

Desenvolvimento de Filmes Orodispersíveis com Adição de Cafeína para Praticantes de Atividades Físicas

Gabriel Henrique Whitehead Morales, Vanessa Viana Almeida Lopes, Gabriel Camargo de Jesus, Carolina Prampolim Silva, Antonio Cesar Teixeira de Toledo, Claudemar José Trevizam, Beatriz Helena Pizarro de Lorenzo, Cristiane Ronchi de Oliveira, Juçara Noeli da Silva, Érika Simone Lopes, Helena Torres Meirelles, Natalia Castanha da Silva, Thais Battibugli, Vanessa Domingues Ramalho, Flávia Noeli de Souza Infante, Humberto Moreira Spindola*

UniAnchieta -Centro Universitário Padre Anchieta -Curso de Farmácia -Campus Prof. Pedro. C. Fornari -Av. Odila Azalim, 575 -Vila Jundiainópolis -Jundiaí/SP1

*Autor para Correspondência: Centro Universitário Padre Anchieta, Avenida Doutor Adoniro Ladeira, 94, Km 55,5,Rodovia Anhanguera, Jundiaí, São Paulo, Brasil.

Todos os autores deste artigo declaram que não há conflito de interesses

Artigo original

Resumo

A administração do fármaco deve ser uma forma prática e fácil para o paciente, normalmente as formas mais utilizadas é por via oral; o filme orodispersível tem grande facilidade para o consumo, não havendo a necessidade de deglutir, pois com o contato da saliva o strip irá dissolver em poucos segundos, tem um alto poder de absorção pela mucosa oral com biodisponibilidade de 10 à 15 minuto; sendo considerado bem rápido comparado a outras formas farmacêuticas. A Cafeína, utilizada principalmente por praticantes de esportes, como pré-treino, tem ação diurética da classe das Metilxantinas que acaba estimulando a secreção de ácido gástrico, paciente com úlceras peptídicas devem evitar esse medicamento. **Objetivo:** Indivíduos que buscam maior disposição energética e suplementação que possam trazer um melhor desempenho geral para praticar esportes, contendo Cafeína na concentração de 25mg. **Material e Métodos:** Suspensão do ativo foi preparado e realizado o controle de qualidade físico-químico. Do ponto de vista físico-químico, foram avaliados: pH, teor de umidade, uniformidade, atividade de água (Aw), avaliação organoléptica, variação do peso e dissolução

in vitro – solução tampão de fosfato pH 6,8(900ml). Em relação aos métodos utilizados, foi realizado a moldagem com solvente: Solução polimérica em superfície plana para formar filme após secagem; técnica difundida, o ativo farmacêutico fica suspenso/dissolvido em uma solução de polímeros, plastificantes entre outros ingredientes incluídos solventes voláteis; a solução polimérica é espalhada por uma superfície plana e posteriormente é levada para secagem em uma estufa; a película que se forma é cortada e armazenada em embalagem adequada.

Resultados: Obteve-se uma formulação com um filme bem estruturado e uma ótima aparência, sabor levemente amargo por conta do ativo, solubilização adequada. O strip apresentou teor de umidade de 11.20%, atividade de água (Aw) em 0,800 Aw **Conclusão:** O filme orodispersível apresentou resultados satisfatório e adequado conforme o controle de qualidade, pode ser utilizado pelos praticantes de esportes preferencialmente antes do treino, assim se garante com uma melhora na disposição física, favorecendo e colaborando com os treinos.

Palavras-chave: *Filme orodispersível, cafeína, pré-treino, atividade física, atletas, formas farmacêuticas.*

Development of Orodispersible Films With Added Caffeine for Practitioners of Physical Activities

