

Filmes mucoadesivos na saúde



<https://doi.org/10.56238/ciemedsaude-trans-024>

Taleessa Vieira Gomes

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora

Vitória Batista Clemente

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora

Ana Barbara Polo

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Biologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora

Rodrigo Luiz Fabri

Docente do Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora

Guilherme Diniz Tavares

Docente do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia e Bioquímica, Universidade Federal de Juiz de Fora

Ana Carolina Morais Apolônio

Docente do Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora

RESUMO

Os filmes mucoadesivos são um modelo de entrega de fármacos que podem ser utilizados em mucosas bucal, nasal, ocular, gastrointestinal e retal. Por serem não-invasivos e fáceis de serem administrados, eles promovem uma maior adesão do paciente ao tratamento proposto. A composição e estrutura dos filmes desempenham papel importante em sua funcionalidade e eficácia, sendo no geral compostos de polímeros mucoadesivos, substâncias bioativas, adjuvantes e excipientes. A característica fundamental destes filmes é a mucoadesão. Ela confere aos filmes adesão à mucosa, proporcionando a liberação local ou sistêmica do fármaco. Várias teorias para a mucoadesão têm sido propostas e são apresentadas neste capítulo. Apesar disso, outras propriedades desses filmes como as biológicas (como biodisponibilidade, biocompatibilidade, atividade citotóxica e atividade antimicrobiana), e as físico-químicas (como espessura, elasticidade e permeabilidade) também são importantes e devem ser consideradas para se mensurar a eficácia e segurança dos mesmos. Essa forma farmacêutica tem sido estudada para diversas modalidades de tratamento, como tratamento de câncer, em terapias de úlceras, disfunções hormonais, diabetes, doença periodontal e outros. Portanto, tornam-se essenciais estudos contínuos sobre o tema, a fim de se obter novas formulações e, portanto, alternativas farmacêuticas.

Palavras-chave: Filmes poliméricos, Liberação lenta, Mucosa.

1 INTRODUÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO AOS FILMES MUCOADESIVOS

Os fármacos podem ser administrados por meio de diversas vias, como as vias enterais (oral, bucal e retal), e as parenterais (inalatória, endodôntica, percutânea, submucosa, subcutânea, intradérmica, intra-articular e intramuscular) (DE ANDRADE, 2014). Dessas, a administração que se mostra mais atrativa, devido sua conveniência e simplicidade de administração, para o paciente é a via oral (HOFFMANN, BREITENBACH e BREITKREUTZ, 2018). Conseqüentemente ela acaba sendo



também a de maior aceitação por parte dos pacientes. Sua simplicidade de administração elimina incômodos do uso de injetáveis, permite precisão de dosagem, melhor custo-benefício, flexibilidade de métodos de produção e versatilidade (GAWAS et al., 2016).

Por outro lado, a via oral também possui algumas desvantagens que podem limitar seu uso, como as variações expressivas da biodisponibilidade (MANTAS, PETIT e MIHRANYAN, 2020), devido ao metabolismo de primeira passagem que pode reduzir drasticamente a biodisponibilidade do fármaco administrado (HE et al., 2021). Ainda como desvantagem tem-se que para alguns pacientes a deglutição de comprimidos e cápsulas pode ser desafiadora (SCHAR et al., 2019), como para crianças (TERNIK et al., 2018), idosos (LAU et al., 2018) e pacientes com Parkinson (UMAY et al., 2019).

Visando superar essas dificuldades, os filmes mucoadesivos foram desenvolvidos, com o objetivo de entregar o fármaco tanto de forma sistêmica quanto de forma localizada. Suas vias de administração podem ser através das mucosas ocular, nasal, oral, gastrointestinal, cervical, vulvar, vaginal e retal (SHAIKH et al., 2011). Portanto, há uma maior versatilidade de apresentação farmacêutica para diversos tratamentos. Além disso, como promovem a administração do fármaco de forma não invasiva, contribuem para a adesão do paciente ao tratamento (ABDELLA et al., 2022; SHAIKH et al., 2011). Os principais obstáculos das formulações se relacionam com o fluxo salivar contínuo e o estresse mecânico decorrente da dinâmica mastigatória, o que pode deslocar a rota de absorção do fármaco, gerando alteração do tempo de contato do ativo e a cinética de distribuição do mesmo (JACOB et al., 2021). Então, para sustentar o efeito terapêutico é de interesse otimizar a associação entre o ativo em questão e a membrana mucosa. Buscando ultrapassar essas barreiras, o sistema de entrega deve ser projetado para que permaneça em contato pelo tempo necessário, que a permeação do ativo seja melhorada e não afetada pelo fluxo salivar, pH e enzimas bucais (MARTINS e SANTOS, 2020).

Atualmente, os filmes mucoadesivos têm ganhado grande enfoque, sendo amplamente utilizados na área da saúde devido a sua ampla aplicabilidade farmacêutica. No entanto, os sistemas mucoadesivos para entrega de fármacos não são recentes, existindo relatados desde a década de 1980 (JIMÉNEZ-CASTELLANOS, ZIAL e RHODES, 1993; PANDEY, SAINI e NEETA, 2017; GOLDSTEIN, LIPMAN e LUEBEHUSEN, 1977).

Os filmes mucoadesivos são projetados para se aderir a mucosas e liberar de forma controlada do ativo. A sua característica de mucoadesividade impediria deglutição acidental, assegurando absorção necessária e biodisponibilidade suficiente (HE et al., 2021). São feitos à base de biopolímeros que oferecem características importantes como biodisponibilidade, biocompatibilidade e mucoadesão (DONG et al., 2019; SHAIKH et al., 2011).

As formulações de filmes mucoadesivos podem variar bastante de acordo com o seu objetivo de aplicação, e com as características que se deseja que o filme possua. Assim, a composição e estrutura



dos filmes desempenham papel importante em sua funcionalidade e eficácia (MONTENEGRO-NICOLINI e MORALES, 2016). Um filme mucoadesivo efetivo requer uma adesão satisfatória com a mucosa por tempo suficiente para liberação controlada do ativo. Para isso, a formulação deve considerar não só os polímeros formadores de filme, como também seus aditivos (HE et al., 2021).

