

FF
FACULDADE DE
FARMÁCIA



UFG
UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

ANNA KAROLYNA NERY PIMENTA

INGHRID FERREIRA DALL'ARA

**ADMINISTRAÇÃO BUCAL DE BIOMOLÉCULAS TERAPÊUTICAS: Descrição dos
desafios e das estratégias tecnológicas descritas na literatura**

Goiânia/GO

2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Inghrid Ferreira Dall'Ara e Anna Karolyna Nery Pimenta

Título do trabalho: Administração bucal de biomoléculas terapêuticas: descrição dos desafios e das estratégias tecnológicas descritas na literatura

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [X] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 31/01/2024, às 09:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Anna Karolyna Nery Pimenta, Discente**, em 31/01/2024, às 10:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Inghrid Ferreira Dall'Ara, Discente**, em 31/01/2024, às 10:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4349510** e o código CRC **CC96DBF4**.

FF
FACULDADE DE
FARMÁCIA



UFG
UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS

ANNA KAROLYNA NERY PIMENTA
INGHRID FERREIRA DALL'ARA

**ADMINISTRAÇÃO BUCAL DE BIOMOLÉCULAS TERAPÊUTICAS: Descrição
dos desafios e das estratégias tecnológicas descritas na literatura**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Professor Dr. Luís Antônio Dantas Silva.

Goiânia/GO
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Pimenta, Anna Karolyna Nery
ADMINISTRAÇÃO BUCAL DE BIOMOLÉCULAS TERAPÊUTICAS:
Descrição dos desafios e das estratégias tecnológicas descritas na
literatura [manuscrito] / Anna Karolyna Nery Pimenta, Inghrid
Ferreira Dall'Ara. - 2024.
XL, 40 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade
Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia,
2024.

Bibliografia.

Inclui abreviaturas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Mucosa bucal. 2. Sistemas mucoadesivos. 3. Nanotecnologia.
4. Microagulhas. I. Dall'Ara, Inghrid Ferreira . II. Silva, Luís Antônio
Dantas, orient. III. Título.

CDU 615.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos vinte e dois dias do mês de janeiro do ano de 2024 iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Administração bucal de biomoléculas terapêuticas: descrição dos desafios e das estratégias tecnológicas descritas na literatura.”, de autoria de Inghrid Ferreira Dall'Ara e Anna Karolyna Nery Pimenta, do curso de Farmácia, da Faculdade de Farmácia da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva - orientador FF/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Esp. Renata Luiza Ferreira - FF/UFG e Ms. Jader Pires - FF/UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 9,0 , tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Luís Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 22/01/2024, às 11:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Renata Luiza Ferreira, Técnico de Laboratório**, em 22/01/2024, às 11:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jader Pires, Discente**, em 22/01/2024, às 15:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4321959** e o código CRC **F5D19B9A**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida. Sem um coração que pulsa, oxigênio para respirar, saúde e sabedoria, nada disso aconteceria.

Aos meus pais, pelo apoio, por terem acreditado em mim, e me impulsionado a nunca desistir dos meus sonhos. Vocês são joias únicas e foram fundamentais para me tornar a pessoa que sou hoje.

A minha irmã, muito obrigada pela parceria e incentivo.

Agradeço a todos os meus familiares e amigos por todo apoio e força que sempre me transmitiram.

Ao professor Dr. Luís Antônio, pela orientação, paciência e disponibilidade para tornar esse trabalho o melhor possível.

Agradeço também a todos aqueles que de certa forma contribuíram para a minha formação profissional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me guiado, consolado e fortalecido ao longo de toda minha trajetória acadêmica.

Aos meus pais Vanessa Ferreira e Murilo Dall'Ara por sempre me apoiarem nos estudos e proporcionarem tudo o que eu precisava para conquistar meus objetivos.

A tia Vanice por sempre estar ao meu lado incentivando-me a seguir meus sonhos e alcançar meus objetivos.

Aos meus familiares por serem inspirações e apoio em diversos momentos de dificuldades.

Aos meus amigos, amigas e namorado que sempre me encorajaram a continuar, mesmo quando eu duvidava de mim mesma.

Ao orientador, o professor Dr. Luís Antônio pelo seu valioso apoio e orientação durante a elaboração do trabalho. Sua experiência, dedicação e paciência foram fundamentais, além do incentivo constante ao longo do curso.

Agradeço a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a minha formação pessoal e profissional.

RESUMO

A entrega bucal de biomoléculas terapêuticas é uma via de administração atraente que tem sido bastante estudada nos últimos anos. Esta via contorna o metabolismo hepático e intestinal de primeira passagem e pode ser usada para administrar fármacos tanto de forma local como sistêmica, além de possuir um pH mais brando, quando comparado com o estomacal, e apresenta poucas enzimas proteolíticas. No entanto, por mais que seja uma via de administração que apresente inúmeras vantagens, existem obstáculos como a área limitada de absorção e propriedades de barreira que a mucosa apresenta. Para superar esses obstáculos, estratégias têm sido desenvolvidas com abordagens promissoras, como a utilização de nanopartículas em filmes bucais, géis e pastilhas, assim como o uso de vacinas por meio de microagulhas que garantem uma melhora da biodisponibilidade dos biofármacos/antígenos administrados pela via bucal. No geral, o objetivo desta revisão foi discutir os avanços recentes sobre as abordagens nanotecnológicas desenvolvidas até o momento atual para melhorar a administração bucal de biomoléculas terapêuticas.

Palavras-chaves: Mucosa bucal; sistemas mucoadesivos; nanotecnologia; microagulhas

ABSTRACT

Buccal delivery of therapeutic biomolecules is an attractive route of administration that has been extensively studied in recent years. This route bypasses first-pass hepatic and intestinal metabolism and can be used for drugs both locally and systemically, in addition to having a milder pH, when compared to the stomach, and has few proteolytic enzymes. However, although it is a route of administration that has numerous advantages, there are obstacles such as the limited absorption area and barrier properties that the mucosa presents. To overcome these obstacles, strategies were planned with promising approaches, such as the use of nanoparticles in oral films, gels and tablets, as well as the use of vaccines using microneedles that guarantee an improvement in the bioavailability of biopharmaceuticals/antigens administered via the oral route. Overall, the aim of this review was discussing recent advances on nanotechnological approaches developed to date to improve buccal delivery of therapeutic biomolecules.

Keywords: Buccal mucosa; mucoadhesive systems; nanotechnology; Microneedling

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estruturas da cavidade bucal.	13
Figura 2 - Imagem com representação histológica da mucosa oral	14
Figura 3 - Vias de transporte dos biofármacos na mucosa bucal	20
Figura 4 - Representação das nanoesferas e nanocápsulas.....	22
Figura 5 - Esquema ilustrativo representando as etapas da mucoadesão.	28
Figura 6 - Teoria da interpenetração	29
Figura 7 - Teoria da desidratação.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características da cavidade oral envolvida na administração bucal de ativos farmacêuticos.	16
Tabela 2 - Classificação conforme o tipo de intensificador de permeação	26
Tabela 3 - Polímeros mucoadesivos empregados na administração oral-	31

LISTA DE ABREVIações

DC - Células Dendríticas

NLC - Carreadores lipídicos nanoestruturados

MCG - Grânulos de revestimento da membrana

SLN - Nanopartículas lipídicas solidas

TGI - Trato Gastro Intestinal

WTR - Anel tonsilar de Waldeyer

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. METODOLOGIA.....	12
3. REFERENCIAL TEÓRICO	13
3.1.CAVIDADE BUCAL.....	13
3.1.1. Saliva e pH.....	14
3.1.2. Muco.....	15
3.1.3. Enzimas	15
3.2. PERMEABILIDADE DO EPITÉLIO DA CAVIDADE BUCAL	17
3.2.1. Coeficiente de permeabilidade.....	18
3.2.2 Peso molecular.....	18
3.2.3 Solubilidade lipídica.....	19
3.2.4 Grau de ionização (pKa)	19
3.3. MECANISMOS DE ABSORÇÃO DE FÁRMACOS ATRAVÉS DA MUCOSA BUCAL	19
3.3.1 Via Paracelular	20
3.3.2 Via Transcelular	20
3.4 ESTRATÉGIAS PARA SUPERAR BARREIRAS FÍSICAS E IMUNOLÓGICAS.....	21
3.4.1 Nanopartículas	21
3.4.1.1. Nanopartículas poliméricas	22
3.4.1.2. Nanopartículas à base de lipídios.....	23
3.5. INTENSIFICADORES DE PERMEAÇÃO E INIBIDORES DE PROTEASE EM FORMULAÇÕES DE NANOPARTÍCULAS	25
3.6 SISTEMAS MUCOADESIVOS	27
3.7 FILMES BUCAIS.....	30
3.7.1 Polímeros mucoadesivos	30
3.8 MICROAGULHAS	31
3.8.1 A mucosa oral como uma via promissora de vacinação.....	31
4. CONCLUSÃO.....	34
REFERÊNCIAS.....	35

1. INTRODUÇÃO

Uma das vias mais empregadas na administração de fármacos, consiste na via oral (Sangeetha *et al.*, 2010). No entanto, por mais que seja uma via mais cômoda, de maior aceitação, com menor incidência de efeitos indesejáveis, além de segura e econômica, quando comparada a outras vias de administração, apresenta limitações. Isso se dá pela influência de fatores inerentes à fisiologia no trato gastrointestinal, que dificulta a administração oral de peptídeos e proteínas terapêuticas, como a presença de enzimas, alta variação de pH, muco, entre outros (Elsayed *et al.*, 2023; Nair *et al.*, 2023). Desse modo, torna-se vantajoso a empregabilidade de vias alternativas de administração de biofármacos, como por exemplo a administração pela via bucal.