Abstract

The administration of the drug must be a practical and easy way for the patient, usually the most used forms are orally; the orodispersible film is very easy to consume, with no need to swallow, as with saliva contact the strip will dissolve in a few seconds, it has a high absorption power by the oral mucosa with bioavailability from 10 to 15 minutes; being considered quite fast compared to other pharmaceutical forms. Caffeine, used mainly by sports practitioners, as pre-workout, has a diuretic action of the Methylxanthines class that ends up stimulating a secretion of gastric acid, patients with peptide ulcers should avoid this medication. **Objective:** Individuals seeking greater energy disposition and supplementation that can bring a better overall performance to play sports, containing Caffeine at a concentration of 25mg. **Material and Methods:** Suspension of the asset was prepared and physical-chemical quality control was carried out. From a physicochemical point of view, the following parameters were taken: pH, moisture content, uniformity, water activity (Aw), organoleptic evaluation, weight variation and in vitro dissolution - phosphate buffer solution pH 6.8 (900ml). Regarding the methods used, molding was performed with solvent: Polymer solution on a flat surface to form a film after drying; widespread technique, the pharmaceutical active is suspended / dissolved in a

solution of polymers, plasticizers and other ingredients including volatile solvents; the polymeric solution is spread over a flat surface and then taken to drying in an oven; a film that forms is cut and stored in suitable packaging. **Results:** Information was obtained with a well-structured film and a great appearance, slightly bitter taste due to the active, adequate solubilization. The strip presented a moisture content of 11.20%, water activity (A_w) at 0.800 A_w . **Conclusion:** The orodispersible film presented satisfactory and adequate results according to quality control, it can be used by sports practitioners preferably before training, so if guaranteed with an improvement in the physical disposition, favoring and collaborating with the trainings.

Keywords: *Orodispersible film, caffeine, pre-workout, physical activity, athletes, dosage forms.*

Introdução

A cafeína (trimetilxantina) é uma droga psicotrópica do grupo de estimulantes do sistema nervoso central, com um efeito de aumentar o estado de alerta do indivíduo e reduzir a sensação de fadiga. É amplamente utilizada como uma substância ergogênica, que consiste em melhora das diferentes formas de rendimento desportivo, e é uma das substâncias estimulantes mais consumidas do mundo¹ e é bem absorvida por via oral. Nas últimas décadas foram feitos diversos estudos sobre as atividades ergogênicas do café nas práticas esportivas. Sendo o café, um possível auxiliar direto para aprimoramento de resistência em práticas esportivas, tendo efeitos positivos na transmissão de impulsos nervosos e na lipólise celular^{2,3,4,5}.

Os filmes orodispersíveis, ou lâminas orodispersíveis, estão cada vez mais sendo aceitos como formas farmacêuticas, devido à eficiência de dissolução na cavidade oral quando em contato com a saliva. Não requer mastigação e é de rápida absorção e biodisponibilidade instantânea devido ao alto fluxo sanguíneo e permeabilidade da mucosa oral⁶. Além disso, são de alta conveniência, por serem absorvidos em menos de um minuto, sem a necessidade de utilizar um meio líquido. Um grande número de ativos farmacêuticos podem ser veiculados para os mais diversos usos, como para doenças gastrointestinais, geriatria, náusea, dores, etc⁷.

Os filmes orodispersíveis combinam todas as vantagens que estão contempladas em outras formas farmacêuticas como comprimidos e grânulos em pó (doses unitárias com dosagens específicas, administração própria), tal qual, também contemplam as vantagens das formas farmacêuticas líquidas (facilidade na deglutição e rápida biodisponibilidade). Algumas das principais vantagens desta forma farmacêutica: não necessidade de água ou colher, não

necessidade de deglutir, maior precisão de dose quando comparado com xaropes, a droga entra na circulação sistema com redução de efeito de primeira passagem hepática, efeitos colaterais mínimos, o ambiente ácido destrutivo do estômago pode ser evitado, etc.⁸.

A cafeína tem ação diurética leve que acaba aumentando o balanço urinário de sódio, cloreto e potássio e pertencendo a classe de metilxantinas acaba estimulando a secreção de ácido gástrico, os indivíduos com úlcera péptica devem evitar alimentos e bebidas contendo metilxantinas^{9,10}.

Os filmes orodispersíveis possuem as mais diversas vantagens, entre elas: não passar diretamente pelo ambiente ácido gástrico do estômago, aumento da biodisponibilidade do ativo, alguns ativos podem ser absorvidos a partir da boca, faringe e esofago, conforme a saliva é deglutida e atinge o estômago, aumentando a biodisponibilidade do fármaco vinculado, maior aceitabilidade e facilidade de administração em pacientes acamados, geriátricos, pediátricos ou psiquiátricos que se recusam deglutir comprimidos ou cápsulas¹¹, podendo assim ser um objeto de estudo para o público alvo, praticantes de atividades físicas, que muitas vezes fazem um uso contínuo deste tipo de ativo e acabam sofrendo com seus efeitos colaterais.