2 COMPOSIÇÃO DOS FILMES MUCOADESIVOS

Considerando-se a composição, no geral, os filmes mucoadesivos são constituídos de:

2.1 POLÍMEROS MUCOADESIVOS

São compostos poliméricos, naturais ou sintéticos, que formam o arcabouço do filme mucoadesivo. Assim, esses polímeros possuem interações particulares com as membranas mucosas, com objetivo de conferir a aderência do filme. Os mecanismos com os quais os polímeros interagem com a mucosa possuem características distintas entre si, que incluem grupos funcionais disponíveis para interações com o muco, peso molecular, e flexibilidade da cadeia polimérica, além de características que permitem o umedecimento pelo muco (ALAWDI e SOLANKI, 2021). Os polímeros mais utilizados incluem a quitosana, a carboximetilcelulose, os polímeros acrílicos e os alginatos. A associação de polímeros também é encontrada, com objetivo de obter propriedades mucoadesivas favoráveis, perfil de liberação de drogas e propriedades mecânicas desejadas (SHIPP et al., 2022). Os principais polímeros mucoadesivos utilizados como formadores de filme são:

2.1.1 Polímeros Naturais:

Uma variedade de polímeros naturais tem sido estudada para produção de filmes mucoadesivos, devido a suas propriedades de biocompatibilidade e biodegradabilidade. Além disso, chama a atenção a estrutura molecular desses polímeros, com a presença de grupamentos funcionais com potencial de interação física e/ou químicos com os componentes presentes nas mucosas, permitindo propriedades mucoadesivas favoráveis e benefícios para absorção de ativos. Adicionalmente, o alto peso molecular de polímeros naturais pode auxiliar na consolidação da mucoadesão por meio da interpenetração das cadeias (HE et al., 2021).

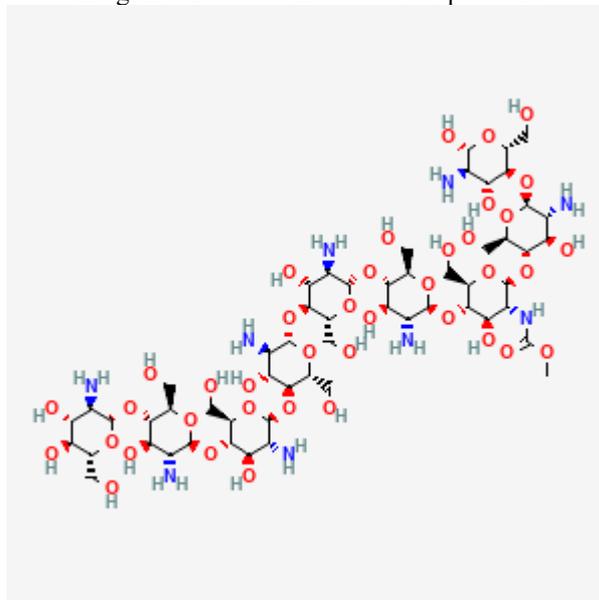
Além disso, o peso molecular desses polímeros também influencia na biodisponibilidade do ativo, uma vez que há um aumento no tempo de residência da forma farmacêutica à medida que o peso molecular aumenta (SILVA et al., 2015). Há uma diversidade significativa entre os polímeros naturais, estes podem ser solúveis ou insolúveis em água, podem se ligar de modo específico ou inespecífico à mucina da membrana mucosa, podem ser catiônicos, aniônicos ou não iônicos. Na área da saúde, polímeros naturais têm sido preferidos pelas suas propriedades como baixa toxicidade, baixo custo,



alta disponibilidade e, natureza não irritante (JADAV et al., 2023). Dentre eles, os principais polímeros naturais são:

- Quitosana e derivados: Quitosana é polissacarídeo natural catiônico, derivado da desacetilação da quitina. A estrutura molecular da quitosana está apresentada na figura 1. A quitina é um composto encontrado com abundância, como em exoesqueleto de artrópodes, além de apresentar boas propriedades de hidratação e adsorção (WANG et al, 2020). A propriedade catiônica da quitosana confere forte potencial mucoadesivo por meio de interações eletrostáticas de sua carga positiva com cargas negativas do muco (NETSOMBOON e BERNKOP-SCHNÜRCH, 2016), o que justifica o amplo seu interesse. Ela é considerada um polímero com diversas aplicações nas áreas biomédica, alimentar e farmacêutica devido a suas diferentes características, como biodegradabilidade, biocompatibilidade, propriedades não imunogênicas, antimicrobianas e quelantes (BILGINAYLAR et al., 2022; PETRONI et al., 2023). Apesar das diversas vantagens, a quitosana possui algumas desvantagens como rápida liberação de ativo, devido sua rápida adsorção de água e alto grau de inchaço em meio aquoso (NETSOMBOON e BERNKOP-SCHNÜRCH, 2016). Então, de forma a minimizá-las tem sido feitas derivações da quitosana natural (ARDEAN et al., 2021). São exemplos dessas derivações a quitosana tiolada, carboximetilquitosana, trimetilquitosana, entre outros (SHARIATINIA, 2018).

Imagem 1: Estrutura molecular da quitosana



Fonte: Pubchem

- Alginato e derivados: Alginato é um polissacarídeo natural aniônico, encontrado comumente em algas marinhas marrons. As propriedades de biocompatibilidade, biodegradabilidade, baixa toxicidade, não imunogenicidade e propriedades de fácil geleificação tornam o alginato, uma opção promissora para ser usado em sistemas de entrega de ativos (KIM et al., 2005; HURTADO et al., 2022).



Entretanto, o alginato não é naturalmente adesivo. Para resolver esse problema, o mesmo é submetido a um processo de oxidação, o que permite que os seus grupamentos funcionais interajam com proteínas da matriz extracelular (BUNNEY et al., 2017). Além disso, a mucoadesividade está relacionada à presença de grupos carboxílicos em sua estrutura molecular que estabelecem interação com as glicoproteínas presentes na mucosa (PATIL e SAWANT, 2009). Outro fator que influencia a mucoadesão do alginato é o peso molecular, sendo que alginatos de baixo peso molecular são menos susceptíveis a interagir satisfatoriamente com a mucina da mucosa, resultando em menor mucoadesão quando comparado com alginatos de alto peso molecular (MENCHICCHI et al., 2015). O alginato tem sido utilizado como espessante, formador de gel, estabilizante e, também na entrega de medicamentos (LEE e MOONEY, 2012). Com o objetivo de melhorar suas propriedades, como solubilidade e afinidade por compostos específicos, derivados do alginato tem sido desenvolvidos (PAWAR e EDGAR, 2012). Na indústria farmacêutica, o alginato de sódio e alginato de cálcio tem sido utilizado com frequência, podendo ser associados a outros polímeros bioadesivos em sistemas de entrega de ativos. Abruzzo et al. (2013), por exemplo, associaram alginato e quitosana para sistemas de entrega de digluconato de clorexidina na mucosa vaginal.

