

## Editorial

- » Investigación y conocimiento en Atención Farmacéutica: un binomio inseparable.

Sabater-Hernández D, Faus MJ, Martínez-Martínez F.

## Originales

- » In vitro antiatherogenicity of extracts from *Halimeda incrassata* seaweed: antioxidant activity and smooth muscle cell migration studies.

Costa-Mugica A, Batista-González AE, Mondejar D, Soto Y, Brito V, Vázquez AM, Brömme D, Zaldívar-Muñoz C, Mancini-Filho J, Vidal-Novoa A.

- » Dispensación de anticonceptivos hormonales en una farmacia comunitaria de Valladolid.

García Sevillano L, Lobato Moreno S.

- » Importancia de los sistemas de información en programas de salud pública: bases de datos de pacientes diabéticos.

Uema SAN, Olivera ME.

- » Cambios en el sistema de distribución de medicamentos en un hogar de ancianos: análisis sobre el consumo de medicamentos y errores de medicación.

Giovagnoli M, Uema SAN, Vega EM

- » Análisis de sistemas bucoadhesivos.

Castán Urbano H, Morales Hernández ME, Clares Naveros B, Calpena Campmany AC, Ruíz Martínez MA

## Análisis de sistemas bucoadhesivos.

Herminia Castán Urbano<sup>1</sup>, María Encarnación Morales Hernández<sup>1</sup>, Beatriz Clares Naveros<sup>1</sup>, Ana Cristina

Calpena Campmany<sup>2</sup>, María Adolfina Ruíz Martínez<sup>1</sup>

1. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Granada. España.

2. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Barcelona. España.

### Original Paper Artículo Original

#### Correspondence/Correspondencia:

María Adolfina Ruíz Martínez.  
Departamento de Farmacia y Tecnología  
Farmacéutica. Facultad de Farmacia.  
Universidad de Granada. Campus de Cartuja s/n  
18071 Granada.  
e-mail: adolfina@ugr.es

#### Competing interest / Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses en este trabajo.

#### Fundings / Financiación:

Este trabajo se llevo a cabo sin financiación.

Received: 15.06.2012

Accepted: 09.03.2013

### RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es el diseño de un parche bucoadhesivo para la administración transbucal de clorhidrato de doxepina utilizando diferentes polímeros así como la caracterización de dichos sistemas en cuanto al análisis calorimétrico y la capacidad de hinchamiento.

**Materiales y métodos:** Se ha utilizado clorhidrato de doxepina y diferentes polímeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y quitosán. La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se ha realizado en un dispositivo Mettler FP 80 equipado con un horno FP 85 y la capacidad de hinchamiento utilizando placas de agar.

**Resultados:** Se obtienen termogramas de los parches y las mezclas físicas donde se observan transiciones endotérmicas entre 30 y 120° C y el pico endotérmico del principio activo en las mezclas físicas binarias. La entalpía de deshidratación es similar en los polímeros de carboximetilcelulosa sódica y quitosán (281 J/g) siendo menor en la película de hidroxipropilmetilcelulosa (251 J/g), al igual que el porcentaje de hidratación donde se demuestra que los parches elaborados con hidroxipropilmetilcelulosa presenta menor tendencia a captar agua (55,91 %) frente al 67,04 % y 67,30 % de la carboximetilcelulosa sódica y quitosán, respectivamente.

**Conclusión:** Los resultados obtenidos muestran que existe compatibilidad entre los componentes de la formulación y los datos de entalpía se correlacionan con los datos obtenidos en el ensayo de hinchamiento.

**PALABRAS CLAVES:** Parche bucoadhesivo; clorhidrato de doxepina; administración transbucal; análisis calorimétrico; hinchamiento.

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to design a bucoadhesive patch for the transbuccal administration of doxepin hydrochloride using different polymers as well as the characterization of these systems for calorimetric analysis and the swelling capacity.

**Materials and methods:** Doxepin hydrochloride was used as well as various polymers; carboxymethylcellulose sodium, hydroxypropylmethyl cellulose and chitosan. Differential scanning calorimetry (DSC) was carried out using a Mettler FP 80 device equipped with a FP 85 oven and the swelling capacity using agar plates.

**Results:** Thermograms obtained patches and physical mixtures where there are endothermic transitions between 30 and 120° C and the endothermic peak of the active principle in binary physical mixtures. Dehydration enthalpy is similar in polymers of carboxymethylcellulose sodium and chitosan (281 J/g), the film having less hydroxypropylmethylcellulose (251 J/g), the percentage of moisture shows that the patches prepared with hydroxypropylmethylcellulose have less tendency to collect water (55.91 %) compared to 67.04 % and 67.30 % with sodium carboxymethylcellulose and chitosan, respectively.

**Conclusion:** The results show that there is compatibility between the components of the formulation and the enthalpy data correlate with the data obtained in the swelling test.