A via bucal, é utilizada para administração mucosal, visando um efeito local; ou para administração transmucosal, visando ação sistêmica (Lam *et al.*, 2014) apresenta inúmeras vantagens para administração de biofármacos. Como a mucosa oral é altamente vascularizada, as biomoléculas terapêuticas alcançam de forma direta a corrente sanguínea, o que evita a degradação enzimática de peptídeos e proteínas. Além disso, não possui o metabolismo de primeira passagem hepático, o que resulta em um rápido início de ação, além de apresentar um pH mais favorável para produtos biológicos, quando comparado com o trato gastrointestinal, e um número menor de enzimas proteolíticas (Jacob *et al.*, 2021; Morales, J.O; Mcconville, J.T, 2014). Ademais, a via de administração bucal confere melhor adesão do paciente, quando comparada com outras vias de administração de medicamentos, como por exemplo a via intravenosa.

Dessa forma, muitas formulações foram desenvolvidas para administração bucal de fármacos, tendo como alvo, por exemplo, o manejo da dor e a cessação de tabagismo. Logo, no ano de 2021, o mercado global de distribuição de medicamentos bucais teve um crescimento de US\$3,2 bilhões, com uma perspectiva de US\$7,13 bilhões até 2030, representando assim uma taxa de crescimento anual de cerca de 10% (Nair *et al.*, 2023).

No entanto, apesar das vantagens apresentadas, as principais limitações da administração de fármacos pela via transmucosal na cavidade oral consistem em uma menor área superficial, o que limita a área disponível para absorção do biofármaco, a espessura da camada de muco e o efeito da saliva (Sudhakar *et al.*, 2006). Por mais que a secreção da saliva facilita a dissolução do biofármaco, a diluição contínua da saliva pode causar um tempo de residência baixo e a ingestão acidental dos sistemas de distribuição pode induzir engasgos, principalmente em pediatria, geriatria e

pacientes disfágicos, o que compromete a biodisponibilidade de determinados biofármacos e, conseqüentemente, a sua eficácia terapêutica (Sudhakar *et al.*, 2006).

Para superar essas limitações, diferentes estratégias tecnológicas têm sido desenvolvidas com o objetivo de proporcionar a melhora da biodisponibilidade dos fármacos administrados pela via bucal (Jong e Borm, 2008). Um exemplo disso, são novos produtos que possam combinar propriedades mucoadesivas os quais permanecem no local de administração por períodos prolongados, aumentando a biodisponibilidade local e/ou sistêmica do fármaco administrado, em sistemas micro e nanoparticulados, que fornecem ferramentas para superar as limitações dessa via (Sandri *et al.*, 2020).

Sendo assim, o objetivo dessa revisão bibliográfica consistiu em evidenciar quais são os desafios a serem enfrentados para se ter uma boa entrega das biomoléculas na mucosa bucal, assim como as principais estratégias tecnológicas empregadas para a melhora da administração de biofármacos pela via bucal. Para isso, foi necessária uma compreensão completa da anatomia e fisiologia da cavidade oral, as barreiras de permeabilidade, condições bucais e os mecanismos de transporte de fármacos envolvendo epitélios que são indispensáveis para o delineamento e desenvolvimento dos sistemas de liberação bucal.

2. METODOLOGIA

A metodologia empregada no presente trabalho tratou-se de uma revisão integrativa da literatura com o intuito de oferecer uma visão ampla sobre o tema. Para conduzir a pesquisa, foram utilizados bancos de dados como: U.S National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library online (SciELO), ScienceDirect (Elsevier) e Google Acadêmico.

Foram selecionados para a pesquisa os seguintes descritores: “Therapeutic proteins and Buccal delivery systems”, “Therapeutic biomolecules and Buccal delivery systems”, “Nanobiotechnological strategies and Buccal delivery systems”, “Nanotechnology strategies and Buccal delivery systems”, “Administration strategies for proteins and peptides and Buccal delivery systems”, “Nanostructures and Buccal delivery systems” e “Protein Delivery and Buccal delivery systems” “Biomoléculas terapêuticas e sistemas de distribuição bucal” “Proteínas terapêuticas e sistemas de entrega bucal” “Estratégias nanobiotecnológicas e sistemas de distribuição bucal” “Estratégias de administração de proteínas e peptídeos e sistemas de entrega bucal” “Nanoestruturas e sistemas de distribuição bucal” “Sistemas de entrega de proteína e entrega bucal”.

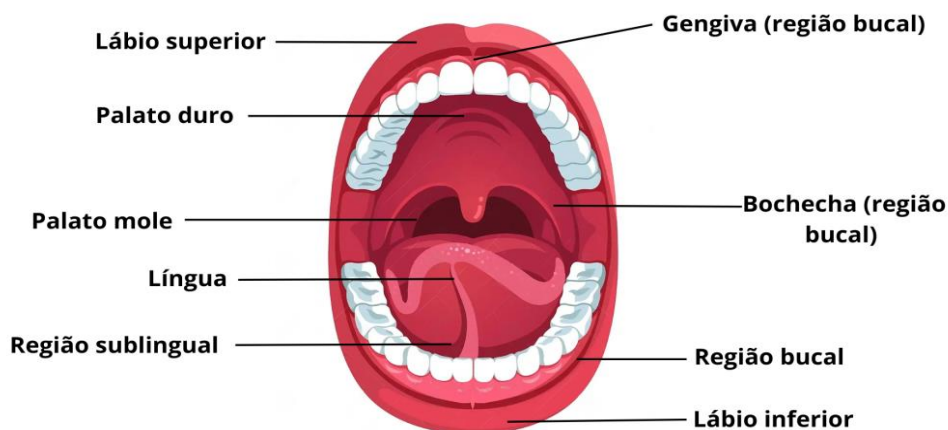
Foram incluídos apenas artigos na língua Portuguesa e Inglesa publicados entre o ano de 2001 a 2023 e foram excluídos os textos que não apresentaram resumo, ou que estivessem fora do escopo do projeto.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1.CAVIDADE BUCAL

Para se ter um melhor entendimento do processo de absorção dos fármacos na mucosa oral, é de fundamental importância a compreensão da descrição da cavidade bucal. Sendo assim, ao avaliar anatomicamente a cavidade bucal, tem-se que é constituída pelas estruturas: lábios, bochechas, língua, os palatos duro e mole e o pavimento da boca (Figura 1). Essa cavidade é revestida pela mucosa oral, além das mucosas bucal, sublingual, gengival, palatal e labial (Netter, 2010).

Figura 1 - Estruturas da cavidade bucal.

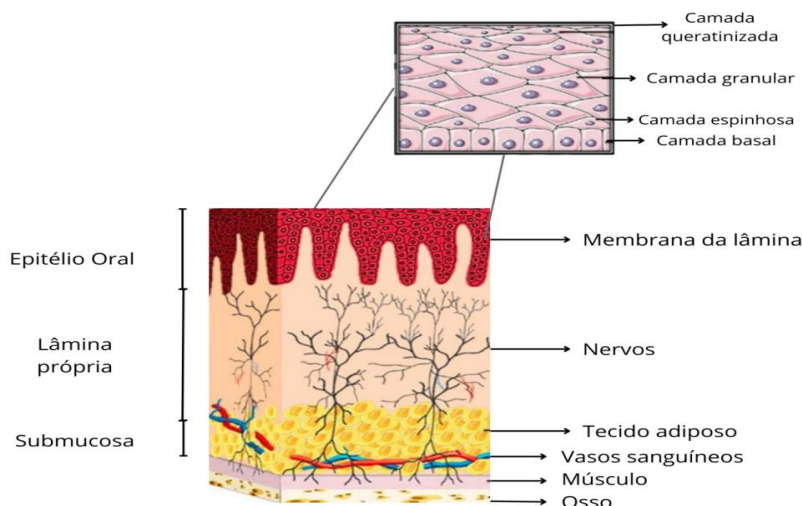


Fonte: Adaptado de Kraan *et al.* (2014)

Do ponto de vista histológico, a mucosa oral constitui-se de camadas distintas, sendo a camada mais externa constituída pelo epitélio escamoso estratificado (Figura 2). Abaixo deste epitélio há a membrana basal, que é caracterizada por fornecer aderência entre o epitélio e os tecidos conjuntivos subjacentes, atuando como suporte ao epitélio, impedindo a passagem de macromoléculas.

Sequentemente há a lâmina própria, que confere características importantes na administração de fármacos devido a presença de capilares sanguíneos (Gilhotra *et al.*, 2014; Silva *et al.*, 2012).

Figura 2 - Imagem com representação histológica da mucosa oral



Fonte: Adaptado de Macedo *et al.* (2020)

Da mesma forma o epitélio da mucosa bucal, constitui-se de junções de oclusão (ou *tight junction*), junções de comunicação (ou *gap junctions*), desmossomas e hemidesmossomas, sendo as junções de comunicação as que apresentam interesse na administração de fármacos, devido papel no transporte de moléculas entre as células epiteliais (Rossi *et al.*, 2005).

3.1.1. Saliva e pH

A saliva é constituída essencialmente por água (99,5%), proteínas, glicoproteínas e eletrólitos (Sattar *et al.*, 2014, Patel *et al.*, 2011). A sua composição se relaciona com a taxa de fluxo da mesma, que depende de fatores, como: a hora do dia, o tipo de estímulo e o grau de estimulação (Danckwerts, 2003). Também apresenta funções de lubrificação da cavidade oral, facilita a deglutição e atua na prevenção da desmineralização dos dentes.

Além disso, a composição da saliva é essencial para a administração do medicamento, uma vez que, os componentes salivares influenciam a dissolução e absorção do fármaco (Shipp *et al.*, 2022). No entanto, por mais que a secreção da saliva ajude na dissolução do fármaco, a deglutição involuntária também pode afetar a biodisponibilidade (Sudhakar *et al.*, 2006). O ciclo de renovação da saliva interfere na quantidade de fármaco presente no local de absorção e sua renovação elevada faz com que o fármaco tenha um curto tempo de permanência na cavidade oral, o que leva à uma má absorção do fármaco (Macedo *et al.*, 2020).