- Pectina: Encontrada em abundância, é considerada um polissacarídeo heterogêneo natural, extraída principalmente de casca de frutas. É um polímero aniônico e solúvel em água, biocompatível, biodegradável e de baixa toxicidade (CHATTERJEE et al., 2017). Além de ser resistente a ação de enzimas de degradação como proteases e amilases (LAFFLEUR et al., 2016). O mecanismo de mucoadesão da pectina pode ser explicado por dois mecanismos principais: 1) pela formação de pontes de hidrogênio com a mucina, devido à presença de grupos carboxílicos na estrutura molecular da pectina e, 2) por interação eletrostática entre ela e a molécula da mucina. O peso molecular também possui papel relevante para as propriedades da pectina, visto que é descrito que em baixo peso molecular a pectina apresenta melhor mucoadesão, pois consegue penetrar melhor na camada de mucina e estabelecer ligações intermoleculares quando comparada com pectina de alto peso molecular (LARS JOERGENSEN et al., 2011). Amplamente utilizada na área da saúde por suas propriedades estabilizantes e geleificantes, sendo descrita como eficaz na cicatrização de feridas e com efeito sinérgico na terapia antineoplásica (CHANDEL et al., 2022).

- Goma xantana: É um polissacarídeo natural aniônico, derivado da fermentação da *Xanthomonas*, um gênero de bactérias aeróbicas Gram negativas, que infecta plantas crucíferas (KUMAR, RAO e HAN, 2018). Considerado um dos principais polissacarídeos microbianos, desempenha um papel significativo na indústria como agente espessante e estabilizante e, para formulações farmacêuticas têm demonstrado importância na liberação controlada de ativos, por possuir alta estabilidade em amplas faixas de temperatura e pH, força iônica e biocompatibilidade (JADAV et al., 2023). A goma xantana é um polímero versátil com aplicabilidade diversa, desempenhando papel



importante na área da saúde, melhorando a eficácia, estabilidade e aceitação de diferentes formulações, devido sua capacidade de formar géis e perfil de segurança. No entanto, a goma xantana também apresenta algumas desvantagens que podem limitar seu uso, como grau imprevisível de hidratação, qualidades mecânicas limitadas, viscosidade instável, baixa resistência ao cisalhamento. Porém suas propriedades químicas e físicas podem ser melhoradas através de modificações químicas de forma a ampliar sua utilização (JADAV et al., 2023).

2.1.2 Polímeros Sintéticos e Semissintéticos:

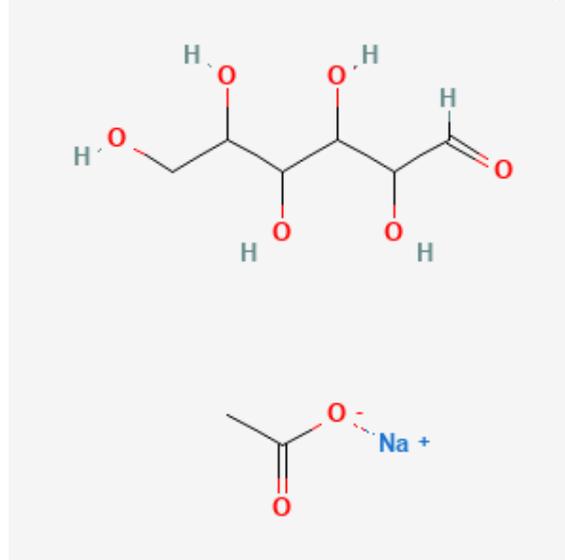
Os polímeros sintéticos são criados artificialmente e os semissintéticos por meio de modificação química de polímeros naturais, sendo esses últimos mais comuns que os primeiros. São polímeros que têm ampla utilização, devido sua versatilidade, o que permite o uso nas mais diversas áreas (JUNG et al., 2021). Os mais comuns na área da saúde são:

- Poliacrilato: O ácido poliacrílico é um exemplo de polímero sintético utilizado em sistemas de entrega de ativos, possuindo características aniônicas. Apesar das características bastante relevantes de mucoadesão, os poliacrilatos absorvem muita água, gerando extensa turgidez, que pode gerar inconvenientes para os pacientes. Para mitigar essa desvantagem, os poliacrilatos são submetidos a modificações químicas, resultando em propriedades físico-químicas mais favoráveis (CHATTERJEE et al., 2017). Sua mucoadesão é baseada principalmente no emaranhamento físico das cadeias poliméricas (NETSOMBOON e BERNKOP-SCHNÜRCH, 2016). Apesar de suas funcionalidades como polímero mucoadesivo, os poliacrilatos têm sido utilizados principalmente sob a forma de microesferas para administração nasal e sistemas de entrega controlada de ativos (DUGGAN et al., 2016).

- Carboximetilcelulose (CMC): Obtido a partir de modificações moleculares da celulose, um dos polímeros encontrados na natureza. Por isso, o interesse notável nesse polímero, principalmente como adjuvante em sistemas de entrega de ativos. Quimicamente, sua estrutura molecular, apresentada na figura 2, é atraente, devido à presença expressiva de grupos hidroxila, que permite o controle de sua carga e a liberação, além de ser biodegradável devido sua base (SUNASEE, HEMRAZ e CKLESS, 2016). O CMC é higroscópico, com solubilidade em água mais satisfatória que a molécula de celulose, mas mantém as características de baixa toxicidade e biocompatibilidade da mesma (LAFFLEUR e MESSIREK, 2016). O CMC também possui propriedade de mucoadesão relacionada à interação de grupamentos hidroxila com as proteínas das membranas mucosas (CHATTERJEE et al., 2017). A celulose, polímero base do CMC permite modificações diversas, dando origem a diferentes polímeros, o que possibilita alterações de propriedades físico-químicas e amplas aplicações (SONGSURANG, SIRALEARTMUKUL e MUANGSIN, 2015).



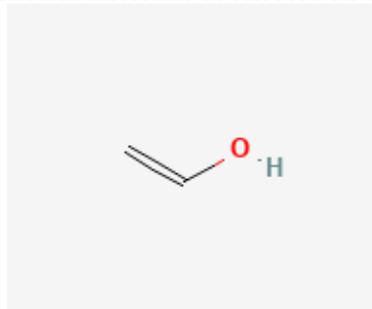
Figura 2: Estrutura molecular da Carboximetilcelulose (CMC)



Fonte: Pubchem

- Álcool polivinílico (PVA): É um polímero sintético não iônico, de baixa toxicidade, biocompatível e solúvel em água com capacidade de reter grande quantidade de água, permitindo flexibilidade satisfatória e integridade estrutural. Utilizado mais comumente em formulações tópicas e orais. Sua estrutura, apresentada na figura 3, permite modificações para carregar e liberação controladamente ativos. A propriedade mucoadesiva do PVA é devido à interação de sua molécula com as membranas mucosas (TEODORESCU, BERCEA e MORARIU, 2019).

