

ANÁLISE DA QUALIDADE E ESTABILIDADE DE FILMES ORODISPERSÍVEIS CONTENDO CAPSAICINA COMO PRINCÍPIO ATIVO

Palavras-Chave: Disfunções orais, capsaicina, filmes orodispersíveis.

Autores(as):

Caroline Abe dos Santos, IQ - USP
Louise de Paula Souza, FCM - Unicamp
Prof^a. Dr^a. Priscila Gava Mazzola, FCF - Unicamp

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS:

A deglutição é uma atividade neuromuscular e uma ação motora automática que permite o transporte do bolo alimentar do interior da boca até o esôfago, processo este que é auxiliado pela secreção de fluido salivar^{[1][2]}. Alterações em quaisquer um dos componentes necessários para a deglutição pode comprometer o transporte alimentar e, ainda, levar à quadros clínicos como disfagia e xerostomia^{[3][4]}. A disfagia caracteriza-se pela dificuldade no transporte alimentar até o estômago, sendo comum em idosos e, além disso, doenças sistêmicas e neurodegenerativas também podem induzir a disfagia nos pacientes^{[5][6]}. A xerostomia, por sua vez, é caracterizada pela sensação de boca seca, tendo como causas principais doenças autoimunes, infecções por herpes vírus, câncer, polifarmácia e, também, causas não salivares como alterações cognitivas ou neurológicas^[7]. Os filmes orodispersíveis (ODF's, Orodispersible films) são formas farmacêuticas sólidas formadas por matriz polimérica hidrossolúvel na qual o fármaco é incorporado. O seu desenvolvimento visa a produção de um filme fino, uniforme, flexível e ao mesmo tempo resistente às forças mecânicas. A formulação de ODF's possui como componentes: o princípio ativo, o polímero hidrofílico, plastificante e edulcorantes e flavorizantes. Os filmes possuem como principal característica a desintegração rápida quando colocados na cavidade bucal devido à hidratação com a saliva, sem a necessidade de ingestão de água para a administração^{[8][9][10]}. Nesse sentido, fica evidente que o desenvolvimento de formulações orais dispersíveis apresentam-se como boas opções para populações com dificuldade de deglutição e xerostomia. Uma aplicação promissora dos filmes orodispersíveis é o uso da capsaicina, um alcalóide que é extraído da pimenta malagueta, composto este responsável por sua pungência característica.

Apresenta propriedades analgésicas, antiinflamatórias e antioxidantes, e ação anticancerígena pois atua em vias de sinalização^{[11][12]}. Recentemente, evidências crescentes indicam sua atuação como estimulante de salivação, uma vez que atua na modulação da via paracelular nas glândulas^{[13][14]}. Diante desse cenário, o desenvolvimento de uma formulação alternativa para o tratamento paliativo de disfunções orais demonstra-se de grande interesse não apenas acadêmico no que se refere à investigação de formulações filmogênicas, mas também de importância clínica de tal abordagem terapêutica. Assim, o objetivo do presente projeto é desenvolver filmes orodispersíveis contendo extrato de pimenta malagueta, avaliando a qualidade e estabilidade físico-química das mesmas.

2. METODOLOGIA:

2.1 Desenvolvimento dos filmes - método *solvent casting*

Os filmes foram desenvolvidos através do método *Solvent Casting*. Para tanto, o polímero sintético HPMC (hidroxipropilmetilcelulose) foi utilizado como formador da matriz polimérica. Na técnica, o polímero foi dissolvido em água pura e, em seguida, os demais excipientes foram adicionados (glicerina, e etanol como co-solventes) e homogeneizados, formando uma solução viscosa para, por fim, adicionar o princípio ativo (o extrato de capsaicina). A solução viscosa final foi então

despejada em uma placa de petri e passou pelo processo de secagem por 21 horas, em estufa, a 40°C^[15].

2.2 Caracterização dos filmes

Os filmes preparados nas placas de petri foram cortados em amostras de dimensões 2x2 centímetros para a realização de todos os testes, com o auxílio de um bisturi. Todos os testes foram realizados em réplicas técnicas (triplicatas).