Dispõe também de um sistema tampão com pH entre 5,5-7,0 (Patel *et al.*, 2011; Sattar *et al.*, 2014). No desenvolvimento nos sistemas de distribuição bucal de

medicamentos, deve-se ter uma atenção ao pH salivar, visto que, alterações e variações no pH da saliva podem induzir a ionização do medicamento (Hua *et al.*, 2019; Shipp *et al.*, 2022). O volume total de saliva presente na boca é cerca de 1,1 ml, sendo um volume líquido baixo, quando comparado com o volume do fluido fisiológico ao longo do TGI disponível para a liberação do fármaco, já a espessura da película salivar varia entre 40 e 300 μm , podendo afetar a aderência dos sistemas mucoadesivos à mucosa bucal (Raghav *et al.*, 2011).

3.1.2. Muco

A mucosa bucal apresenta células epiteliais que são sobrepostas e protegidas por uma substância denominada muco (Lam *et al.*, 2014). Este é um material intercelular secretado por glândulas salivares, além de ser um componente da saliva. É composto por água ($\approx 95\text{-}99\%$), sais inorgânicos e glicoproteínas de elevado peso molecular, designadas mucinas. No entanto, sua composição pode variar com o local de secreção, com o seu papel fisiológico ou mecânico e com a presença de qualquer estado de doença (Andrews *et al.*, 2009).

A localização do muco interfere na espessura da camada de muco e pode variar entre 40 μm a 300 μm , e pode ser determinada pelo equilíbrio entre a taxa de secreção e a taxa de degradação e excreção (Sudhakar *et al.*, 2006; Shakya *et al.*, 2011). A espessura da camada de muco pode ser aumentada devido às substâncias tóxicas e irritantes estimularem significativamente a secreção de muco, que removem essas substâncias de forma rápida e eficaz do epitélio (Sudhakar *et al.*, 2006; Shakya *et al.*, 2011).

Diante a valores de pH fisiológico, as mucinas apresentam carga negativa, resultado da presença de resíduos de ácido siálico e sulfato. Esta carga negativa forma um gel altamente coeso, que se liga à superfície das células epiteliais como uma camada gelatinosa, logo, a difusão do fármaco no epitélio pode ser limitada pela barreira física da camada de muco (Lam *et al.*, 2014).

3.1.3. Enzimas

A biodisponibilidade total das macromoléculas que permeiam qualquer epitélio pode ser afetada pela presença de enzimas. Por mais que a mucosa bucal apresente um menor número de enzimas quando comparado com o trato gastrointestinal, a degradação enzimática nas regiões bucal e sublingual ainda é a

preocupação principal para uma eficaz administração do biofármaco (Morales *et al.*, 2014)

As enzimas presentes na mucosa bucal são as: desidrogenases, carboxipeptidases, esterases e aminopeptidases (Sohi *et al.*, 2010). Este último é o principal obstáculo metabólico para garantir a entrega bucal de peptídeos, visto que a atividade proteolítica está relacionada à degradação de diversos peptídeos terapêuticos (Patel *et al.*, 2011; Macedo *et al.*, 2020).

A depender do mecanismo de transporte (paracelular ou transcelular), a barreira enzimática enfrentada pelo biofármaco certamente abrange parte das enzimas citadas acima. Nesta lógica, um fármaco hidrofílico que tenha um alto peso molecular como proteína deve permear por meio da via paracelular, estando apenas em contato com o domínio extracelular (Sandri *et al.*, 2020).

Na Tabela 1, observa-se as principais características existentes na administração bucal.

Tabela 1 - Características da cavidade oral envolvida na administração bucal de ativos farmacêuticos.

Características	Vantagens	Desvantagens
Mucosa sublingual, gengivas, palatos duros e moles	Disponível para absorção de fármacos	O movimento da língua ao falar e engolir Pode haver remoção do sistema de entrega
Saliva	Dissolução do fármaco Possibilita a adesão do sistema de entrega de fármacos umedecendo as formas farmacêuticas com ou com nenhum dos excipientes mucoadesivos	Secreção e remoção contínua pela deglutição o que pode levar à remoção precoce do fármaco do local de absorção A mobilidade da saliva é um obstáculo a interação do fármaco

Tabela 1 - Características da cavidade oral envolvida na administração bucal de ativos farmacêuticos. (continuação)

Características	Vantagens	Desvantagens
Cavidade oral	Via de fácil acesso para a administração de medicamentos	Possui muitas camadas e a absorção pode ser reduzida para entrega de medicamentos
pH ~6,0	O pH levemente ácido da saliva faz com que a dissolução de medicamentos que são ácidos fracos aumente, o que consequentemente aumenta a sua absorção Modificação de fácil acesso ao valor do pH na cavidade bucal.	O pH bucal pode desestabilizar o fármaco ou levar ao início liberação do sistema de entrega
Área de superfície	Suficiente para permitir a absorção de medicamentos com propriedades físico-químicas	Vascularização menor do que as demais vias de entrega
Mucosa queratinizada	Pequena permeabilidade proporciona um efeito tópico de fármacos altamente potentes	Barreira para absorção de fármacos
Mucosa não queratinizada	A permeabilidade é maior do que a mucosa queratinizada (como a mucosa bucal membrana e a área sublingual	Concede concentrações plasmáticas elevadas de fármacos, aumentando os efeitos colaterais potenciais

Fonte: Adaptado de Macedo *et al.* (2020)

3.2. PERMEABILIDADE DO EPITÉLIO DA CAVIDADE BUCAL

A maior diferença entre a mucosa da cavidade bucal e a do trato gastrointestinal (TGI) é a organização do epitélio. Enquanto o TGI apresenta um epitélio simples composto por uma única camada de células, o epitélio bucal como já mencionado, constitui-se de uma superfície não queratinizada e um epitélio

queratinizado que são epitélios relativamente impermeáveis à água, exercendo funções de barreira (Hearnden *et al.*, 2012; Madhav *et al.*, 2009).

Logo, a mucosa bucal é parcialmente permeável, por conta da presença dos MCG (Grânulos de revestimento da membrana). Os MCG são organelos esféricos ou ovais, derivados do complexo de Golgi, que migram para a superfície apical das células, onde sua membrana se funde com a membrana da célula e os lipídios armazenados são liberados no espaço extracelular. Desse modo, os MCG formam a principal barreira à permeabilidade, visto que, dificulta a passagem por meio do epitélio da mucosa bucal (Nicolazzo *et al.*, 2005; Raghav *et al.*, 2011).

3.2.1. Coeficiente de permeabilidade

Quando o assunto é permeabilidade, da membrana da mucosa bucal, é importante ressaltar o coeficiente de permeabilidade que consiste na facilidade que um fármaco apresenta para percorrer uma membrana (Shakya *et al.*, 2011).

Além dos MCG, diversos fatores tais como: os aspectos da membrana que contribuem para a formação de potenciais barreiras, como a mucina e/ou glicocálice, queratina, lipídios intercelulares, espessura, membrana basal, renovação celular, drenagem sanguínea/linfática e atividade enzimática. E também as características da molécula permeante, entre as quais se destacam: i) peso molecular, ii) solubilidade lipídica e iii) grau de ionização, intervêm também nas vias e nos mecanismos de absorção da mucosa oral (Shakya *et al.*, 2011).

3.2.2 Peso molecular

O peso e o tamanho molecular interferem no mecanismo de difusão do fármaco através da camada epitelial. Usualmente, para substâncias hidrofílicas a velocidade de absorção é em função do peso molecular, diminuindo a permeabilidade com o aumento do peso molecular. Logo, moléculas pequenas (< 75-100 Da) apresentam uma maior facilidade em atravessar a mucosa bucal (Figueiras *et al.*, 2006).

Os peptídeos possuem uma permeabilidade bucal extremamente baixa (0,1–5,0%) em virtude do alto peso molecular e problemas de estabilidade, o que justifica a utilização das nanopartículas para aumentar a permeabilidade (Macedo *et al.*, 2020).

Ademais, o peso molecular e a flexibilidade da cadeia são essenciais para melhorar a interpenetração entre cadeias de polímeros e muco, e para garantir um grau adequado de hidratação e enredamento da cadeia com muco, o que mantém a coesão do sistema (Sandri *et al.*, 2020).

3.2.3 Solubilidade lipídica

De acordo com Figueiras, *et al* (2006) para moléculas permearem a mucosa bucal deve-se avaliar a solubilidade lipídica, que é determinada pelo coeficiente de partição óleo/água. Desse modo, quanto maior o coeficiente de partição óleo/água ($\log P$), maior será sua permeabilidade e conseqüentemente a solubilidade lipídica.

Fármacos pequenos e lipofílicos ($\log P$ 1,6–3,3) são bem absorvidos pela mucosa oral, já os fármacos que possuem valores elevados de $\log P$ são menos absorvidos devido à sua baixa solubilidade em água assim como descrito por Macedo *et al.*, (2020), Smart (2005) e Nair *et al.*, (2023).

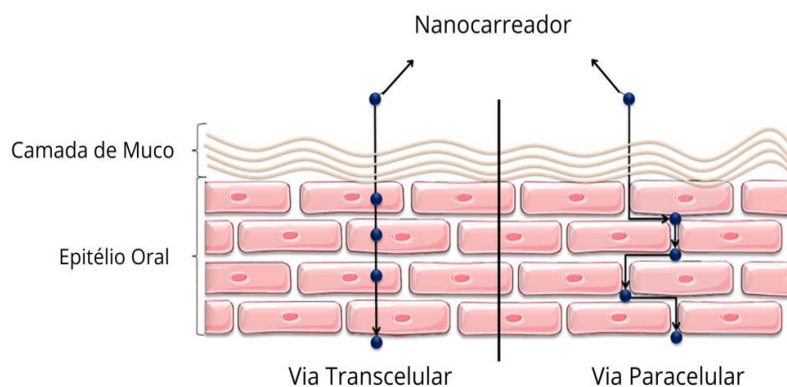
3.2.4 Grau de ionização (pKa)

Ácidos e bases nas formas não ionizadas são absorvidos ao longo da mucosa oral, ou seja, possuem afinidade pela mucosa da cavidade oral, além de obterem apreciável solubilidade lipídica. Dessa forma, a absorção bucal ou perfusão celular a nível bucal é dependente do grau de ionização e da solubilidade lipídica de um composto na forma não ionizada (Figueiras *et al.*, 2006).