Diante do que foi exposto, o presente trabalho tem como objetivo principal desenvolver um filme orodispersível contendo como ativo a cafeína e tendo como público final os praticantes de esportes que buscam uma maior conveniência na suplementação de ativos que possam trazer melhoras no desempenho em geral.

Métodos – Estudo: experimental

Método usuais de preparo para filmes orodispersíveis¹²:

- Moldagem com solvente: moldagem de uma solução polimérica em superfície plana para formar filme após secagem;

Técnica muito difundida, em que o ativo farmacêutico fica suspenso/dissolvido em uma solução de polímeros, plastificantes entre outros ingredientes incluídos solventes voláteis.

A solução polimérica é espalhada por uma superfície plana e posteriormente é levada para secagem que pode ser uma estufa ou câmara de convecção de ar para evaporar os solventes voláteis.

A película que se forma é cortada e armazenada em embalagem adequada.

Outros métodos:

- Extrusão por fusão à quente: Comumente utilizado para preparar grânulos, comprimidos de liberação controlada, medicamentos transdérmicos e sistemas de administração de medicamentos transmucosos. O processo ganhou popularidade na indústria farmacêutica recentemente.

Na extrusão à quente, os ingredientes secos são aquecidos e homogeneizados pela ação de um parafuso da extrusora até que sejam fundidos e misturados completamente. O material fundido é pressionado na forma de filme desejada.

- Moldagem (fundição semi-sólida): É preparado uma solução de polímero hidrossolúvel formador de filme. Essa solução é adicionada a um polímero que tenha sido preparado com um reagente (hidróxido de sódio ou hidróxido de amônio).

Em seguida, é adicionado o plastificante de modo a obter um solução viscosa para então ser formado o filme.

O método utilizado para o presente estudo foi o de moldagem com solvente, por apresentar maior praticidade e conveniência.

Composição geral da formulação padrão para base de filme:

FASE	COMPONENTE	QTD % (P/P)	FUNÇÃO
A	Goma Carboximetilcelulose (CMC)	1	Polímero hidrossolúvel, agente espessante.
A	Pullulan	16	Polímero hidrossolúvel
A	Acessulfato de potássio	0,5	Edulcorante
A	Lecitina de soja	0,5	Surfactante
A	Manitol	2	Edulcorante
A	Sorbato de potássio	0,2	Conservante
A	Benzoato de sódio	0,1	Conservante
A	Sucralose	0,3	Edulcorante
B	Água purificada	Qsp	Diluyente
C	Mentol	1	Flavorizante
C	Carbowax 400 (PEG 400)	2	Plastificante
C	Tween 80	1	Tensoativo
C	Propilenoglicol	1,75	Agente levigante

D	Dimetil polissiloxano	1,00	Controle de bolhas
---	-----------------------	------	--------------------

Composição teste 01, substituindo a matéria-prima Pullulan - por Amido de milho modificado + carragena.

FASE	COMPONENTE	QTD % (P/P)	FUNÇÃO
A	Goma Carboximetilcelulose (CMC)	1	Polímero hidrossolúvel, agente espessante.
A	Amido de milho modificado	15,75	Agente espessante
A	Goma carragena – Kappa	0,25	Agente espessante
A	Acessulfato de potássio	0,5	Edulcorante
A	Lecitina de soja	0,5	Surfactante
A	Manitol	2	Edulcorante
A	Sorbato de potássio	0,2	Conservante
A	Benzoato de sódio	0,1	Conservante
A	Sucralose	0,3	Edulcorante
B	Água purificada	Qsp	Diluyente
C	Mentol	1	Flavorizante
C	Carbowax 400 (PEG 400)	2	Plastificante
C	Tween 80	1	Tensoativo
C	Propilenoglicol	1,75	Agente levigante
D	Dimetil polissiloxano	1,00	Controle de bolhas

Procedimento padrão para ambos os testes:

1. Solubilizar fases A+B;
2. Triturar os componentes da fase C para serem incorporados na fase A+B;
3. Por fim adicionar a fase D;
4. Após o preparo da solução, é necessário uma superfície plana e uma posição correta;
5. Despejar a solução e arrastar para formação de uma camada de filme;
6. Deixar secar em estufa;
7. Realizar os cortes dos filmes no tamanho pré-padronizado.