2.2.1 Características físicas

Inicialmente, foi feita uma verificação do aspecto e características visuais do filme, que deveria estar homogêneo e apresentar boa manuseabilidade (sem risco de ruptura)^[16]. O peso médio foi definido a partir da amostragem de 6 unidades 2x2 do lote, com o auxílio de uma balança analítica, sendo os resultados expressos em média \pm desvio padrão. O pH foi medido em triplicata, onde cada amostra foi dispersa em 20 mL de água Mili Q e o pH medido com pHmetro digital^[17].

Além disso, o tempo de desintegração *in vitro* consistiu na adição de uma gota de tampão fosfato (pH 7) a 37°C sobre a amostra de filme, que foi colocada no topo de um tubo de ensaio. O tempo de desintegração foi determinado como o tempo para dissolver a matriz do filme, isto é, quando a primeira gota o atravessá-lo. De acordo com a Farmacopéia Européia (Ph. Eu.), o tempo de desintegração de um filme orodispersível não deve ultrapassar 3 minutos^{[17][18]}. Por fim, a propriedade mecânica de resistência à tração foi analisada através do uso do equipamento texturômetro Stable Micro Systems TA.XT plus (Reino Unido), conforme normas da American Society for Testing and Material^[19].

2.2.2 Características químicas

O teor, isto é, a quantidade de capsaicina presente nos filmes preparados, foi verificada seguindo protocolos estabelecidos por Pramod et al. (2013)^[20] e Yugatama et al. (2021)^[21], onde as amostras dos filmes foram diluídas em etanol 70% e a absorvância de tais soluções serão medidas em 280 nm (absorvância da capsaicina). A concentração foi calculada a partir da construção de uma curva padrão utilizando capsaicina padrão.

2.3 Análise da Estabilidade

Os filmes orodispersíveis foram mantidos em câmara de estabilidade acelerada em condições de 40°C e 75% de umidade relativa e, em determinados períodos, os filmes foram retirados e analisados com relação aos parâmetros estabelecidos no tópico 3.3, e foram analisados nos períodos de 7, 15, 30, 60 e 90 dias^{[22][23]}.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A primeira avaliação após a obtenção dos filmes é feita através das características e aspectos visuais. Os filmes apresentaram-se translúcidos e homogêneos em toda a sua extensão, apresentando adesividade em ambos os lados e não rasgou ao toque. O filme contendo extrato (figura 1-b) apresentou leve coloração laranja.

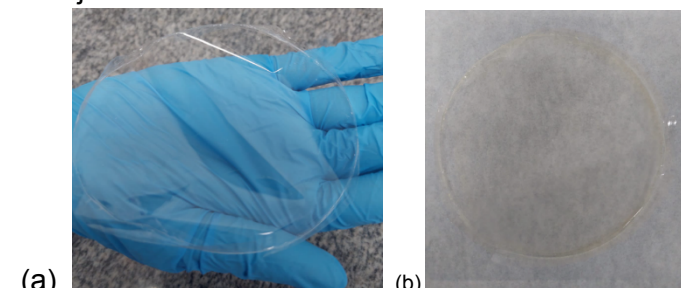


Figura 1: (a) Formulação branca e (b) formulação contendo o extrato

O peso dos filmes foi determinado através de pesagem em balança analítica em sextuplicatas de amostras 2x2 cm e a análise estatística foi feita a partir de três lotes. As variações observadas nos resultados da tabela 1 podem decorrer de erros do operador ao efetuar o corte das amostras em

dimensões 2x2 cm. A medição do pH foi realizada em dois momentos: O primeiro o pH da solução filmogênica antes do plaqueamento e o segundo o pH de três amostras de cada lote, diluídas em 20 mL de água Milli Q ultrapura. A formulação em filme tem sua ação quando colocada na cavidade bucal e, por isso, é de extrema importância verificar o pH dos filmes, para que este esteja em torno de 7 (pH bucal). A segunda medição é feita após o período de secagem na estufa e formação do filme e, para ambas as formulações, é possível observar na tabela 1 um decréscimo no pH dos filmes. Isso ocorre pois, após a secagem, a porcentagem de água presente no filme diminui e, conseqüentemente, o pH também diminui. É importante ressaltar que, a posteriori, o pH das formulações deve ser ajustado para se aproximar de 7 para segurança dos pacientes que utilizarem o medicamento proposto. O tempo de desintegração é um dos principais parâmetros para avaliar a qualidade do filme orodispersível desenvolvido. Apenas o pH da primeira medição apresentou diferença significativa entre os dados.