A permeabilidade de fármacos ionizados em valores de pH baixos diminui, a permeação de fármacos ionizados pode ser melhorada utilizando estratégias que aumentam a fração não ionizada das moléculas (Sudhakar *et al.*, 2006; Sandri *et al.*, 2020).

3.3. MECANISMOS DE ABSORÇÃO DE FÁRMACOS ATRAVÉS DA MUCOSA BUCAL

O transporte de fármacos por meio da mucosa bucal abrange duas principais rotas: vias paracelulares (intercelulares) e vias transcelulares (intracelulares) (Rossi *et al.*, 2005; Sandri *et al.*, 2020). Na Figura 3 é representado esse mecanismo das rotas.

Figura 3 - Vias de transporte dos biofármacos na mucosa bucal

Fonte: Adaptado de Macedo *et al.* (2020)

3.3.1 Via Paracelular

A via paracelular é utilizada de preferência por compostos hidrofílicos, visto que, estes possuem uma dificuldade em permear a membrana celular lipofílica, sendo o espaço intercelular é a via de transporte prioritária para estes compostos. As limitações principais desta rota são devido ao caminho tortuoso do espaço intercelular e por conta de sua área ser reduzida (Figueiras *et al.*, 2006).

O fluxo do fármaco por meio dessa via é determinado pela seguinte equação disposta na equação 1.

Equação 1- Equação do fluxo do fármaco por meio dessa via

$$J = \frac{D\varepsilon}{h} C$$

Onde J é o fluxo de permeação através da via paracelular, D é o coeficiente de difusão do fármaco, h é o comprimento da membrana, ε é a área fracionada da via paracelular e C é a concentração do fármaco no compartimento doador (Figueiras *et al.*, 2006; Sandri *et al.*, 2020).

3.3.2 Via Transcelular

É uma via de escolha para compostos lipofílicos, dado que, possuem um coeficiente de partição elevado, o que garante uma alta permeabilidade ao longo da membrana celular epitelial. Neste contexto, as moléculas de fármaco se difundem através da membrana celular lipofílica, pelo citoplasma hidrofílico e através do espaço

intercelular (Figueiras *et al.*, 2006).

A maior dificuldade que essa rota apresenta é o movimento do fármaco pelo citoplasma e do espaço intercelular levando em conta que, o transporte do fármaco através da membrana celular acontece de forma instantânea.

A equação 2 descreve a permeação de fármacos através da via transcelular.

Equação 2- Equação da permeação de fármacos através da via transcelular.

$$J = \frac{DK(1 - \varepsilon)}{h}$$

Onde o fluxo, J, depende do coeficiente de difusão (D) e do coeficiente de partição (K) do fármaco, através da via transcelular ($1 - \varepsilon$), ao longo do comprimento da membrana hidrofóbica (h) (Figueiras *et al.*, 2006).

3.4 ESTRATÉGIAS PARA SUPERAR BARREIRAS FÍSICAS E IMUNOLÓGICAS

3.4.1 Nanopartículas

No momento atual, o uso de nanosistemas é uma das estratégias de maiores destaques para melhorias da permeação/penetração de fármacos por meio da via bucal (Sandri *et al.*, 2020). O desenvolvimento de nanopartículas está sendo realizado por alguns autores, a fim de se obter uma melhora na dissolução e consequentemente aumentar a biodisponibilidade bucal de medicamentos que sejam pouco solúveis em água (Baumgartner *et al.*, 2016; Morales *et al.*, 2014, 2013; Morales e Brayden, 2017; Rao *et al.*, 2011; Nair *et al.*, 2023).

As nanopartículas possuem muitas vantagens quando comparadas com as formas farmacêuticas convencionais. Elas englobam uma distribuição homogênea (elevada capacidade de disseminação) na superfície da mucosa, visto que a nanoescala possibilita reduzir as limitações colocadas pela agregação. As mesmas ainda podem proteger o fármaco encapsulado frente ao ambiente fisiológico, além de possuir um bom desempenho mucoadesivo ao se comparar com sistemas convencionais de administração, visto que tem uma área de superfície com um elevado aumento da interface para exercer uma ação com a mucosa bucal (Sandri *et al.*, 2020).

Apesar dos sistemas nanoparticulados serem administrados por meio de formas líquidas como suspensões coloidais através de dispositivos de pulverização,

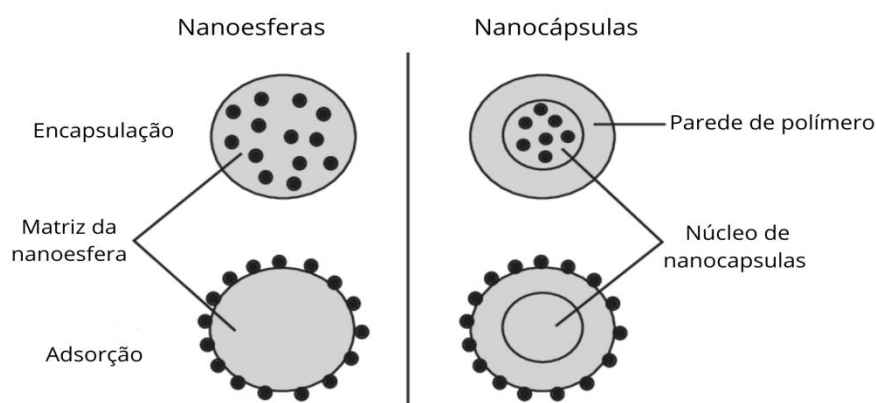
a maior parte dos sistemas de administração de fármacos são as formulações semi-sólidas/sólidas como: inserções sólidas ou pastilhas, géis, filmes ou soluções viscosas (Sandri *et al.*, 2020). A incorporação de medicamentos em nanopartículas permite superar limitações da distribuição bucal, como as propriedades de barreira do epitélio bucal, a deglutição indesejada devido à renovação da saliva e os movimentos mastigatórios (Patel *et al.*, 2011; Barua *et al.*, 2016; Macedo *et al.*, 2020).

3.4.1.1. Nanopartículas poliméricas

As nanopartículas poliméricas são compostas por polímeros biodegradáveis e biocompatíveis que podem variar de 10 a 1000 nm. O fármaco pode ser aprisionado, encapsulado, ser dissolvido ou fixado a matriz polimérica. Através da variação do método de preparação de nanopartículas poliméricas, é plausível a obtenção de nanocápsulas ou nanoesferas.

As nanocápsulas são caracterizadas por meio de um compartimento interno rodeado por uma membrana polimérica, enquanto as nanoesferas são fundamentadas em matrizes poliméricas homogêneas onde o fármaco é disperso uniformemente (Sandri *et al.*, 2020).

Figura 4 - Representação das nanoesferas e nanocápsulas



Fonte: Adaptado de Krauel *et al.* (2005)

Por meio destes sistemas, se pode modular a biodisponibilidade e a distribuição, assim como o destino do fármaco *in vivo*. Sendo resultado do tipo de matriz polimérica de escolha e também as características de biodegradação e

hidrofilicidade do fármaco na nanopartícula, como localização, carga e peso molecular (Nagavarma *et al.*, 2012; Sandri *et al.*, 2020).

As nanopartículas poliméricas, estão sendo bastante estudadas recentemente como veículos propícios para a entrega bucal de insulina (Sandri *et al.*, 2020). Nanopartículas carregadas de insulina à base de ácido algínico contendo nicotinamida como intensificador de permeação foram desenvolvidas por Patil *et al.*, 2016, através de condições adequadas. O processo de nanoprecipitação utilizado pelos autores evitou o uso de solventes orgânicos, pois poderiam afetar de forma negativa a estabilidade da insulina.

Devido aos grupos carboxila do ácido algínico as nanopartículas apresentaram carga negativa, além de possuírem um tamanho médio de 200 nm e baixo índice de polidispersão. As nanopartículas contendo nicotinamida na mucosa bucal demonstraram uma maior biodisponibilidade do que no subcutâneo injetado em um modelo de rato diabético, denotando que as nanopartículas de ácido algínico carregadas de insulina são um sistema promissor de distribuição sublingual de insulina.

Um sistema de nanopartículas peletizadas para transmucosa bucal para entrega de insulina foram preparadas por Venueopnrnru *et al.* (2001), onde a insulina foi encapsulada em nanopartículas de poliácridamida. A liberação *in vitro* de insulina foi proporcional à concentração de polímero usada na preparação do sistema, a taxa de liberação de fármacos diminui ao elevar o conteúdo de polímero. Foram efetuados estudos *in vivo* em ratos demonstrando que a insulina alcançou a circulação sistêmica a uma taxa controlada, não apresentando um risco de hipoglicemia conforme descrito por Venueopnrnru *et al.* (2001) e Sandri *et al.*, (2020).

3.4.1.2. Nanopartículas à base de lipídios

As nanopartículas à base de lipídios são uma alternativa promissora ao sistema nanoestruturado polimérico. Por certo, existem alguns problemas relacionados aos processos de produção das nanopartículas fundamentadas em materiais poliméricos, comumente envolve dificuldades de produção em grande escala e uso de solventes orgânicos. O uso de solventes orgânicos pode corresponder a uma toxicidade relativa em comparação às células-alvo e a uma elevada variabilidade do efeito terapêutico (Sandri *et al.*, 2020).

Em oposição, às nanopartículas a base de lipídios são apoiadas em materiais mais biocompatíveis e podem ser fabricadas sem a presença de

solventes orgânicos. Ademais, os baixos custos de gerenciamento e a facilidade na preparação possibilitam o desenvolvimento potencial da produção em grande escala (Sandri *et al.*, 2020).

São consideradas como nanopartículas lipídicas as de caráter sólidas (SLN), os carreadores lipídicos nanoestruturados (NLC) e os lipossomas, conforme o tipo ou a mistura de lipídios usados. Geralmente os lipossomas são compostos por uma ou mais bicamadas formando as vesículas multilamelares que são as mais empregadas no preparo de lipossomas, por possuírem características anfifílicas, encerrando um núcleo hidrofílico, na qual os fosfolipídios são os agentes de aprisionamento anfifílicos mais comuns (Akbarzadeh *et al.*, 2013; Macedo *et al.*, 2020).