Figura 3: Estrutura molecular do Álcool Polivinílico (PVA)



Fonte: Pubchem

2.2 SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS

Os filmes mucoadesivos podem conter ativos terapêuticos, os quais desempenham papel crucial na aplicação destes. Estes podem ser vitaminas e minerais, medicamentos ou outros agentes terapêuticos. Por exemplo, filmes mucoadesivos de cloreto de cetilpiridínio (CPC) em matriz polimérica de quitosana (QT) associados com diferentes polímeros, tais como, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), metilcelulose (MC), hidroxietilcelulose (HEC) e álcool polivinílico (PVA) foram testados e caracterizados para melhorar o tratamento de doenças bucais



(DEBONE *et al.*, 2019; ABOUHUSSEIN *et al.*, 2020). Os resultados indicaram que os filmes de QT-PVA com cloreto de cetilpiridínio, apresentou boa atividade antibacteriana e bom tempo de eliminação contra *Streptococcus mutans* indicando que poderiam ser substitutos promissores para tratamento de doenças bucais (ABOUHUSSEIN *et al.*, 2020). Debone *et al.* (2019) testaram o uso de diferentes concentrações óleo-resina de copaíba em matriz polimérica de QT, e os resultados indicaram que o filme de QT e óleo-resina de copaíba demonstraram propriedades favoráveis para uso como curativo de feridas. Os ativos utilizados podem ser os mais diversos, para aplicações também diversas, desde que estes interajam de maneira adequada com a matriz polimérica mucoadesiva.

2.3 ADJUVANTES E EXCIPIENTES

Quando adicionados à formulação, podem influenciar na textura, flexibilidade e estabilidade do filme mucoadesivo. Glicerina, sorbitol e Propilenoglicol (PEG) são exemplos de plastificantes utilizados com objetivo de melhorar a maleabilidade e flexibilidade de filmes mucoadesivos. Outros aditivos podem ser adicionados para conferir propriedades específicas aos filmes (GENESI B. *et al.*, 2023; CAZÓN *et al.*, 2021; DEBONE *et al.*, 2019) como surfactantes, geleificantes, agentes espessantes, conservantes, agentes de intumescimento, agentes tampão para ajuste de pH, umectantes e agentes de aroma e sabor para conferir maior palatabilidade aos filmes e maior adesão ao tratamento pelos pacientes.

Por outro lado, considerando-se a estrutura do filme mucoadesivo, este pode ser dividido em camadas chave. Estas também se relacionam com os componentes citados anteriormente. A primeira é a **camada mucoadesiva**. Esta é a porção em contato direto com a mucosa. É projetada para interagir com as superfícies mucosas, de forma a permitir que o filme fique aderido firmemente por meio de interações físicas e/ou químicas. A segunda camada é a **matriz polimérica**. Nesta existe a presença dos polímeros, que constituem um arcabouço para o filme, serve como um veículo para incorporação de ativos. Esta é a camada responsável pela estabilidade e integridade do filme durante a aplicação. A última é a **camada de liberação**. Está voltada para o lado oposto a mucosa, a qual é projetada para permitir controle de liberação dos ativos incorporados à matriz polimérica. Essa camada pode sofrer ajustes para refinar o controle de liberação do ativo escolhido para incorporação. Os filmes podem, inclusive, serem projetados numa estrutura multicamada, para permitir maior controle de liberação e interação do filme com as membranas mucosas, como o produzido por Potas *et al.* (2021). Estes autores formularam um filme multicamada composto por QT e pectina, com objetivo de entrega controlada do antifúngico clotrimazol, com resultados que indicam aplicação promissora para tratamento de candidíase oral. Já Dinte *et al.* (2023) produziram filmes de uma camada carregados com hiclato de doxiciclina, em uma associação polimérica de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e ácido poliacrílico com objetivo de projetar uma formulação destinada à aplicação em cavidade oral, e seus resultados



indicaram o filme carregado com hclato de doxiciclina como opção favorável como adjuvante no tratamento local de periodontite, garantindo liberação prolongada do antimicrobiano após aplicação local.

3 PROPRIEDADES DOS FILMES MUCOADESIVOS

Para mensurar a eficácia e segurança dos filmes mucoadesivos, certas propriedades devem ser avaliadas. Essas propriedades são as biológicas (como biodisponibilidade, biocompatibilidade, atividade citotóxica e atividade antimicrobiana), e as propriedades físico-químicas (como espessura, elasticidade e permeabilidade).

3.1 PROPRIEDADES BIOLÓGICAS

Biodisponibilidade: A biodisponibilidade é a forma de mensurar o quanto o fármaco consegue estar disponível no local alvo (Medical Subject Heading, 2023a). A biodisponibilidade de um fármaco pode ser afetada pelas formas de dosagem de droga, seu tempo de desintegração e sua taxa de dissolução (DONG et al., 2019).

Biocompatibilidade: A biocompatibilidade caracteriza-se pela compatibilidade da formulação com seu local alvo, promovendo uma liberação efetiva da droga.

Atividade citotóxica: A atividade citotóxica é a capacidade da formulação de causar dano a uma célula ou tecido.

Atividade antimicrobiana: A atividade antimicrobiana é a capacidade da formulação de ter atividade contra microrganismos, como as bactérias.

3.2 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS:

Espessura: A espessura pode ser medida através de micrômetro manual. Os filmes usualmente são produzidos na escala de micrômetros (KILICARSLAN et al., 2018).

Elasticidade: A elasticidade é a capacidade de distorção que o filme apresenta. Logo, é o quanto um filme aguenta ser deformado, sem que esse se rompa (Medical Subject Heading, 2023b).

Permeabilidade: A permeabilidade é a capacidade de que substâncias diversas consigam atravessar estruturas. Essas substâncias podem ser íons minerais, líquidos, luz, gases, calor (Medical Subject Heading, 2023c).

Adesão e adesividade: A adesão é a união entre uma superfície e um adesivo sensível à pressão (PANDEY, SAINI e NEETA, 2017). A adesividade, por sua vez, pode ser medida através da análise de textura (KILICARSLAN et al., 2018).