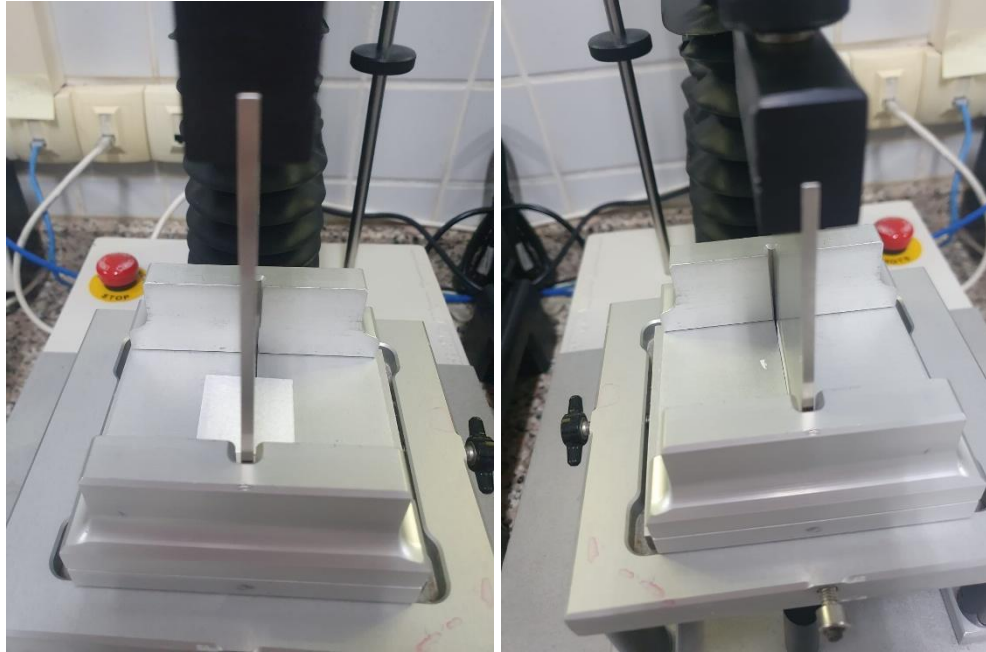
Resultados

Tabela 01: Análises físico-químicas de filmes orodispersíveis.

ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS	FÓRMULA PADRÃO	FÓRMULA TESTE 01
AVALIAÇÃO ORGANOLÉPTICA	BRANCO LEITOSO COM PEQUENOS PONTOS BRANCOS REGULARES	BRANCO LEITOSO COM MUITOS PONTOS BRANCOS E IRREGULARES
PH – SOLUÇÃO 1%	6,9	7,2
VARIAÇÃO DO PESO	112,1 mg	130 mg
TEOR DE UMIDADE (105° C - %)	11.20 %	16.5 %
DISSOLUÇÃO IN VITRO – SOLUÇÃO TAMPÃO DE FOSFATO PH 6,8 (900 ml) ¹	DISSOLUÇÃO TOTAL: 4 MINUTOS – 100% DISSOCIADO.	DISSOLUÇÃO TOTAL: 10 MINUTOS – 100% DISSOCIADO.
ATIVIDADE DE ÁGUA – Aw	0,800 Aw	0,980 Aw
ESPESSURA	500 µm	7000 µm
RIGIDEZ (N)	1.2 +- 0.5	0.5 +- 0.3

Observações dos testes físico-químicos:

1. Teste de dissolução in vitro: teste realizado com solução tampão de fosfato com pH 6,80 (900 ml), a 37°C com coletas de 2, 4, 6 e 10 minutos.
2. Regidez, medido com o texturômetro digital.
3. Espessura, medido com micrômetro digital.
4. Os valores de +- foram realizados avaliando os resultados das medidas avaliadas em triplicata para cada teste utilizando o texturômetro.



Análise em texturômetro – Tax.t Plus, realizada no dia: 09/06/2021.