As SLN possuem uma matriz composta por um lipídio sólido na temperatura ambiente, o que contribui para um aumento em sua estabilidade e também em sua eficiência de associação de medicamentos, quando é comparado aos lipossomas (Fonte *et al.*, 2012; Macedo *et al.*, 2020). Posteriormente, foram desenvolvidos os NLC para aprimorar as características das SLN, com uma dispersão de tamanho, eficiência da encapsulação dos fármacos e um perfil de liberação mais sustentado (Beloqui *et al.*, 2017; Macedo *et al.*, 2020).

Para a preparação dos NLC utiliza-se uma mistura de lipídios sólidos e líquidos a temperatura ambiente, o que aumenta a solubilização dos fármacos carregados. Ademais, a difusão do fármaco por meio do NLC é geralmente bifásica, por conta da presença de lipídios em estados físicos diferentes. Para se modificar a eficiência de encapsulação aprimorada e a cinética de distribuição de fármacos personalizada pode-se alterar as quantidades relativas de lipídios líquidos e sólidos do NLC (Fang *et al.*, 2013; Macedo *et al.*, 2020).

Lee *et al.* (2019) utilizaram nanopartículas lipídicas sólidas para avaliar a liberação de fármacos a partir de comprimidos para administração bucal. Onde concluíram que uma concentração maior de nanopartículas lipídicas sólidas poderia ser usada para retardar a liberação de fármacos, afetando o tamanho e a permeabilidade das partículas.

Por outro lado, uma pequena concentração de nanopartículas lipídicas sólidas levou a tamanhos de partículas menores, melhorando significativamente a permeação da membrana plasmática da mucosa.

Um estudo feito por Hazzah *et al.* (2015), SLN carregadas com curcumina foi incorporada em um gel mucoadesivo de policarbófila/poloxamer 407 para tratamento local de lesões pré-cancerosas orais em baixa dose. Os estudos de liberação *in vitro* revelaram que a curcumina liberada do sistema de entrega (~10%

após 5 h) foi significativamente mais lenta ($p < 0,05$) quando comparada com SLN carregada com curcumina (~28% após 5 h) ou carregada com curcumina gel (~48% após 5 h). Também foi relatado que o teste de permeação e retenção *ex vivo*, realizado com tecido da mucosa bucal de frango, revelou que a curcumina transportada pelo sistema de entrega não permeou significativamente a mucosa, sendo, portanto, indicada para entrega local na cavidade oral. A falta de permeabilidade foi provavelmente devida à baixa hidrofiliabilidade da curcumina (Hazzah *et al.*, 2015; Macedo *et al.*, 2020).

3.5. INTENSIFICADORES DE PERMEACÃO E INIBIDORES DE PROTEASE EM FORMULAÇÕES DE NANOPARTÍCULAS

Para melhorar a biodisponibilidade dos fármacos, existem estratégias além das nanopartículas, em que abrangem o uso de intensificadores de permeação e inibidores de protease como excipientes em sistemas de liberação de nanopartículas.

Os intensificadores de permeação são produtos químicos que modificam as propriedades físico-químicas da barreira e abrem um caminho para a captação de fármacos, já os inibidores de protease rodeiam a barreira enzimática existente na camada de muco, permitindo que a administração de fármacos seja bem-sucedida (Das *et al.*, 2016; Caon *et al.*, 2014; Macedo *et al.*, 2020).

Além da necessidade de serem compatíveis com outros excipientes da formulação, os intensificadores de permeação também requerem uma permeação imediata, elevar a absorção do medicamento, não possuir efeito farmacológico e serem atóxicos (Nicolazzo *et al.*, 2005; Macedo *et al.*, 2020).

Existem variados tipos de intensificadores de permeação usados na administração bucal para aumentar a captação de fármacos. Na Tabela 2 é possível ver a classificação conforme cada tipo de intensificador de permeação.

Tabela 2 - Classificação conforme o tipo de intensificador de permeação

Tipo de intensificador de permeação	Exemplo	Modo de transporte	Mecanismo proposto
Surfactantes	Lauril sulfato de sódio	Principalmente paracelulares (eles podem afetar a permeação transcelular em concentrações mais altas)	Modificação do empacotamento lipídico do epitélio bucal, atividade enzimática, fluidez da membrana e redução da viscosidade do muco
Sais biliares	Glicodesoxicolato de sódio; Fluidização de membrana glicolato de sódio	Paracelular	Fluidização de membrana
Peptídeos	Alginato Penetratina	Paracelular	Formação de interações hidrofóbicas com o insumo farmacêutico ativo e penetração devido à hidrofobização
Polímeros	Hidroxipropilmetil celulose	Paracelular	Bioadesão e interação íntima com o epitélio
Ácidos graxos de cadeia longa	Ácido oleico	Paracelular	Modificação do empacotamento lipídico no epitélio bucal
Líquidos iônicos	Quitosana líquida iônica à base de ácido gerânico e colina	Paracelular	Extração lipídica intercelular e fluidização do epitélio bucal superior

Fonte: Adaptado de Nair *et al.* (2023)

Foi exposto que uma elevação na captação do fármaco pela via paracelular, usando intensificadores de permeação, é provocada pela extração das lamelas lipídicas intercelulares entre células adjacentes que estruturam o epitélio bucal, criando um espaço para a transição das macromoléculas (Caon *et al.*, 2014; Macedo *et al.*, 2020). A reologia do muco também é prejudicada, os intensificadores

de permeação normalmente reduzem seus parâmetros de viscosidade e elasticidade e possibilitam a absorção de moléculas que possuem um alto peso molecular. A permeação de fármacos pouco solúveis também pode ser aperfeiçoada diante de intensificadores de permeação (Patil *et al.*, 2016; Macedo *et al.*, 2020).

Frequentemente os inibidores de protease são usados em formulações para melhorar a entrega de proteínas e peptídeos terapêuticos, impossibilitando a degradação dessas moléculas pelas enzimas que estão presentes na saliva. Os inibidores de protease são capazes de alterar o valor do pH dentro da cavidade oral, o que resulta em uma redução da atividade enzimática. Também são capazes de modificar a conformação do peptídeo ou proteína, ou ligar-se à proteína, o que diminui dessa maneira os lugares acessíveis à degradação enzimática. Inibidores de protease, como aprotinina, amastatina, bestatina, boroleucina e puromicina, estão sendo usados de maneira extensa (Renukuntla *et al.*, 2013; Macedo *et al.*, 2020). No caso da aprotinina, ela tem sido usada para administração bucal de peptídeos (Nicolazzo *et al.*, 2005; Caon *et al.*, 2014; Macedo *et al.*, 2020). Além disso, mostrou-se vantajosa a associação entre nanopartículas mucoadesivas e inibidores de protease para preservar o medicamento e aperfeiçoar o seu efeito terapêutico (Yang *et al.*, 2002; Macedo *et al.*, 2020).

3.6 SISTEMAS MUCOADESIVOS

Com o intuito de aumentar a biodisponibilidade dos biofármacos administrados pela via bucal, estratégias promissoras foram desenvolvidas. Tais estratégias podem incluir o recurso a novos materiais que possivelmente possam combinar propriedades mucoadesivas que melhorem a adesão do paciente, além de favorecerem um contato mais íntimo e prolongado do fármaco com a mucosa de absorção (Smart, 2005).

O termo bioadesão é utilizado para definir interações adesivas com qualquer material biológico. No entanto, quando o material biológico em questão é a membrana mucosa revestida por muco, as interações adesivas ocorrem primariamente com a membrana mucosa, sendo este fenômeno denominado mucoadesão (Vasir *et al.*, 2003; Tangri, 2011).

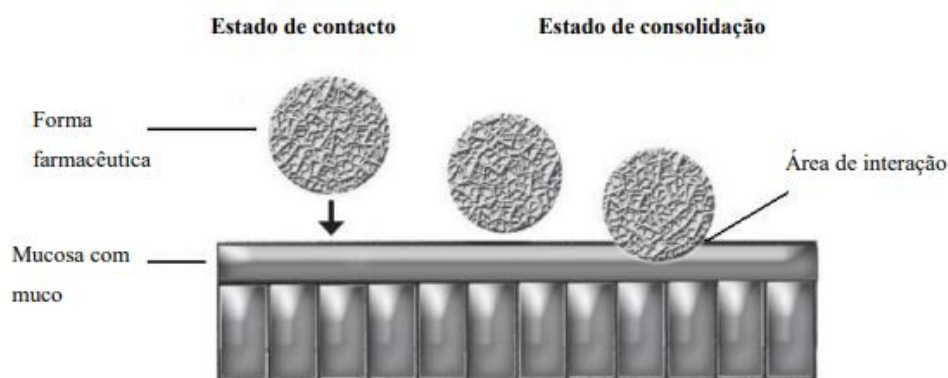
Considerando o muco como substrato biológico, a presença de um filme de mucina como a saliva, que reveste a superfície da mucosa oral, permite que o sistema administrado tenha um maior contato, além de um período de tempo

maior. Este contato pode ser auxiliado pela presença de compostos mucoadesivos, sendo um método prático para imobilizar o fármaco na superfície da mucosa oral consistindo um parâmetro importante na administração prolongada de fármacos (Dias *et al.*, 2007; Figueiras *et al.*, 2007).

Como já mencionado, a mucoadesão envolve a interação entre os materiais mucoadesivos e a membrana mucosa, sendo um fenômeno que sucede em duas etapas, sendo elas: a fase de contato e a fase de consolidação (Figura 5).

Na maioria dos casos, a mucoadesão é dada a uma formulação através do uso de polímeros (Sandri *et al.*, 2020).

Figura 5 - Esquema ilustrativo representando as etapas da mucoadesão.