4 MECANISMOS DE MUCOADESÃO

A mucoadesão é um fenômeno complexo, decorrente de interações intermoleculares, que pode ser explicada por diferentes teorias e seu resultado pode estar relacionado a uma ou mais teorias que podem atuar em conjunto para estabelecer o fenômeno de mucoadesão. Abaixo estão apresentadas algumas teorias que melhor explicam sobre o processo de mucoadesão.

Teoria da Umectação: Essa teoria define a adesão como um processo de incorporação, ou seja, a mucoadesão é explicada pela capacidade de um líquido se espalhar sobre a mucosa, assim o ângulo de contato assume papel importante (SHAIKH et al., 2011). Essa teoria é relevante para formulações líquidas e semissólidas, em que as propriedades de energia superficial e interfacial são responsáveis pela afinidade da formulação com a membrana mucosa (BODDUPALLI et al., 2010). Assim, é descrito que quanto menor o ângulo de contato formado entre a superfície da formulação e a membrana mucosa, melhor a afinidade entre as superfícies e melhor a espalhabilidade da formulação, conseqüentemente melhor mucoadesão (ALAEI e OMIDIAN, 2021).

Teoria Eletrostática: Essa teoria defende que a ligação adesiva ocorre por meio de troca de elétrons entre polímero mucoadesivo e o muco. A troca de elétrons resulta na formação de camadas duplas elétricas na interface do muco e do sistema de distribuição que resulta em forças de atração (ALAEI e OMIDIAN, 2021).

Teoria de Difusão: Nessa teoria, assume-se que a mucoadesão ocorra devido a interpenetração das cadeias poliméricas da formulação mucoadesiva e a camada de mucina. O processo de difusão é impulsionado pelo gradiente de concentração das cadeias poliméricas mucoadesivas e das cadeias poliméricas de glicoproteínas da mucosa. Assim, a taxa de penetração e a profundidade dependem do coeficiente de difusão de ambos, flexibilidade e natureza das cadeias mucoadesivas, mobilidade e tempo de contato. É proposto que a força de adesão aumente com o grau de penetração das cadeias poliméricas. E, para que ocorra difusão satisfatória, é importante que a formulação mucoadesiva e a camada mucosa apresentem boa solubilidade mútua, ou seja, que possuam estruturas químicas semelhantes, já que quanto maior a semelhança estrutural, melhor a ligação adesiva (SMART, 2005; BODDUPALLI et al., 2010)

Teoria de Adsorção: Essa teoria defende que a mucoadesão ocorre como resultado de diversas interações físico-químicas na superfície da mucosa e do polímero mucoadesivo. Essas interações podem ser primárias, tais como ligações iônicas e covalentes, ou ligações secundárias como forças de Van de Waals e ligações de hidrogênio. E nesse sentido, apesar de ligações primárias serem mais fortes, elas são indesejáveis, devido sua permanência. Então, o melhor é que a interação ocorra por forças secundárias, que são mais favoráveis para a mucoadesão, pois tem caráter semipermanente, sendo, portanto, mais importantes (ALAEI e OMIDIAN, 2021).



Teoria de Fratura: Essa teoria analisa a força necessária para separar duas superfícies, após ter sido estabelecida a mucoadesão, que é considerada como força de ligação adesiva, não considerando a interpenetração e difusão das cadeias de polímeros. Por isso, se aplica a materiais mucoadesivos sólidos ou semissólidos, em que não há interpenetração de cadeias poliméricas (ALAEI e OMIDIAN, 2021).

Teoria da Desidratação do muco: Nessa teoria, é descrito que quanto maior a desidratação da camada mucosa, melhor seriam suas propriedades coesivas. Nessa teoria, o papel da água possui papel relevante, já que a remoção gradual da água da camada interfacial resulta na formação de ligações mais fortes e na aderência eficaz entre o material e a mucosa (ALAEI e OMIDIAN, 2021).

É importante ressaltar que o fenômeno de mucoadesão não é completamente elucidado, e que as teorias descritas devem ser consideradas como processos complementares envolvidos nas etapas de interação entre a formulação mucoadesiva e a camada mucosa. Em termos didáticos a mucoadesão pode ser dividida em duas etapas, iniciando pela **etapa de contato** seguida pela **etapa de consolidação**.

Na etapa de contato o filme mucoadesivo entra em contato com a mucosa. Nesta etapa a formulação se expande e propaga para camada mais profunda de muco. As partículas quando em contato com a camada de muco necessitam superar forças repulsivas, como a pressão osmótica e repulsão eletrostática. A forma como esse contato ocorre depende de características relacionadas a camada de muco e suas propriedades. Forças atrativas também interferem nessa etapa, como as forças de Van der Waals e atração eletrostática (BODDUPALLI et al., 2010). Nesse sentido, a mucoadesão pode ocorrer por interações eletrostáticas específicas ou inespecíficas, de acordo com a mucosa e, as características do ambiente (pH, temperatura, força iônica e teor de água) e do polímero utilizado. O polímero utilizado também tem influência na capacidade de interação com a mucina.

A próxima etapa é a etapa de consolidação, em que ocorre a interpenetração dos componentes da mucosa e da formulação farmacêutica, resultando em interações eletrostáticas conectadas por forças de Van der Waals e ligação de hidrogênio. Assim, são estabelecidas interação entre o polímero da formulação farmacêutica e o muco, consolidando a ligação adesiva. Após consolidada a ligação, a manutenção dela está relacionada com o equilíbrio entre novas ligações absorptivas e disruptivas. E para que haja desprendimento completo da cadeia polimérica todos os pontos de ligação devem de ser rompidos simultaneamente (DAS NEVES et al., 2011)

5 FATORES QUE AFETAM A MUCOADESÃO

Alguns fatores relacionados com o polímero envolvido na formulação podem exercer influência sob a mucoadesão. O fator mais importante é a hidrofobicidade pois se relaciona com outras características da formulação como perfil de liberação do ativo e flexibilidade da cadeia polimérica.



A hidrofiliçidade do polímero pode influenciar a mucoadesão pelo fato de que os grupos funcionais presentes na estrutura molecular do mesmo interferem nas ligações de hidrogênio que acontecem entre o polímero mucoadesivo e a própria membrana mucosa. Além disso, a capacidade de um polímero absorver água, ou seja, sua capacidade de intumescimento, pode interferir na mucoadesão, uma vez que um polímero excessivamente hidratado pode perder a adesão à mucosa. O ideal é haver um equilíbrio na capacidade de intumescimento sem que haja prejuízos na mucoadesão e na eficácia do filme. A adsorção de água pelo polímero, por sua vez, está relacionada à sua solubilidade, já que, à medida que o polímero absorve água, a cadeia polimérica sofre um desenovelamento. Como consequência, a solubilidade terá influência no perfil de liberação do ativo pois no desenovelamento o ativo é liberado (DUGGAN et al., 2017).