O tempo de desintegração dos filmes corresponde ao tempo necessário para que a gota de tampão fosfato atravesse-o. Utilizou-se tampão fosfato pH 7 a uma temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$ a fim de simular as condições bucais. Segundo a literatura^{[25][25][26]}, um bom período de desintegração deve ser de, no máximo, 180 segundos.

Tabela 1 – Resultados obtidos de caracterização dos aspectos físicos da formulação placebo e contendo o extrato.

Parâmetro	Formulação placebo	Formulação com extrato
Peso (mg)	$12,083 \pm 1,888^a$	$12,66 \pm 2,25^a$
pH (primeira medição)	$5,883 \pm 0,086^a$	$5,07 \pm 0,064^b$
pH (segunda medição)	$5,477 \pm 0,125^a$	$5,433 \pm 0,083^a$
Tempo de desintegração (s)	$49,13 \pm 15,40^a$	$58,06 \pm 12,68^a$

Os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão (n=6). As letras diferentes na mesma linha indicam diferenças significativas entre as amostras de acordo com ANOVA unidirecional ($P < 0,05$) e Teste de Tukey

O desenvolvimento de um filme orodispersível fino, porém com boa manuseabilidade, isto é, sem o risco de ruptura, é essencial para esta forma farmacêutica. As propriedades mecânicas foram analisadas com o texturômetro da marca Stable Micro Systems TA.XT plus. A força de ruptura do filme verifica a tensão mecânica necessária para atravessar o filme, isto é, a resistência à tração expressa a capacidade do material suportar uma máxima tensão.

Tabela 2 – Propriedades mecânicas da formulação placebo e contendo o extrato.

Parâmetro	Formulação placebo	Formulação com extrato
Força de ruptura (g)	$1318,802 \pm 338,802^a$	$1142,78 \pm 363,29^a$
Força de extensão (g)	$1391,91 \pm 532,83^a$	$1797,1 \pm 784,46^a$

Os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão (n=6). As letras diferentes na mesma linha indicam diferenças significativas entre as amostras de acordo com ANOVA unidirecional ($P < 0,05$) e Teste de Tukey

A extensibilidade refere-se ao alongamento na ruptura, que deve ser baixo a fim de evitar possíveis deformações nos filmes no processo de seu desenvolvimento e fabricação^[27]. Foi estabelecida uma distância inicial de 5 mm e uma velocidade de 0,1 mm/s para verificar o rompimento vertical dos filmes.

Estabeleceu-se um valor teórico de 0,05 mg de capsaicina para cada uma das amostras 2x2 centímetros. O teor experimental foi obtido através de sextuplicatas de cada lote independente, apresentando teor médio de $0,0512 \pm 0,00329$ mg de capsaicina, estando dentro da faixa de confiança estabelecida de 95% - 105%.

Para todos os períodos analisados no ensaio de estabilidade acelerada (0, 7, 15, 30, 60 e 90 dias), os filmes não apresentaram variação nas características visuais, mesmo sob condições de alta umidade e temperatura da câmara de estabilidade. As análises estatísticas a seguir foram realizadas através do Software GraphPad Prism 8, onde os valores numéricos obtidos foram expressos em

média±desvio padrão. Todos os ensaios foram feitos em réplicas técnicas (triplicatas ou sextuplicatas). Logo abaixo dos títulos dos gráficos, verifica-se o valor médio estabelecido e os limites estabelecidos para cada parâmetro.