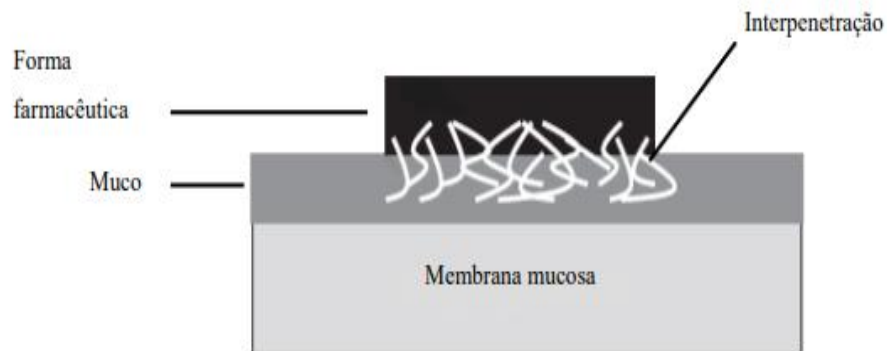
Fonte: Adaptado de Dias *et al.* (2007)

O estado de contato, caracteriza-se pelo estabelecimento do contato entre o polímero mucoadesivo e a membrana mucosa, ocorrendo um intumescimento do sistema mucoadesivo. Já o estado de consolidação, caracteriza-se pelo estabelecimento de interações físico-químicas com o intuito de ocorrer a ligação mucoadesiva, com o objetivo de promover uma adesão prolongada (Smart, 2005).

Para que ocorra o mecanismo de mucoadesão é fundamental uma prévia hidratação do polímero mucoadesivo, responsável pelo seu intumescimento, fenômeno designado por *swelling*. A hidratação é fundamental para que ocorra o desenrolamento e interpenetração das cadeias poliméricas na rede glicoproteica de muco, existente à superfície das mucosas. Existem duas teorias que definem a etapa de consolidação: a teoria da interpenetração e a teoria da desidratação (Dias *et al.*, 2007).

A teoria da interpenetração, baseia-se na teoria de difusão, onde as moléculas mucoadesivas e as glicoproteínas do muco interagem por meio da interpenetração das suas cadeias e, conseqüentemente, por meio das ligações secundárias, como ilustrado na Figura 6.

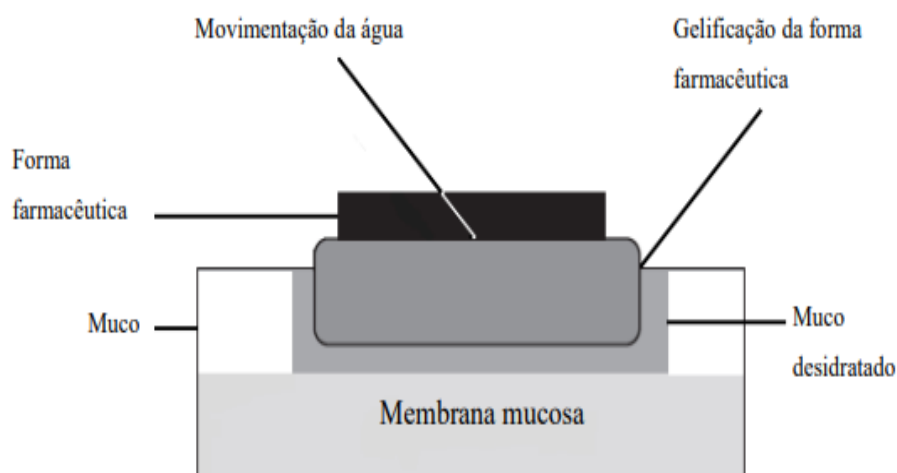
Figura 6 - Teoria da interpenetração



Fonte: Adaptado de Dias *et al.* (2007)

A teoria da desidratação ocorre quando um material com uma elevada capacidade de gelificação é colocado em um ambiente aquoso em contato com outro gel, fazendo com que a água se movimente entre ambos os materiais de forma a atingir o equilíbrio (Figura 7) (Dias *et al.*, 2007).

Figura 7 - Teoria da desidratação



Fonte: Adaptado de Dias *et al.* (2007)

3.7 FILMES BUCAIS

Como forma farmacêutica, os filmes, ajudam a facilitar a permeação dos fármacos por meio do epitélio bucal, o que permite uma interação entre o local de absorção e a superfície do filme rica em fármaco. A permeação do fármaco pelo epitélio bucal depende de algumas condições, são elas: suas propriedades físico-químicas, forma farmacêutica e cinética de permeação (Nair *et al.*, 2023).

A entrega de moléculas na via bucal por meio de filmes, tornou-se uma abordagem popular, visto que, possui uma natureza não invasiva e uma facilidade de entrega, o que melhora desse modo, a adesão do paciente. Além disso, os filmes proporcionam uma dosagem mais precisa do que os géis bucais, uma vez que os primeiros não são removidos facilmente e permanecem na mucosa, isso faz com que tenha um tempo de permanência maior, permitindo a absorção do fármaco (Nair *et al.*, 2023).

Para obtenção de filmes como veículos para o transporte de nanopartículas carregadas com fármacos para a administração bucal, os polímeros mucoadesivos são uma opção interessante. Por isso, são levados em conta as celuloses hidrofílicas (exemplo, a carboximetilcelulose de sódio e hidroxipropilmetilcelulose), quitosanos (exemplo, a quitosana e carboximetilquitosana), polimetacrilato de metila e as gomas (Tangri *et al.*, 2011; Mouftah *et al.*, 2016; Sandri *et al.*, 2020).

No estudo feito por Lv *et al.* (2015) os autores utilizaram micelas misturadas com fosfolipídios e sais biliares em filmes bucais mucoadesivos feitos de carboximetilquitosana para entrega de cucurbitacina B. Os autores compararam as micelas a um filme sem nanopartículas. O sistema contendo nanopartículas mostrou um aumento na biodisponibilidade e uma melhoria na liberação de 10 vezes.

3.7.1 Polímeros mucoadesivos

Para o desenvolvimento de filmes, os polímeros bioadesivos são os preferidos para distribuição bucal. As características desejáveis dos polímeros bioadesivos, são por possuírem fortes grupos de ligação de hidrogênio, alto peso molecular, fortes cargas aniônicas ou catiônicas, propriedades de energia superficial, flexibilidade de cadeia, que ajudam no espalhamento nas camadas de muco (Nair *et al.*, 2023).

Estes materiais necessitam sofrer hidratação para adquirirem propriedades adesivas. De modo geral, os polímeros mucoadesivos podem classificar-se quanto

à sua origem; em natural ou sintético, quanto à sua solubilidade em água, em solúveis ou em insolúveis; ou quanto à sua carga iônica superficial, em catiônicos, iônicos ou não iônicos. A Tabela 3, mostra alguns exemplos de polímeros mucoadesivos usados na administração oral (Salamat *et al.*, 2005).

Tabela 3 - Polímeros mucoadesivos empregados na administração oral

Critérios	Exemplos	Critério	Exemplos	Critérios	Exemplos
Natural	Agarose, Gelatina, Ácido hialurônico	Solúvel	Ácido poliacrílico, Alginato de sódio	Catiônico	Quitosano
	Derivados da celulose (Carboximeti lcelulose (CMC), CMC tiolada.	Não solúvel	Quitosano	Não iônicos	Goma xantana, Pectinas
Sintético	Derivados do Anidrido Maleico Poli (metil- vinil-eter- anidro maleico)				

Fonte: Adaptado de Salamat (2005).

3.8 MICROAGULHAS

3.8.1 A mucosa oral como uma via promissora de vacinação

A cavidade oral é uma via atraente para a vacinação pela mucosa. Estudos relatam que a aplicação da vacina na mucosa oral provoca respostas imunológicas comparáveis à vacinação intramuscular e aumenta os níveis de respostas de anticorpos da mucosa localmente e em locais distais (Lee *et al.*, 2015; Gallorini *et al.*, 2011).

No entanto, segundo os mesmos autores, a administração da vacina na cavidade oral tem sido limitada pela falta de formas de dosagem apropriadas para lidar com as barreiras físicas, como o fluxo salivar e as barreiras à ativação

imunológica, como a predisposição das células imunes da mucosa oral a serem tolerogênicas.

Dessa forma, a mucosa oral é uma rota promissora para a vacinação devido ao acesso ao tecido linfóide do anel tonsilar de Waldeyer (WTR), especificamente as amígdalas palatinas e linguais. Enquanto a superfície externa das amígdalas apresenta um epitélio escamoso estratificado não queratinizado, as amígdalas contêm grandes criptas revestidas por um linfoepitélio (Brandtzaeg *et al.*, 2011).

Essa rede não uniforme de células epiteliais reticuladas, células apresentadoras de antígeno e linfócitos funcionam como transportadora para anticorpos IgG, IgA e IgM secretados e fornecem um método de transporte de antígeno. Já o tecido linfóide subepitelial consiste em folículos linfóides secundários ricos em células B rodeados por regiões interfoliculares ricas em células T e contém uma variedade de subconjuntos de células dendríticas (DC) capazes de induzir respostas imunogênicas ou tolerogênicas (Brandtzaeg *et al.*, 2011; Illum *et al.*, 2003).

Sendo assim, devido à sua função linfóide especializada, o WTR é um local atraente para imunização que pode ser acessado por via intranasal ou oral, como demonstrou Kraan *et al.* (2014) em seus estudos. Os autores acessaram o WTR principalmente por meio da administração de vacina em aerossol intranasal, e demonstraram respostas imunes potentes.

A mucosa oral contém muitas barreiras à administração da vacina, incluindo a barreira física da mucosa e a barreira imunológica. O fluxo salivar é um exemplo, porque pode diluir e remover completamente as vacinas antes que elas possam ser absorvidas pelas células apresentadoras de antígenos no tecido. Além dessa barreira, a saliva contém uma série de enzimas que podem alterar a vacina antes da absorção pelas células apresentadoras de antígeno (Cuburu *et al.*, 2007).