A hidrofiliçidade, também terá influência na flexibilidade da cadeia polimérica, já que em um polímero hidratado, a distância entre as moléculas é maior, permitindo maior penetração no muco, pela maior molhabilidade da formulação sobre o muco (MOHAMMED et al., 2017).

O peso molecular é outro fator a se observar em relação ao polímero, visto que um peso molecular equilibrado é o ideal para mucoadesão. O peso molecular ideal pode variar entre os polímeros, mas este preferencialmente não deve ter peso molecular muito alto para não ter problemas ao penetrar pela camada de muco, mas também não deve ter um peso molecular excessivamente baixo, ao ponto de comprometer a formação da estrutura de rede do polímero (BODDUPALLI et al., 2010).

É importante destacar ainda, a importância da concentração do polímero na formulação, visto que em quantidades muito pequenas, a estabilidade entre a cadeia e mucina pode ser comprometida, e quantidades elevadas de polímero podem impedir a mucoadesão, assim a concentração ideal de polímero na formulação deve ser pensada, de modo a atingir ótima mucoadesão (MUPPALANENI, MASTROPIETRO e OMIDIAN, 2013; ALAWDI e SOLANKI, 2021).

A carga do polímero também pode influenciar na maneira como a mucoadesão se dá, devido a interação eletrostática que ocorre entre o polímero e o muco (DUGGAN et al., 2016).

Para a mucoadesão, as condições fisiológicas e do meio também podem ter influência. Alterações no pH, por exemplo, podem afetar polímeros ionizáveis e a carga da superfície do muco, devido a dissociação de grupamentos funcionais da molécula (ALAWDI e SOLANKI, 2021). Outro ponto é o tempo de contato inicial do polímero com o muco, já que este contato pode determinar a extensão do inchaço e a interpenetração das cadeias poliméricas (ALAWDI e SOLANKI, 2021). O padrão de rotação da mucina também é um fator a ser notado, porque tem influência no tempo de residência da formulação mucoadesiva, e isso se relaciona com a taxa de divisão celular da mucosa em questão (MUPPALANENI, MASTROPIETRO e OMIDIAN, 2013).



6 VANTAGENS E DESAFIOS FILMES MUCOADESIVOS

Os filmes mucoadesivos se mostram como uma forma medicamentosa bastante vantajosa. Primeiro, sua administração não é invasiva, e isso auxilia na adesão ao tratamento pelo paciente, visto a menor sensação de desconforto (ABDELLA et al., 2022). Ainda, o fármaco consegue ficar disponível por maior tempo no local-alvo, esse sistema possibilita uma rápida absorção do fármaco, além de promover o aumento da biodisponibilidade (KULKARNI, FANSE e BURGESS, 2023; SHAIKH et al., 2011). Outra vantagem a ser destacada desse sistema é a possibilidade de evitar que o fármaco sofra degradação pelas enzimas gastrointestinais, pois ele não necessita passar pelo metabolismo hepático de primeira passagem (SHAIKH et al., 2011).

7 PERSPECTIVAS FUTURAS:

Com o avanço das tecnologias em pesquisa, os filmes mucoadesivos têm sido cada vez mais alvo de estudo. Nota-se uma expressividade na literatura a aplicação dos filmes para tratamentos de câncer, tratamentos de úlceras, tratamento de vestibulodínea, terapias hormonais, uso da nanotecnologia na fabricação de filmes, entrega de drogas anti-inflamatórias, uso para tratamentos de diabetes, de doença periodontal, analgésica, corticosteroide, controle da dor (TANGSUKSAN et al., 2021; DAHL et al., 2022; ALVES et al., 2020; ABDELLA et al., 2022; CUI et al., 2007; ELEFThERIADIS et al., 2020; SHIPP et al., 2022; PERGOLIZZI et al., 2016). Portanto, com o avanço desses estudos, torna-se possível a futura existência de alternativas farmacêuticas disponíveis em mercado, possibilitando o uso cotidiano pelo paciente.

8 CONCLUSÃO

Os filmes mucoadesivos são formulações de extrema importância e relevância na ciência atual. Possuem excelentes propriedades, como a mucoadesão, que conferem sua entrega de fármaco não invasiva, local ou sistêmica, e de boa adesão pelo paciente. Logo, torna-se essencial o estudo e desenvolvimento contínuo de filmes mucoadesivos para entrega de fármacos, a fim de proporcionar novas alternativas farmacêuticas aos pacientes, bem como facilitar a aplicação de medicamentos para pacientes que possuem restrições físicas e/ou mentais, as quais os impedem da administração de fármacos por outras vias.



REFERÊNCIAS

- ABDELLA, S.; AFINJUOMO, F.; SONG, Y.; UPTON, R.; GARG, S. Mucoadhesive Buccal Film of Estradiol for Hormonal Replacement Therapy: Development and In-Vivo Performance Prediction. *Pharmaceutics*, v. 14, n. 3, p. 542, 2022.
- ABOUHUSSEIN, D. et al. Cetylpyridinium chloride chitosan blended mucoadhesive buccal films for treatment of pediatric oral diseases. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 57, p. 101676, jun. 2020.
- ABRUZZO, A. et al. Chitosan/alginate complexes for vaginal delivery of chlorhexidine digluconate. *Carbohydrate Polymers*, v. 91, n. 2, p. 651–658, 1 jan. 2013.
- ALAEI, S.; OMIDIAN, H. Mucoadhesion and Mechanical Assessment of Oral Films. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 159, p. 105727, abr. 2021.
- ALAWDI, S.; SOLANKI, A. B. Mucoadhesive Drug Delivery Systems: A Review of Recent Developments. *Journal of Scientific Research in Medical and Biological Sciences*, v. 2, n. 1, p. 50–64, 28 fev. 2021.
- ALVES, T. F. R.; RIOS, A. C.; DA SILVA PONTES, K.; PORTELLA, D. L.; ARANHA, N.; SEVERINO, P.; SOUTO, E. B.; GONSALVES, J. K. M.; DE SOUZA NUNES, R.; CHAUD, M. V. Bilayer Mucoadhesive Buccal Film for Mucosal Ulcers Treatment: Development, Characterization, and Single Study Case. *Pharmaceutics*. v. 12, n. 7, p. 657, 2020.
- BODDUPALLI, B. M. et al. Mucoadhesive drug delivery system: An overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, v. 1, n. 4, p. 381–387, 2010.
- BUNNEY, P. E. et al. Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. *Physiology & Behavior*, v. 176, p. 139–148, jul. 2017.
- CHANDEL, V. et al. Current Advancements in Pectin: Extraction, Properties and Multifunctional Applications. *Foods*, v. 11, n. 17, p. 2683, 1 jan. 2022.
- CHATTERJEE, B. et al. Mucoadhesive Polymers and Their Mode of Action: A Recent Update. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, v. 7, n. 5, p. 195–203, 2017.
- CUI, F.; HE, C.; YIN, L.; QIAN, F.; HE, M.; TANG, C.; YIN, C. Nanoparticles incorporated in bilaminated films: a smart drug delivery system for oral formulations. *Biomacromolecules*. v. 8, n. 9, p. 2845–2850, 2007.
- DAS NEVES, J. et al. Mucoadhesive nanomedicines: characterization and modulation of mucoadhesion at the nanoscale. *Expert Opinion on Drug Delivery*, v. 8, n. 8, p. 1085–1104, 21 maio 2011.
- DAHL, D. K.; WHITESELL, A. N.; SHARMA-HUYNH, P.; MATURAVONGSADIT, P.; JANUSZIEWICZ, R.; FOX, R. J., et al. A mucoadhesive biodissolvable thin film for localized and rapid delivery of lidocaine for the treatment of vestibulodynia. *International journal of pharmaceutics*. v. 612, p. 121288, 2022.
- DE ANDRADE, E. D. *Terapêutica Medicamentosa em Odontologia*. São Paulo: Artes Médicas. 2014.
- DEBONE, H. S. et al. Chitosan/Copaiba oleoresin films for wound dressing application. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 555, p. 146–152, jan. 2019.