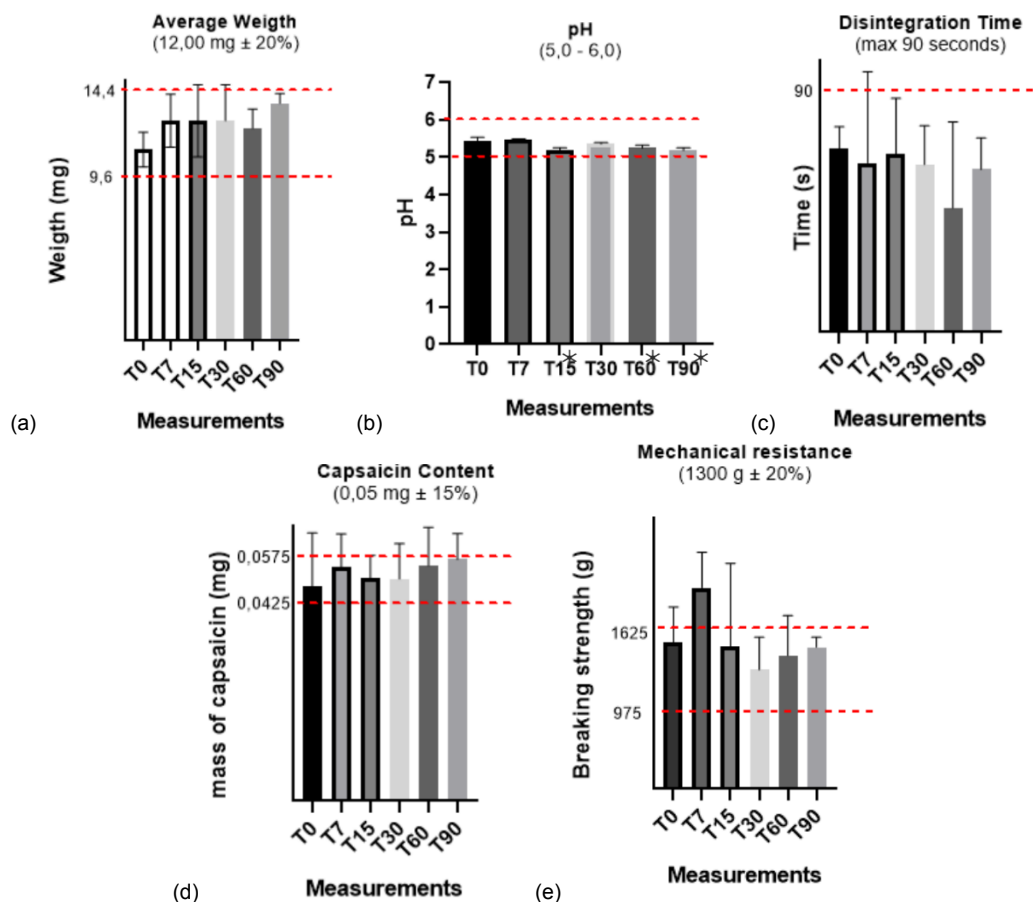


Figura 2: (a) Peso médio; (b) pH médio; (c) Tempo de desintegração; (d) Dose de capsaicina; (e) Resistência mecânica.

Obteve-se um peso médio dos filmes de 12 miligramas e, nesse sentido, estabeleceu-se limites superiores e inferiores de variação de 20%. Verifica-se na figura 2(a) que todas as análises ficaram dentro dos limites estabelecidos, e não apresentaram diferença estatística significativa ($p>0.05$). O pH foi determinado em triplicata para cada um dos dias analisados na estabilidade. A partir da figura 2(b), verifica-se que os dias 15, 60 e 90 apresentaram diferença estatística em relação aos demais ($p<0.05$). Verifica-se que os tempos de desintegração obtidos não ultrapassaram o limite pré-estabelecido de 90 segundos. Para o teor, todos os valores obtidos apresentaram-se dentro da faixa de confiança estabelecida de 85% - 115% (isto é, desvio padrão de 15%). Verifica-se ainda que a força (em gramas) para realizar o furo não apresentou diferença estatística significativa.

CONCLUSÕES:

A caracterização de filmes orodispersíveis ainda não estão listadas em farmacopeias, entretanto, a caracterização geral de sua formulação pode ser realizada através de testes laboratoriais supracitados^[12]. A formulação apresentou resultados satisfatórios no que se refere às propriedades físico-químicas e possui características adequadas para a forma farmacêutica proposta. Assim, a formulação mostra-se promissora para futuros testes de estabilidade de longa duração e microbiológicos.

Tendo em vista os resultados obtidos para o estudo de estabilidade, verifica-se que o peso, o tempo de desintegração, a resistência mecânica, o teor e a uniformidade de dose de capsaicina nos filmes orodispersíveis apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos, isto é, apresentaram pouca variação entre as análises e, além disso, não apresentaram diferença estatística, indicando resultados

promissores para a formulação desenvolvida. Entretanto, o valor de pH obtido para todas as medições apresentou-se em torno de 5. O pH bucal deve estar entre 6,8 e 7,2^[28] e, portanto, a formulação deve apresentar um pH nesta faixa, a fim de evitar possíveis irritações bucais causadas pelo medicamento, mesmo que este possua rápida desintegração.