Mediante as limitações para entrega de vacinas na cavidade oral e o grande número de questões em torno da imunidade oral, há uma forte justificativa para o desenvolvimento de tecnologias de entrega mais eficazes. Um sistema de entrega de vacina ideal para a cavidade oral permitiria a entrega de composições de vacinas físico-quimicamente diversas (por exemplo, antígeno e adjuvante), além de possuir atributos de design que superaram barreiras físicas locais (por exemplo, tempo de residência, profundidade de penetração) (Cuburu *et al.*, 2007).

As microagulhas podem ser fabricadas a partir de uma variedade de materiais em diferentes geometrias e tamanhos para atingir profundidades específicas no tecido. Elas também têm sido usadas para fornecer uma ampla gama de combinações de antígenos e adjuvantes. Embora estudos específicos de

administração de vacina mediada por microagulhamento na mucosa oral sejam limitados, vários estudos recentes sugerem que microagulhas podem superar as limitações de formas de dosagem anteriores para melhorar nossa compreensão da imunidade da mucosa oral e, finalmente, melhorar a administração de vacina na cavidade oral (Ma *et al.*, 2014).

Recentemente, foram relatados por meio de estudos a entrega mediada por microagulhamento de vacinas na mucosa oral, através de microagulhas com revestimento sólido (Ma *et al.*, 2014). Esses autores relataram em seus estudos de microagulhas com revestimento sólido, especificamente microagulhas de aço inoxidável revestidas aplicadas no lábio interno ou na língua dorsal de coelhos. Usando a sulforrodamina como modelo, os pesquisadores demonstraram a entrega tanto no lábio quanto na língua, com eficiência de 63,9% e 91,2%, respectivamente. Concluiu-se que não houve diferença significativa entre a aplicação no lábio ou na língua. Esse grupo também realizou estudos com a mesma tecnologia de microagulhamento para avaliar o efeito da lavagem salivar na aplicação de microagulhamento na cavidade oral (Ma *et al.*, 2014).

Embora as microagulhas distribuam os produtos biológicos diretamente no tecido, elas criam orifícios nos quais a saliva pode entrar e ainda diluir e eliminar os produtos biológicos. Não está claro como esses resultados se traduzem diretamente na entrega de componentes da vacina. No entanto, esse fato é uma consideração importante na dosagem de microagulhas para entrega na mucosa oral, o que sugere que o uso de películas mucoadesivas como coberturas para evitar essa difusão pode contribuir na eficiência da entrega. Sendo interessante o estudo de como essa difusão varia com a profundidade de penetração da microagulha e como ela varia *in vivo* com diferentes locais de entrega, uma vez que o fluxo salivar pode variar muito em diferentes áreas da boca (Ma *et al.*, 2014).

4. CONCLUSÃO

Vários são os fatores que tornam a mucosa oral uma área atraente e de grande interesse para a administração de fármacos. No entanto, obstáculos como barreiras fisiológicas e imunológicas contribuem para a degradação dos fármacos. Para superar esses obstáculos, estratégias foram utilizadas, tais como a utilização de sistemas mucoadesivos, que contribuem para a melhora da adesão do paciente e favorece um contato mais íntimo e prolongado do fármaco com a mucosa de absorção.

A administração de vacinas na mucosa oral, por meio de microagulhas permitem um controle preciso sobre as propriedades de entrega, como profundidade, uniformidade e dosagem. Para o desenvolvimento de vacinas eficazes para a mucosa bucal, questões-chave relacionadas ao tempo de residência da vacina, absorção, formulação do adjuvante, dose e local de entrega devem ser estudadas. No entanto, as formas de dosagem atualmente disponíveis são insuficientes para abordar todas essas questões.

Nanopartículas feitas com diferentes matrizes estão sendo usadas para melhorar a farmacocinética geral e farmacodinâmica dos fármacos transportados, além de melhorar a absorção dos medicamentos pela mucosa bucal. Nanopartículas são carreadores versáteis que podem ser adaptados para oferecer permeabilidade superior em todo o epitélio bucal e incorporados em filmes, adesivos ou géis convencionais. No entanto, as nanopartículas são estruturas altamente personalizáveis e a pesquisa e o desenvolvimento contínuos com foco na modificação da superfície, na composição química e em novos agentes de aprisionamento são cruciais para a fabricação de formulações que distribuam medicamentos de maneira eficiente pela via bucal.

Deste modo, nos próximos anos espera-se observar mais estudos com ênfase no desenvolvimento de sistemas de administração bucal de medicamentos para diferentes aplicações terapêuticas, por parte de pesquisadores acadêmicos e da indústria farmacêutica. O foco desses estudos devem se concentrar na melhoria da permeabilidade dos medicamentos por meio da mucosa bucal, sem toxicidade e com efeitos colaterais mínimos.

REFERÊNCIAS

- AKBARZADEH, A.R; Rezaei, S.S. Davaran, S.W, *et al.* Lipossoma: classificação, preparação e aplicações. **Nanoscale Res. Vamos**. Vol. 8, 2013.
- ALOMARI, M; MOHAMED, F.H; BASIT, A.W. Personalised dosing: printing a dose of one's own medicine **Int. J. Pharm**, p. 568-577. 2015.
- ANDREWS, G.P; LAVERTY, T.P; JONES, D.S. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Vol. 71, p. 505-518. 2009.
- BARUA, S; KIM, H; JO, K, *et al.* Técnicas de entrega de medicamentos para via bucal: estratégias de formulação e avanços recentes na dosagem design de formulário, **J. Pharm. Investigue**, p. 593–613. 2016.
- BAUMGARTNER, R; TEUBL, B.J; TETYCZKA, C; *et al.* Desenho racional e caracterização de uma nanossuspensão para administração intraoral considerando condições fisiológicas. **J. Farmacêutica Ciência**. Vol.105, p. 257–267. 2016.
- BELOQUI, A; DEL, P.R; ISLA, A; *et al.* Medicamento Carreadores lipídicos nanoestruturados como sistemas de administração oral para medicamentos pouco solúveis. **J. Entregar. Ciência. Tecnologia**. Vol. 42, p.144–154. 2017.
- BRANDTZAEG P. Nasal-associated lymphoid tissue immunity and vaccine development. **Adv Otorhinolaryngo**, 2011.
- CAFFAREL, E.S *et al.* A microneedle platform for buccal macromolecule delivery. **Science advances**, Vol. 7, n. 4, 2021.
- CAON, T; JIN, L, SIMÕES, C.M.O, *et al.* Melhorando a entrega da mucosa bucal de terapias de peptídeos e proteínas, **Pharm. Res**. Vol. 32 p.1–21. 2014.
- CHOU, W; GAMBOA, A; MORALES, J.O; Impressão a jato de tinta de pequenas moléculas, produtos biológicos e nanopartículas. **Internacional J. Farmacêutica**. 2021.
- CREIGHTON, R.L.; WOODROW, K.A; Microneedle mediated vaccine delivery to the oral mucosa. **Adv Healthc Mater**, 2019.
- CUBURU, N; KWEON M.N; SONG J.H; *et al.* Sublingual Vaccination. **Vaccine**, 2007
- DALY, R; HARRINGTON, T.S; MARTIN, G.D; *et al.* Inkjet printing for pharmaceutics - A review of research and manufacturing. **Internacional J. Farmacêutica**. 494, 554–567. 2015.
- DANCKWERTS, M.P. Intraoral Drug Delivery- A Comparative Review. **American Journal of Drug Delivery**, pp. 171-186. 2003.
- DAS, S; BHAUMIK, A. Entrega de medicamentos de proteínas e peptídeos: uma nova abordagem fundamental e perspectiva futura do mundo, **J. Pharm. Farmacêutico. Ciência**. p. 763–776. 2016.
- DIAS, S. *et al.* A administração na mucosa bucal como uma estratégia alternativa à via oral. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, p.120-133. 2007.

ELSAYED, A; AL-REMAWI, M; JABER, N, *et al.* Avanços na administração bucal e oral de insulina. **Internacional J. Pharm.** 2023.

FANG, C.L; AL-SUWAYEH, S.A; FANG, J.Y. Transportadores lipídicos nanoestruturados (NLCs) para distribuição e direcionamento de medicamentos. **Recent Pat Nanotechnol**, p.41–55. 2013.

FIGUEIRAS, A. *et.al* A mucosa bucal como uma via de administração alternativa: Potencialidades, limitações e formas farmacêuticas. **Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde**, p. 87-102. 2006.

FONTE, P. ANDRADE, F; ARAUJO, F, *et al.* Nanopartículas lipídicas sólidas revestidas para administração de insulina. **Métodos Enzymol**, p. 295–314. 2012.

GALLORINI, S; TACCONE, M; BONCI, A, *et al.* Sublingual immunization with a subunit influenza vaccine elicits comparable systemic immune response as intramuscular immunization, but also induces local IgA and TH17 responses. **Vaccine**, 2014.

GILHOTRA, *et al.* A clinical perspective on mucoadhesive buccal drug delivery systems. **The Journal of Biomedical Research**, pp. 81-97. 2014.

GHOSAL, K; CHANDRA, A; PRAVEEN, G; *et al.* **Eletrofiação sobre fundição com solvente: ajuste de mecânicas propriedades das membranas.** 2018.

HAZZAH, H.A; FARID; R.M; NASRA, M.M, *et al.* Uma nova abordagem para tratamento de lesões pré-cancerosas com géis carregados de nanopartículas lipídicas sólidas de curcumina: in vitro e avaliação clínica. **Drug Deliv**, p.1409–1419, 2016.

HEARNDEN, V. *et al.* New developments and opportunities in oral mucosal drugdelivery for local and systemic disease. **Advanced Drug Delivery Reviews**, p. 16- 28, 2012.

HOUDHARY, R.D.C, ATEL, V.A.P HHALOTIYA, U.K.C *et al.* **Desenvolvimento e caracterização de parâmetros farmacocinéticos de filmes de rápida dissolução contendo levocetirizina.** 2012.

HUA, S. Avanços em abordagens de distribuição de medicamentos nanoparticulados para administração sublingual e bucal, **Front. Farmacol**, 2019.

ILLUM L.J. Nasal drug delivery--possibilities, problems and solutions. **Control Release** 2003.