- DINTE, E. et al. In Vitro and In Vivo Characterisation of a Mucoadhesive Buccal Film Loaded with Doxycycline Hyclate for Topical Application in Periodontitis. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 2, p. 580–580, 8 fev. 2023.
- DONG, Q.; ZHENG, X.; ZHOU, M.; WU, F.; HONG, Y.; LIN, X.; SHEN, L. Engineering Size and Structure of Particles in Novel Modified-Release Delivery Systems. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences*. v. 22, n. 1, p. 150–170, 2019.
- DUGGAN, S. et al. Comparison of the mucoadhesive properties of thiolated polyacrylic acid to thiolated polyallylamine. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 498, n. 1-2, p. 245–253, fev. 2017.
- ELEFTHERIADIS, G. K.; MONOU, P. K.; BOUROPOULOS, N.; BOETKER, J.; RANTANEN, J.; JACOBSEN, J.; VIZIRIANAKIS, I. S.; FATOUROS, D. G. Fabrication of Mucoadhesive Buccal Films for Local Administration of Ketoprofen and Lidocaine Hydrochloride by Combining Fused Deposition Modeling and Inkjet Printing. *Journal of pharmaceutical sciences*. v. 109, n. 9, p. 2757–2766, 2020.
- GAWAS, S. M. et al. CURRENT APPROACHES IN BUCCAL DRUG DELIVERY SYSTEM. *Pharmaceutical and Biological Evaluations*, v. 3, n. 2, p. 165–177, 22 abr. 2016.
- GOLDSTEIN, P. J.; LIPMAN, M.; LUEBEHUSEN, J. A controlled clinical trial of two local agents in postepisiotomy pain and discomfort. *Southern medical journal*. v. 70, n. 7, p. 806–808, 1977.
- HE, M. et al. Recent advances of oral film as platform for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 604, p. 120759, 15 jul. 2021.
- 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.
- JACOB, S. et al. An Updated Overview of the Emerging Role of Patch and Film-Based Buccal Delivery Systems. *Pharmaceutics*, v. 13, n. 8, p. 1206, 5 ago. 2021.
- JADAV, M. et al. Advances in Xanthan Gum-Based Systems for the Delivery of Therapeutic Agents. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 2, p. 402, 1 fev. 2023.
- JIMÉNEZ-CASTELLANOS, M. R.; ZIAL, H.; RHODES, C. T. MUCOADHESIVE DRUG DELIVERY SYSTEMS. *DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY*. v. 19, n. 1 e 2, p. 143-194, 1993.
- JUNG, K. et al. Bioactive Synthetic Polymers. *Advanced Materials*, v. 34, n. 2, p. 2105063, 5 out. 2021.
- KHUTORYANSKIY, V. V. Advances in Mucoadhesion and Mucoadhesive Polymers. *Macromolecular Bioscience*, v. 11, n. 6, p. 748–764, 27 dez. 2010.
- KILICARSLAN, M.; ILHAN, M.; INAL, O.; ORHAN, K. Preparation and evaluation of clindamycin phosphate loaded chitosan/alginate polyelectrolyte complex film as mucoadhesive drug delivery system for periodontal therapy. *European journal of pharmaceutical sciences*. v. 123, p. 441–451, 2018.
- KIM, B.-Y. et al. Bioadhesive interaction and hypoglycemic effect of insulin-loaded lectin-microparticle conjugates in oral insulin delivery system. *Journal of Controlled Release*, v. 102, n. 3, p. 525–538, fev. 2005.