Discussão

Características ideais da produção de filmes orodispersíveis:

Características ideais do filme orodispersível"

Deve ser fino (20-500um) e flexível;

Possuir área de superfície entre 1 a 20cm², dependendo da dose do ativo veiculado;

Ser estável o bastante para garantir seu processo de preparação, embalagem, manuseio e administração;

Ser resistente às condições ambientais, como umidade e temperatura;

Ser fácil de transportar, não pegajoso e manter a forma plana sem enrolar.

Promover sensação bucal agradável e paladar aceitável;

O tempo de desintegração na boca deve ser o mais curto possível, em poucos segundos (5 segundos), não requerendo a administração de água e deixando um bom sabor;

Não deixar resíduo nenhum na boca após sua administração oral.

Abordagens para mascarar o sabor:

Abordagens para mascarar o sabor existem vários fármacos que não possuem gosto agradável Como o ativo farmacêutico vai ser liberado em um órgão sensível ao gosto e altamente desenvolvido, considerações cuidadosas relacionadas aos fatores organolépticos são

necessárias, especialmente no caso das drogas de sabor amargo, como o metronidazol, por exemplo.

Diversas abordagens são exploradas para mascarar o sabor amargo ou qualquer outro gosto ruim da formulação. Isso inclui a adição de adoçantes, flavorizantes, ajuste de pH ou até mesmo o encapsulamento dos ativos em micropartículas. Essas abordagens são frequentemente necessárias para melhorar a aceitabilidade da forma de dosagem.

Ao mascarar o gosto amargo do metronidazol, Mohire et al. usaram três abordagens: adição de adoçantes como sacarina de sódio, formação de um complexo e ocasionar dormência da língua.

O complexo foi preparado pela trituração do fármaco e extrato de *Glycyrrhiza glabra*. A dormência da língua foi realizada pela adição de eugenol à formulação. O estudo obteve melhores resultados com a formação do complexo do fármaco com *G. glabra*. No entanto, abordagens mais práticas precisam ser consideradas e para isso utiliza-se a adição de adoçantes e flavorizantes.

Os excipientes à base de açúcar altamente solúveis em água e de rápida dissolução são o manitol, o aspartame e o ácido cítrico. Os flavorizantes são hortelã, laranja, hortelã-pimenta e morango.

Cálculos farmacotécnicos necessários:

Padronização do peso e tamanho médio dos filmes. Cálculo de quantidades de base necessária de acordo com a dosagem prescrita.

Fator de conversão de filme seco para o peso do veículo:

Necessário somar as massas de todos os itens da fórmula, com exceção do qsp de água. Ou seja peso total dos ingredientes não evaporados após laminação e secagem = 27.780 g

$$FC = 100 / 27.78 = 3,6x$$

Determinação do peso médio do filme + inerte:

Considerando, a título de cálculo inicial, um filme seco com 50mg de manitol preparado conforme cálculo abaixo e que tenha obtido um filme de 9cm³ (3x3cm) possui peso médio de 0,110g (110mg).

Quantidade de inerte = 50 mg de manitol x 100 unidades = 5000 mg (5g) de manitol

*A quantidade de inerte se refere quantidade de material sólido que será incorporado na base filme.

Cálculo de inerte para a prescrição das formulações testadas: 25 mg de manitol + 25 mg de cafeína anidra = 50 mg de inerte (sólido).

Cálculo da quantidade de base necessária:

(Peso médio - 50mg inerte) × quantidade filmes) x fator de correção

(110mg - 50mg de inerte) × 100] x fator de correção

[60 x 100] x 3,6 = 21600mg (21,6g)

Adicionar 5g de manitol em 21.6g da base filme.

Conclusão

O teste com a nova formulação proposta (com amido de milho modificado e carragena) não obteve uma boa performance, visto que os filme após o processo de fabricação ficou com um aspecto: gumoso, apresentando pontos visíveis de má solubilização do ativo, o filme ficou extremamente flexível e sem estrutura, além de ficar extremamente com um sabor amargo – impossibilitando a administração por via oral.

A formulação padrão obteve uma ótima performance, com filmes de boa estrutura e teve um melhor mascaramento do sabor e aparência – não apresentou grumos e teve uma ótima solubilização da cafeína anidra, em comparação com a fórmula teste.



Testes iniciais com a base de filme padrão.