IRFAN, M; RABEL, S; BUKHTAR, Q, *et al.* Oralmente filmes desintegrantes: uma expansão moderna no sistema de distribuição de medicamentos. **Farmaci Saudita**. Jornada 24, p. 537–546. 2016.

JACOB, S. *et al.* An Updated Overview of the Emerging Role of Patch and Film-Based Buccal. **Delivery Systems. Pharmaceutics**. 2021.

JONG W.H.D; BORM P.J.A. Liberação de fármacos e nanopartículas: aplicações e perigos. **Int J Nanomedicina**, p.133-149. 2008.

KARKI, S; KIM, H; NA, S.J, *et al.* Filmes finos como uma plataforma emergente para distribuição de medicamentos. **Asiático J. Pharm. Ciência**. Vol.11, p. 559–574. 2016.

KRAAN, H. *et al.* Buccal and sublingual vaccine delivery. **Journal of Controlled Release**, Vol. 190, p. 580-592. 2014.

KRAUEL, K; DAVIES, N; HOOK, S, *et al.* Using different structure types of microemulsions for the preparation of poly(alkylcyanoacrylate) nanoparticles by interfacial polymerisation. **Journal of Controlled Release**. Vol. 106, 76–87. 2005.

LAM, J.K.W. *et al.* Oral transmucosal drug delivery for pediatric use. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Vol.73, p. 50-62, 2014.

LEE H.J; CHO, H; KIM, M.G, *et al.* Sublingual Immunization of Trivalent Human Papillomavirus DNA Vaccine in Baculovirus Nanovector for Protection against Vaginal Challenge. **Plos One**, 2015.

LV Q.; SHEN C.; LI X, *et al.* Yuan Mucoadhesive buccal films containing phospholipid-bile salts-mixed micelles as an effective carrier for Cucurbitacin B delivery, **Drug Deliv.**, Vol.22, 351-358, 2015.

LOPES, J.C.G. **Administração transmucosal: estratégias tecnológicas para a administração de fármacos.** Tese de Doutorado. 2014.

MA, Y; TAO W; KREBS S.J, *et al.* Vaccine delivery to the oral cavity using coated microneedles induces systemic and mucosal immunity, **Pharm Res**, 2014.

MACEDO, A.S; CASTRO, P.M; ROQUE, L, *et al.* Fonte Novel and revisited approaches in nanoparticle systems for buccal drug delivery. **J. Control. Release**, Vol. 320 p. 125-141, 2020.

MADHAV, N.V. *et al.* Orotransmucosal drug delivery systems: A review. **Journal of Controlled Release**, Vol. 140, p. 2-11. 2009.

MARTINS, J.P; SANTOS, H.A **Nanotecnologia para administração oral de medicamentos: do conceito às aplicações.** Imprensa Acadêmica: Cambdrige, MA, EUA, 2020.

MONTENEGRO, M.N; REYES, P.E; JARA, M.O; *et al.* **O efeito da impressão a jato de tinta sobre filmes poliméricos como potenciais sistemas de administração de produtos biológicos bucais.** 2018.

MORALES, J.O; BRAYDEN, D.J. Buccal delivery of small molecules and biologics: of mucoadhesive polymers, films, and nanoparticles. **Curr. Opin. Pharmacol., Anti-infectives, New Technologies**. Vol.36, p. 22-28. 2017.

MORALES, J.O.; MCCONVILLE, J.T. Novel strategies for the buccal delivery of macromolecules. **Drug Dev Ind Pharm**, Early Online, p. 1–12, 2014.

MOUFTAH, S; ABDEL-MOTTALEB, M.M; LAMPRECHT, A. Entrega bucal de heparina de baixo peso molecular por nanopartículas de polimetacrilato catiônico, **Int. J. Farmacêutica**, p. 565–574. 2016.

NAGAVARMA, B.V.N, HEMANT K.S.Y, AYZAZ A, *et al.* Diferentes técnicas para a preparação de nanopartículas poliméricas - uma revisão. **J Pharm Clin Res**, 2012.

NAIR, V.V; CABRERA, P; RAMÍREZ C.L, *et al.* Buccal delivery of small molecules and biologics: of mucoadhesive polymers, films, and nanoparticles – an update. **Int. J. Pharm**,

2023.

NETTER, F.H. **Atlas of Human Anatomy**. Saunders. Elsevier, 5th ed. 2010.

NICOLAZZO, J.A.; REED B; FINNIN B. C. Buccal penetration enhancers-How do they really work?. **Journal of Controlled Release**, Version. 105, p. 1-15. 2005.

PATEL, V.F; LIU F; BROWN M.B. Advances in oral transmucosal drug delivery. **Journal of Controlled Release**, 153, p. 106-116, 2011.

PATIL, N.H; DEVARAJAN, PV. Nanopartículas de ácido algínico carregadas de insulina para sublingual. **Entregar**. Vol. 23 p.429–436. 2016.

ÖBLOM, H; SJÖHOLM, E; RAUTAMO, M, *et al.* **Towards printed pediatric medicines in hospital pharmacies: comparison of 2D and 3D-printed orodispersible warfarin films with conventional oral powders in unit dose sachets**. 2019.

RAGHAV, H. *et al.* Mucoadhesive buccal drug delivery: An overview. **Journal of Pharmacy Research**, Vol.4, p. 72-76. 2011.

RAO, S; SONG, Y; PEDDIE, F, *et al.* Redução do tamanho de partícula para a faixa nanométrica: uma abordagem promissora para melhorar a absorção bucal de medicamentos pouco solúveis em água. **Internacional J. Nanomedicina**. Vol. 6, p.1245–1251. 2011.

RENUKUNTLA, J, VADLAPUDI, A.D; PATEL, A, *et al.* Abordagens para melhorar a biodisponibilidade oral de peptídeos e proteínas, **Int. J. Farmacêutica**, p. 75–93. 2013.

ROSSI, S.; SANDRI, G; CARAMELLA C.M. Buccal drug delivery: A challenge already won? **Drug Discovery Today: Technologies**, Vol. 2, p. 59-65. 2005

ROSSI S; VIGANI B; SANDRI G, *et al.* Avanços recentes na abordagem de interação de muco para o fornecimento de drogas vaginais: de nanopartículas mucoadhesivas a nanopartículas penetrantes de muco. **Exp Opinion Drug Deliv**. 2019.

SALAMAT, M.N; CHITTCHANG, M; JOHNSTON, T.P. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Vol. 57, p. 1666-1691. 2005.

SANDLER, N; IHALAINEN, P; KRONBERG, L, *et al.* Impressão a jato de tinta de substâncias medicamentosas e uso de substratos porosos para dosagem individualizada. Vol. 100, p. 3386–3399. 2011.

SANDRI, G. *et.al.* (Trans)buccal drug delivery. **Nanotechnology for Oral Drug Delivery, Elsevier Inc**, 2020.

SANGEETHA S. *et al.* Mucosa as a route for systemic drug delivery, **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, Vol. 1, p. 178-187. 2010.

SATTAR M; SAYED, O. M; LANE, M. E. Oral transmucosal drug delivery - Current status and future prospects. **International Journal of Pharmaceutics**, p. 498-506. 2014.

SHAKYA, P. *et al.* Palatal mucosa as a route for systemic drug delivery: A review. **Journal of Controlled Release**, Vol. 151, pp. 2-9. 2011.

SHIPP, L; OLIVEIRA, F; KERAI-VARSANI, L, *et al.* Filmes bucais: uma revisão de

oportunidades terapêuticas, formulações e abordagens relevantes de avaliação. **J. Contr. Lançamento**, p. 1071-1092, 2022.

SIEMANN, U. **Tecnologia de fundição por solvente - uma ferramenta versátil para produção de filmes finos**, p. 1-14. 2005.

SILVA, A.C. *et al.* Lipid-based nanocarriers as an alternative for oral delivery of poorly water-soluble drugs: Peroral and mucosal routes. **Current Medicinal Chemistry**, Vol. 19, p. 4495-4510. 2012.

SILVIA, R; GIUSEPPINA, S; CARLA, M, *et al.* Buccal drug delivery: A challenge already won? **Drug Discovery Today: Technologies**, Vol. 2, Issue 1, 2005.

SMART, J.D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 57, p. 1556-1568. 2005.

SOHI, H; AHUJA, A; AHMAD, F.J, *et al.* Avaliação crítica de intensificadores de permeação para administração de medicamentos à mucosa oral. **Desenvolvedor de drogas**. Ind. 36, p. 254–282. 2010.

SUDHAKAR, Y; KUOTSU, K; BANDYOPADHYAY, A.K. Buccal bioadhesive drug delivery- a promising option for orally less efficient drugs. **Journal of Controlled Release**, p. 15-40. 2006.

SUH, D. M; HANES J. Rastreamento de múltiplas partículas em tempo real: aplicação no fornecimento de drogas e genes. **Adv Drug Deliv Rev**, p. 63-78, 2005.

THAKKAR, R; THAKKAR, R; PILLAI, A, *et al.* Triagem sistemática de polímeros farmacêuticos para processamento de extrusão por fusão a quente: uma revisão abrangente. **Internacional J. Farmacêutica**. 2020.

TANGRI, P. Mucoadhesive drug delivery: Mechanism and methods of evaluation. **International Journal of Pharma and Bio Sciences**, Vol. 2, p. 458-467. 2011.

VANIC, Z; SKALKO B. N. Nanopharmaceuticals for improved topical vaginal therapy: can they entregar? **Eur J Pharm Sci**, 2013.

VASIR, J.K; TAMBWEKAR, K. L; GARG, S. Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, p. 13- 32. 2003.

VENUEOPNRNRU, P; SNPNR, A; VENXNRESNRU, N, *et al.* Nanopartículas poliméricas bioadesivas para entrega bucal de insulina: preparação e caracterização. **Pharmazie**, 2001.

YANG, T.Z; WANG, X.T; YAN, X.Y, *et al.* Vesículas deformáveis fosfolipídicas para administração bucal de insulina, **Chem. Farmacêutico**, p. 749–753. 2002.