeticamente pelo **sobrenome do primeiro autor**. A citação de mais que uma referência por parágrafo requer a ordenação em ordem decrescente cronológica e cada grupo de autores separados por "ponto e vírgula". Por exemplo: (Gomes & Souza, 2012; Mendez, 2010; Lima, Pereira & Silva, 2008).

A veracidade das referências é de responsabilidade dos autores. Os exemplos de referências citados abaixo foram adaptados, em sua maioria, do documento original da ABNT (NBR 6023, agosto de 2002).

**a) Artigos de periódicos:**

A abreviatura do periódico deverá ser utilizada, em itálico, definida no Chemical Abstracts Service Source Index (<http://www.cas.org/sent.html>) ou na Base de dados PubMed, da US National Library of Medicine (<http://www.pubmed.gov>), selecionando Journals Database. Caso a abreviatura autorizada de um determinado periódico não puder ser localizada, deve-se citar o título completo.

Autor (es)\*: *Título do periódico em itálico*, volume (a indicação do fascículo é entre parênteses): páginas inicial - final do artigo, ano de publicação.

Galato D & Angeloni L. A farmácia como estabelecimento de saúde sob o ponto de vista do usuário de medicamentos. *Rev. Bras. Farm.* 90(1): 14 – 18, 2009.

Fonseca VM, Longobuco P, Guimarães EF, Moreira DL, Kaplan MAC. Um teste do formato de nome. *Rev. Bras. Farm.* 90(1): 14 – 18, 2009.

**b) Livros:**

**Com 1 autor**

Autor. Título. Edição (a partir da 2ª). Cidade: Editora, ano de publicação. Número total de páginas.

Casciato DA. Manual de oncologia clínica. São Paulo: Tecmed, 2008. 1136 p.

**Com 2 autores**

Lakatos EM & Marconi MA. Metodologia científica. 2. ed. São Paulo: Atlas, 1991. 231 p.

**Com autoria corporativa**

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. I Fórum Nacional de Educação Farmacêutica: O farmacêutico de que o Brasil necessita (Relatório Final).

Brasília, DF, 2008. 68p.

**Capítulos de livros (o autor do capítulo citado é também autor da obra):**

Autor (es) da obra. Título do capítulo. *In:* \_\_\_\_\_. Título da obra. Cidade: Editora, Ano de publicação. Capítulo. Paginação da parte referenciada.

Rang HP, Dale MM & Ritter JM. *In:* Quimioterapia do câncer. Farmacologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 50, p. 789-809.

**Capítulos de livros (o autor do capítulo citado não é o autor da obra):**

Autor (es) do capítulo. Título da parte referenciada. *In:* Autor (es) da obra (ou editor) Título da obra. Cidade: Editora, Ano de publicação. Capítulo. Paginação da parte referenciada.

Schenkel EP, Gosmann G & Petrovick PR. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. *In:* Simões CMO. (Org.). Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2003. cap. 15, p. 371-400.

**Citação indireta**

Utiliza-se *apud* (citado por) nas citações que foram transcritas de uma obra de um determinado autor, mas que na verdade pertence a outro autor.

Helper CD & Strant LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. Hosp. Pharm.* 47: 533-543, 1990. *Apud* Bisson MP. Farmácia Clínica & Atenção Farmacêutica. 2. ed. Barueri: Manole, 2007. p. 3-9.

**c) Teses, Dissertações e demais trabalhos acadêmicos:**

Autor. *Título* (inclui subtítulo se houver). Ano. Cidade. Total de páginas. Tipo (Grau), Instituição (Faculdade e Universidade) onde foi defendida.

Sampaio IR. *Etnofarmacologia e toxicologia de espécies das famílias Araceae e Euphorbiaceae*. 2008. Rio de Janeiro. 45 p. Monografia (Especialização em Farmacologia), Associação Brasileira de Farmacêuticos. Rio de Janeiro.

**d) Eventos científicos (Congressos, Seminários, Simpósios e outros):**

Autor (es). Título do trabalho. *Nome do evento*, nº do evento. Página. Cidade. País. Ano. Marchioretto CT, Junqueira MER & Almeida ACP. Eficácia anestésica da neocaína (cloridrato de bupivacaína associada a epinefrina) na duração e intensidade da anestesia local em dorso de cobaio. *Reunião anual da SBPC*, 54, Goiânia, Brasil, 2002.

**e) Patentes:** Devem ser identificadas conforme modelo abaixo e na medida do possível o número do Chemical Abstracts deve ser informado.

Ichikawa M, Ogura M & Lijima T. 1986. Antiallergic flavone glycoside from *Kalanchoe pinnatum*. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61,118,396*, apud Chemical Abstracts 105: 178423q.

**f) Leis, Resoluções e demais documentos**

Conforme o modelo:

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n o 44, de 17 de agosto de 2009.

**g) Banco/Base de Dados**

Conforme o modelo

BIREME. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. Lilacs - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. Acesso em:

<<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?>

IsisScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=p>. Acesso em: 27 ago. 2009.

**h) Homepage/Website**

Conforme o modelo:

WHO *Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses*. 91 p. Disponível em:

<[http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_guidelines\\_pharmaceutical\\_mngt.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf)>. Acesso em: 27 ago. 2009.