Houve alteração dos cálculos de dosagem da cafeína anidra, visto que, a formulação calculada com 50 mg per filme - apresentou dificuldades de solubilização total na base do filme orodispersível.



Testes inicial com a fórmula teste 01 – na foto da direita, observamos a dificuldade de solubilização da cafeína anidra na base de filme.

Uma nova dosagem foi calculada da cafeína anidra – 25 mg, em que apresentou ótimos resultados de solubilização na base do filme orodispersível, além de propiciar um sabor e aparência mais agradáveis ao filme após processo de fabricação.

A fórmula de teste 01 não teve bons resultados: visto que a solubilização do inerte não teve boa performance, além da base de filme ter ficado pegajosa e apresentar aspecto gumoso.

Acreditamos que, por conta do amido e do hidrocolóide (carragena) dentro da fórmula 01 a base de filme apresentou gumosidade, além de ter retido água após o processo de secagem (*overnight*) quando em comparação com o teste padrão. Quando em excesso, os hidrocolóides tendem naturalmente à reter água dentro de sua composição, não permitindo o correto processo de secagem e posterior laminação da base do filme.

Já no teste padrão (contendo o Pullulan na formulação), pudemos observar uma certa elasticidade e formação de um filme forte e coeso. Pullulan é um polissacarídeo neutro solúvel em água e de origem microbiológica. É produzido fermentando amido pelo fungo *Aureobasidium pullulans*^{22,23}.

Pullulan é descrito como um intermediário entre amilolose e dextrano devido a seu padrão de ligação intermolecular. Isso confere a singularidade ao pullulan em termos de sua alta solubilidade na água e da alta flexibilidade estrutural.

Sendo assim, o teste da formulação padrão com o Pullulan na composição da formulação geral, apresentou uma melhor uniformidade após processo de laminação. Além de apresentar: melhor solubilização do ativo, melhor aparência geral e ganhos consideráveis em todos os aspectos físico-químicos obtidos neste presente estudo.

Sendo esta, a formulação principal para atletas em que o sabor e dissolução é agradável e conseguimos alcançar todos os padrões físico-químicos necessários para uma boa ingestão, sem nenhum sabor amargo residual e sem maiores problemas de solubilização do ativo.

Abordagens para mascarar o sabor:

Encontram-se inúmeros fármacos que não possuem gosto agradável. Do modo que o ativo farmacêutico na abordagem de filme orodispersível será liberado em um órgão sensível ao gosto e altamente desenvolvido, considerações cuidadosas relacionadas aos fatores organolépticos são necessárias, especialmente no caso das drogas de sabor amargo, como a cafeína, por exemplo.

Várias abordagens são exploradas para mascarar o sabor amargo ou qualquer outro gosto ruim da formulação. Isso inclui a adição de adoçantes, flavorizantes, ajuste de pH ou até mesmo o encapsulamento dos ativos em micropartículas. Essas abordagens são frequentemente necessárias para melhorar a aceitabilidade da forma de dosagem.

Ao mascarar o gosto amargo da cafeína, pode ser algumas abordagens: adição de adoçantes como sacarina de sódio, formação de um complexo para ocasionar dormência da língua, ou outras abordagens similares.

No entanto, abordagens mais práticas precisam ser consideradas e para isso utiliza-se a adição de adoçantes e flavorizantes.

Utilizamos de excipientes à base de açúcar altamente solúveis em água e de rápida dissolução como: manitol, o aspartame e o ácido cítrico. Os flavorizantes mais comuns para estas aplicações são: hortelã, laranja, hortelã-pimenta, morango e mentol. Para nossa aplicação, utilizamos o mentol como flavorizante.

Embalagem e Armazenamento:

Os filmes orodispersíveis podem ser embalados em sachês de alumínio e cartuchos plásticos. Sendo possível cortar papel manteiga em um tamanho moderadamente maior do que o filme e assim envolver uma unidade de filme para prevenir que grudem.

Normalmente os filmes deve ser armazenados em temperatura ambiente protegidos da umidade e de altas temperaturas, mas pode variar de acordo com natureza do ativo farmacêutico veiculado. O prazo de validade que foi estipulado é de 90 dias.