BIBLIOGRAFIA

- [1] MARCHESAN, Irene Queiroz. DEGLUTIÇÃO – DIAGNÓSTICO E POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS. Setembro, 2005. CEFAC Health and Education.
- [2] Proctor GB. The physiology of salivary secretion. *Periodontol* 2000. 2016 Feb;70(1):11-25. doi: 10.1111/prd.12116. PMID: 26662479.
- [3] CORRÊA TANURE,, Carla Maria; PINHEIRO BARBOZA, Janaina; PAIXÃO AMARAL, Joanna; RODRIGUES MOTTA, Andréa. A DEGLUTIÇÃO NO PROCESSO NORMAL DE ENVELHECIMENTO. *Revista CEFAC*, vol. 7, núm. 2, abril-junio, 2005, pp. 171-177 Instituto Cefac.
- [4] LOGRIPPO S, RICCI G, SESTILIM, CESPI M, FERRARA L, PALMIERI GF, GANZETTI R, BONACUCINA G, BLASI P. Oral drug therapy in elderly with dysphagia: between a rock and a hard place! *Clin Interv Aging*. 2017 Jan 31;12:241-251. doi: 10.2147/CIA.S121905. PMID: 28203065; PMCID: PMC5293185.
- [5] LUCHESEI, Karen Fontes; CAMPOS, Bruna Magnani; MITUUTI, Claudia Tiemo. Identificação das alterações de deglutição: percepção de pacientes com doenças neurodegenerativas. *Luchesi et al. CoDAS* 2018;30(6):e20180027 DOI: 10.1590/2317-1782/20182018027
- [6] ASLAM M, VAEZI MF. Dysphagia in the elderly. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2013 Dec;9(12):784-95. PMID: 24772045; PMCID: PMC3999993.
- [7] SURA L, MADHAVAN A, CARNABY G, CRARY MA. Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations. *Clin Interv Aging*. 2012;7:287-98. doi: 10.2147/CIA.S23404. Epub 2012 Jul 30. PMID: 22956864; PMCID: PMC3426263.
- [8] NAPONAS JJ, BRENNAN MT, FOX PC. Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth). *Odontology*. 2009 Jul;97(2):76-83. doi: 10.1007/s10266-008-0099-7. Epub 2009 Jul 29. PMID: 19639449.
- [9] GUGGENHEIMER J, MOORE PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc*. 2003 Jan;134(1):61-9; quiz 118-9. doi: 10.14219/jada.archive.2003.0018. PMID: 12555958.
- [10] HOFMANN E. M., BREITENBACH, A., & BREITKREUTZ, J. (2011). Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8(3), 299–316. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.553217>
- [11] SILVA, Larissa Kaori Tanaka da; ARAÚJO, Gabriel Lima Barros de; Filmes orais para entrega de fármacos: histórico, avanços tecnológicos e perspectivas. FCF- USP, 2022.
- [12] GIUBEL, Scheron Rathke; Filmes Orodispersíveis: Uma Nova Abordagem Terapêutica para Pacientes com Necessidades Especiais de Deglutição. Dezembro, 2018.
- [13] TESCAROLLO, Lara Lúcia. Et al. Caracterização de filmes orodispersíveis formulados com flavorizantes naturais. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. Ano 04, Ed. 10, Vol. 06, pp. 05-17. Outubro de 2019. ISSN: 2448-0959.
- [14] REYES-ESCOGIDO, Maria de Lourdes; GONZALES-MONDRAGON, Edith G.; VAZQUEZ-TZOMPANTZI, Erika. Chemical and Pharmacological Aspects of Capsaicin. *Molecules* 2011, 16, 1253-1270; doi:10.3390/molecules16021253
- [15] SHIN YH, KIM JM, PARK K. The Effect of Capsaicin on Salivary Gland Dysfunction. *Molecules*. 2016 Jun 25;21(7):835. doi: 10.3390/molecules21070835. PMID: 27347918; PMCID: PMC6274068.
- [16] WANG, Fengzhang; XUE, Yong; FU, Lin; WANG, Yongtao; HE, Minxia; ZHAO, Liang; LIAO, Xiaojun. Extraction, purification, bioactivity and pharmacological effects of capsaicin: a review. *Critical Reviews In Food Science And Nutrition*, [S.L.], v. 62, n. 19, p. 5322-5348, 16 fev. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2021.1884840>.