- KULKARNI, R.; FANSE, S.; BURGESS, D. J. Mucoadhesive drug delivery systems: a promising noninvasive approach to bioavailability enhancement. Part II: formulation considerations. *Expert opinion on drug delivery*. v. 20, n. 3, p. 413–434, 2023.
- KUMAR, A.; RAO, K. M.; HAN, S. S. Application of xanthan gum as polysaccharide in tissue engineering: A review. *Carbohydrate Polymers*, v. 180, p. 128–144, jan. 2018.
- LAFFLEUR, F. et al. Design, modification and in vitro evaluation of pectin's bucco-adhesiveness. *Therapeutic Delivery*, 1 jun. 2016.
- LAFFLEUR, F.; MESSIREK, A. Development of mucoadhesive thio-carboxymethyl cellulose for application in buccal delivery of drugs. *Therapeutic Delivery*, v. 7, n. 2, p. 63–71, fev. 2016.
- LARS JOERGENSEN et al. New insights into the mucoadhesion of pectins by AFM roughness parameters in combination with SPR. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 411, n. 1-2, p. 162–168, 1 jun. 2011.
- LAU, E. T. L. et al. Dosage form modification and oral drug delivery in older people. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 135, p. 75–84, out. 2018.
- LEE, K. Y.; MOONEY, D. J. Alginate: Properties and biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, v. 37, n. 1, p. 106–126, jan. 2012.
- MANTAS, A.; PETIT, M.-A.; MIHRANYAN, A. Directly Compressed Tablets of Free Acid Ibuprofen with Nanocellulose Featuring Enhanced Dissolution: A Side-by-Side Comparison with Commercial Oral Dosage Forms. *Pharmaceutics*, v. 12, n. 1, p. 71, 17 jan. 2020.
- MARTINS J. P.; SANTOS, H. A. *Nanotechnology for Oral Drug Delivery*. [s.l.] Academic Press, 2020.
- MEDICAL SUBJECT HEADINGS (MESH). Biological Availability. National Library of Medicine (NIH). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=bioavailability>. Acesso em: 03 sep 2023.
- MEDICAL SUBJECT HEADINGS (MESH). Elasticity. National Library of Medicine (NIH). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68004548>. Acesso em: 03 sep 2023.
- MEDICAL SUBJECT HEADINGS (MESH). Permeability. National Library of Medicine (NIH). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68010539>. Acesso em: 03 sep 2023.
- MENCHICCHI, B. et al. Biophysical Analysis of the Molecular Interactions between Polysaccharides and Mucin. *Biomacromolecules*, v. 16, n. 3, p. 924–935, 18 fev. 2015.
- MOHAMMED, M. et al. An Overview of Chitosan Nanoparticles and Its Application in Non-Parenteral Drug Delivery. *Pharmaceutics*, v. 9, n. 4, p. 53, 20 nov. 2017.
- MONTENEGRO-NICOLINI, M.; MORALES, J. O. Overview and Future Potential of Buccal Mucoadhesive Films as Drug Delivery Systems for Biologics. *AAPS PharmSciTech*, v. 18, n. 1, p. 3–14, 15 abr. 2016.
- MUPPALANENI, S.; MASTROPIETRO, D.; OMIDIAN, H. MUCOADHESIVE DRUG DELIVERY SYSTEMS. In: *Engineering Polymer Systems for Improved Drug Delivery*. [s.l.] John Wiley & Sons, Inc, 2013. p. 319–342.



- NETSOMBOON, K.; BERNKOP-SCHNÜRCH, A. Mucoadhesive vs. mucopenetrating particulate drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 98, p. 76–89, jan. 2016.
- PANDEY, P.; SAINI, M.; NEETA. Mucoadhesive drug delivery system: an overview. *PHARMACEUTICAL AND BIOLOGICAL EVALUATIONS*. v. 4, n. 4, p. 183-187, 2017
- PATIL, S. B.; SAWANT, K. K. Development, optimization and *in vitro* evaluation of alginate mucoadhesive microspheres of carvedilol for nasal delivery. *Journal of Microencapsulation*, v. 26, n. 5, p. 432–443, 17 jul. 2009.
- PAWAR, S. N.; EDGAR, K. J. Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications. *Biomaterials*, v. 33, n. 11, p. 3279–3305, abr. 2012.
- PERGOLIZZI, J. V.; JR, RAFFA, R. B.; FLEISCHER, C.; ZAMPOGNA, G.; TAYLOR JR, R. Management of moderate to severe chronic low back pain with buprenorphine buccal film using novel bioerodible mucoadhesive technology. *Journal of pain research*. v. 9, p. 909–916, 2016.
- POTAŚ, J. et al. Multilayer Films Based on Chitosan/Pectin Polyelectrolyte Complexes as Novel Platforms for Buccal Administration of Clotrimazole. *Pharmaceutics*, v. 13, n. 10, p. 1588, 1 out. 2021.
- PUBCHEM. Chitosan. Disponível em:
<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chitosan#section=2DStructure&fullscreen=true>>.
Acesso em: 14 set. 2023.
- PUBCHEM. Carboxymethyl cellulose. Disponível em:
<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-carboxymethyl-cellulose#section=3D-Conformer>>.
- SCHAR, M. S. et al. Disordered swallowing associated with prolonged oral endotracheal intubation in critical illness. *Intensive Care Medicine*, v. 46, n. 1, p. 140–142, 11 nov. 2019.
- SHAIKH, R.; SINGH, T. R. R.; GARLAND, M. J.; WOOLFSON, A. D.; DONNELLY, R. F. Mucoadhesive drug delivery systems. *J Pharm Bioall Sci*. v. 1, p. 89-100, 2011.
- SHARIATINIA, Z. Carboxymethyl chitosan: Properties and biomedical applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 120, p. 1406–1419, dez. 2018.
- SHINKAR, D. M.; DHAKE, A. S.; SETTY, C. M. Drug Delivery from the Oral Cavity: A Focus on Mucoadhesive Buccal Drug Delivery Systems. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, v. 66, n. 5, p. 466–500, 1 set. 2012.
- SHIPP, L. et al. Buccal films: A review of therapeutic opportunities, formulations & relevant evaluation approaches. *Journal of Controlled Release*, v. 352, p. 1071–1092, dez. 2022.
- SILVA, B. M. et al. Mucoadhesive oral films: The potential for unmet needs. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 494, n. 1, p. 537–551, 15 out. 2015.
- SMART, J. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 57, n. 11, p. 1556–1568, 3 nov. 2005.
- SONGSURANG, K.; SIRALEARTMUKUL, K.; MUANGSIN, N. Mucoadhesive drug carrier based on functional-modified cellulose as poorly water-soluble drug delivery system. *Journal of Microencapsulation*, v. 32, n. 5, p. 450–459, 8 jun. 2015.



SUNASEE, R.; HEMRAZ, U. D.; CKLESS, K. Cellulose nanocrystals: a versatile nanoplatform for emerging biomedical applications. *Expert Opinion on Drug Delivery*, v. 13, n. 9, p. 1243–1256, 9 maio 2016.

TANGSUKSAN, P.; CHUERDUANGPHUI, J.; TAKAHASHI YUPANQUI, C.; SRICHANA, T.; HITAKOMATE, E.; PIENTONG, C.; EKALAKSANANAN, T.; NITTAYANANTA, W. Mucoadhesive film containing α -mangostin shows potential role in oral cancer treatment. *BMC oral health*. v. 21, n. 1, p. 512, 2021.

TEODORESCU, M.; BERCEA, M.; MORARIU, S. Biomaterials of PVA and PVP in medical and pharmaceutical applications: Perspectives and challenges. *Biotechnology Advances*, v. 37, n. 1, p. 109–131, jan. 2019.

TERNIK, R. et al. Assessment of swallowability and palatability of oral dosage forms in children: Report from an M-CERSI pediatric formulation workshop. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 536, n. 2, p. 570–581, fev. 2018.

UMAY, E. et al. Swallowing in Parkinson's disease: How is it affected? *Clinical Neurology and Neurosurgery*, v. 177, p. 37–41, fev. 2019.