Referências

1. Tarnopolsky MA. Caffeine and endurance performance. *Sports Med* 1994;18:109-25.
2. Costill DL, Dalsky GP, Fink WJ: Effects of caffeine ingestion on metabolism and exercise performance. *Med Sci Sports Exerc* 1978;10: 155-8.
3. Ivy JL, Costill DL, Fink WJ, Lower RW. Influence of caffeine and carbohydrate feedings on endurance performance. *Med Sci Sports Exer* 1979;11:6-11.
4. Essig D, Costill DL, Van Handel PJ. Effects of caffeine ingestions on utilization of muscle glycogen and lipid during ergometer cycling. *Int J Sports Med* 1980;1:86-90.
5. Arunkanth. Novel drug delivery technologies: a challenging global scenario. *Indian J Res Pharm Biotechnol* 2013;8:468-82. Acesso em: 26 abril, 2021.
6. Arya A, Chandra A, Sharma V, Pathak K. Fast dissolving films: an innovative drug delivery system and dosage form. *Int J Chem Tech* 2010; 1: 576-83.
7. Siddiqui MDN, Garg G, Sharma PK. A Short Review on "A Novel Approach in Oral Fast Dissolving Drug Delivery System and Their Patents". *Adv. Biol. Res. (Rennes)*. 5, 291–303 (2011).
8. Whalen K, Finker R, Panavelil TA. *Farmacologia ilustrada. Tradução e revisão técnica: Augusto Langeloh*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.
9. Katzung BG. *Farmacologia básica & clínica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

10. Mandeep K, Rana AC, Nimrata S. Fast Dissolving Films: An Innovative Drug Delivery System. *Fast Dissolving Films: An Innovative Drug Delivery System*, 2013;2(1):14-24.
11. Amin P, Gangurde A, Alai P. Oral Film Technology: Challenges and Future Scope for Pharmaceutical Industry. *Int. J. Pharm. Pharm. Res.* 2015;3:183-203.
12. Şene S, et al. Chitosan films and hydrogels of chlorhexidine gluconate for oral mucosal delivery. *Int. J. Pharm*, 2000;193:197-203.
13. Park SI, et al. Comparison of tadalafil pharmacokinetics after administration of a new orodispersible film versus a film-coated tablet. *Drug Des. Devel. Ther.* 12, 935–942 (2018).
14. Loprete L, Leuratti C, Frangione V, Radicioni M. Pharmacokinetics of a Novel Sildenafil Orodispersible Film Administered by the Supralingual and the Sublingual Route to Healthy Men. *Clin. Drug Investig*, 2018;38:765-772.
15. Chaves P, et al. Carvedilol-loaded nanocapsules: Mucoadhesive properties and permeability across the sublingual mucosa. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017;114:88-95.
16. Dey P, Ghosh A. Wafers: An innovative advancement of oro-dispersible films. *Int. J. Appl. Pharm*, 2016;8:1-7.
17. Saini S, Hooda M, Nanda A, Komal. Fast Dissolving Films (FDF): Innovative Drug Delivery System. *Pharmacologyonline*, 2011;928:919-928.
18. Bala R, Khanna S, Pawar P. Design Optimization and In Vitro - In Vivo Evaluation of Orally Dissolving Strips of Clobazam. *J. Drug Deliv*, 2014:1-15.
19. Koland M, Sandeep V, Charyulu N. Fast Dissolving Sublingual Films of Ondansetron Hydrochloride: Effect of Additives on in vitro Drug Release and Mucosal Permeation. *J Young Pharm*, 2010;2:216-222.
20. Ding A, Nagarsenker M. Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Films for Delivery of Triclosan to the Oral Cavity. *AAPS PharmSciTech*, 2008;9:349-356.
21. Kassem AEA, Marzouk MA, El-Adawy SA, Dawaba AM. Preparation and Evaluation of Montelukast Sodium Sublingual Films. *J. Pharm. Sci. Pharmacol*, 2017;3:98-106..

22. G.P. Rajalekshmy GP, Mariya RA, Rekha MR. Chapter 16 - Pullulan-based nanomaterials in drug delivery applications Biopolymer Pullulan-Based in Nanomaterials in Drug Delivery and Biomedical Applications. 2021:383-404.
23. Dmour I, Taha MO. Natural and semisynthetic polymers in pharmaceutical nanotechnology. Organic Materials as Smart Nanocarriers for Drug Delivery, 2018:35-100.