- [17] SANTANA, Júlio Tavares de; CALADO, Marcia Alessandra da Silva; LUZ, Andreza Lorena Cristóvão da; SUDARIO, Fabiana Duarte; SIQUEIRA, Lidiany da Paixão. Desenvolvimento de filme orodispersível à base de Curcuma longa L. (Açafrão) para o tratamento alternativo de estomatites (aftas). *Braz. J. of Develop.*, Curitiba, v. 6, n. 11, p. 90657-90672, nov. 2020. ISSN 2525-8761.
- [18] POLONINI HC, FERREIRA AO, RAPOSO NRB, DA SOLVA PJLC, BRANDÃO MAF. Compatibility Assessment of Novel Orodispersible Film Vehicle for Personalized Medicine with Selected Active Pharmaceutical Ingredients. *J Pers Med*. 2023 Oct 31;13(11):1565. doi: 10.3390/jpm13111565. PMID: 38003880; PMCID: PMC10672364.
- [19] Göbel A, Breitkreutz J. Concept of Orodispersible or Mucoadhesive "Tandem Films" and Their Pharmaceutical Realization. *Pharmaceutics*. 2022 Jan 22;14(2):264. doi: 10.3390/pharmaceutics14020264. PMID: 35213997; PMCID: PMC8880444.
- [20] Xiaoxue Hu, Charfedinne Ayed, Jianshe Chen, Ian Fisk, Ni Yang. The role of capsaicin stimulation on the physicochemical properties of saliva and aroma release in model aqueous and oil systems, *Food Chemistry*, Volume 386, 2022, 132824, ISSN 0308-8146
- [21] Yang N, Yang Q, Chen J, Fisk I. Impact of capsaicin on aroma release and perception from flavoured solutions. *Lebensm Wiss Technol*. 2021 Mar;138:110613. doi: 10.1016/j.lwt.2020.110613. PMID: 33658727; PMCID: PMC7829613.
- [22] Hui Chen, Zhi Hua Shan, Meng Wai Woo, Xiao Dong Chen, Preparation and characteristic of gelatine/oxidized corn starch and gelatin/corn starch blend microspheres, *International Journal of Biological Macromolecules*, Volume 94, Part A, 2017, Pages 326-334, ISSN 0141-8130,
- [23] Vitor Augusto dos Santos Garcia, Josiane Gonçalves Borges, Vinicius Borges Vieira Maciel, Monica Roberta Mazalli, Judite das Graças Lapa-Guimaraes, Fernanda Maria Vanin, Rosemary Aparecida de Carvalho, Gelatin/starch orally disintegrating films as a promising system for vitamin C delivery, *Food Hydrocolloids*, Volume 79, 2018, Pages 127-135, ISSN 0268-005X
- [24] SILVA, Larissa Kaori Tanaka da; ARAÚJO, Gabriel Lima Barros de; Filmes orais para entrega de fármacos: histórico, avanços tecnológicos e perspectivas. FCF- USP, 2022.
- [25] GIUBEL, Scheron Rathke; Filmes Orodispersíveis: Uma Nova Abordagem Terapêutica para Pacientes com Necessidades Especiais de Deglutição. Dezembro, 2018.
- [26] TESCAROLLO, Lara Lúcia. Et al. Caracterização de filmes orodispersíveis formulados com flavorizantes naturais. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. Ano 04, Ed. 10, Vol. 06, pp. 05-17. Outubro de 2019. ISSN: 2448-0959.
- [27] Göbel A, Breitkreutz J. Concept of Orodispersible or Mucoadhesive "Tandem Films" and Their Pharmaceutical Realization. *Pharmaceutics*. 2022 Jan 22;14(2):264. doi: 10.3390/pharmaceutics14020264. PMID: 35213997; PMCID: PMC8880444
- [28] FRANÇA, Aline Augusta Luiz; ROQUE, Débora Cristine; BERNARDES, Vitor César Castro; MELO, Hugo Christiano Soares. A IMPORTÂNCIA DA SALIVA PARA A MANUTENÇÃO DA SAÚDE BUCAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA. *Scientia Generalis* 2675-2999, v. 2, Suppl. 1, p.34-34. 2021 Anais do IV Fórum de Iniciação Científica.