**Keywords:** Bucoadhesive patch; doxepin hydrochloride; administration transbuccal; calorimetric analysis; swelling.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, uno de los problemas que causan una mayor demanda analgésica es el dolor odontológico. Para el tratamiento del dolor se suelen utilizar analgésicos (opiáceos y no opiáceos), anestésicos locales, bien solos o en combinación con vasoconstrictores y antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, el uso continuado de estos medicamentos presentan numerosas reacciones adversas, las cuales podrían ser evitadas con el uso de formas farmacéuticas de administración transbucal. Además, en diferentes estudios<sup>1-7</sup> se ha comprobado que algunos antidepressivos tricíclicos pueden tener efecto analgésico gracias a su acción bioquímica molecular ya que son capaces de aumentar la cantidad de noradrenalina y serotonina en el espacio sináptico. En este sentido la administración transbucal de clorhidrato de doxepina podría proveer de una potente actividad analgésica empleando bajas dosis y por tanto evitando los efectos adversos asociados a la administración sistémica de dichas sustancias. En los últimos años, ha surgido un interés creciente en los sistemas de dosificación mucoadhesivos que permitan la administración sistémica o el efecto local de fármacos en las mucosas, como demuestra el gran número de publicaciones al respecto<sup>8-11</sup>. Por ello, el objetivo principal de este trabajo es el diseño de un parche bucoadhesivo para la administración transbucal de clorhidrato de doxepina utilizando diferentes polímeros así como la caracterización de dichos sistemas en cuanto al análisis calorimétrico y la capacidad de hinchamiento.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Materiales

Clorhidrato de doxepina fue suministrado por Fagron Ibérica (Barcelona, España). Las películas fueron preparadas utilizando tres polímeros: chitosan (Sigma-Aldrich, Valencia, España), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Methocel K 15M EP, Palex S.A., Jaén, España) y carboximetilcelulosa sódica (SCMC) (Guinama, Valencia, España). El plastificante ha sido glicerol (Fagron Ibérica, Barcelona, España). Polivinilpirrolidona (PVP) fue suministrado por Basf (Barcelona, España) y el ácido acético por Panreac (Barcelona, España).

### Análisis calorimétrico

La Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) se ha realizado en un dispositivo Mettler FP 80 equipado con un horno FP 85, tomando medidas a intervalos de 5° C/ minuto. El peso de las muestras se encuentra comprendido entre 5-7 mg.

### Capacidad de hinchamiento

Después de la determinación del peso y diámetro del parche original, las muestras fueron sometidas a hinchamiento en la superficie de una placa de agar preparado al 2% (m/m) y mantenida en estufa a 37° C. El aumento de peso y diámetro de los parches se determinó en intervalos de tiempo predeterminados. El porcentaje de hinchamiento fue calculado utilizando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de hidratación} = (W_2 - W_1) \times 100 / W_2$$

Donde  $W_2$  es el peso del parche después de permanecer en la estufa un tiempo determinado y  $W_1$  es el peso del parche inicial<sup>12</sup>.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los sistemas bucoadhesivos estudiados (tabla 1) son sistemas matriciales en una sola lámina elaborada a partir de un hidrogel, donde el material polimérico, además de constituir el reservorio del fármaco, también es responsable de la fijación del sistema a la mucosa oral. Para la elaboración de estos sistemas cada uno de los polímeros se disuelve en el disolvente. Una vez disueltos, se adiciona la fase plastificante sobre la matriz polimérica mediante agitación continua a fin de obtener una mezcla homogénea. Para la obtención de cada formulación<sup>12</sup> se estudian distintas condiciones sobre tiempos de agitación o reposo y temperatura, 4° C y temperatura ambiente, necesarios para extraer el aire que pudiera contener la muestra. A continuación se realiza el laminado de la mezcla sobre placas petri y por último se secan a temperatura ambiente o en estufa a 40° C, dependiendo del polímero responsable de la formación de la matriz.

El hidrocloreuro de doxepina (figura 1) mostró un solo pico endotérmico correspondiente al punto de fusión a 191,1° C, así como un pico exotérmico correspondiente

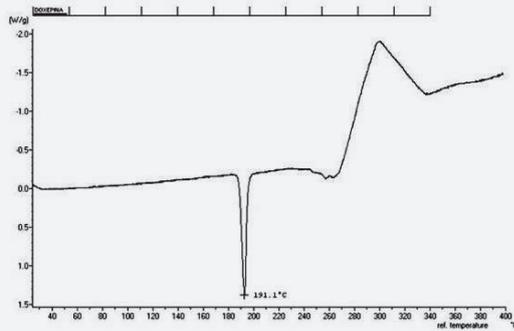
**Tabla 1. Evolución de la entrega mensual de medicamentos desde el SF al HA**

Clorhidrato de doxepina 0,05%	Clorhidrato de doxepina 0,05%	Clorhidrato de doxepina 0,05%
SCMC 4% (p/v)	HPMC 3% (p/v)	Chitosan 2% (p/v)
PVP 5% (p/v)	PVP 5% (p/v)	PVP 5% (p/v)
Glicerol 5%	Glicerol 5%	Glicerol 5%
Agua destilada	Agua destilada	Solución acuosa de ácido acético 1,5% (v/v)

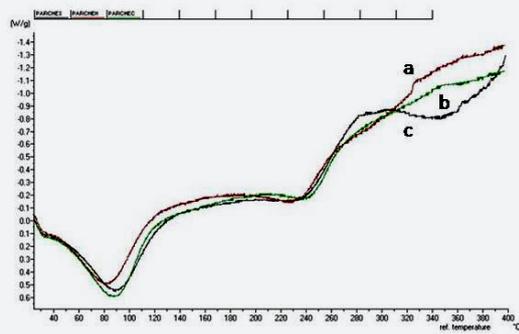
**Tabla 2. Composición de los parches bucoadhesivos propuestos.**

Formulación	% hidratación ± DE
SCMC	67,04 ± 2,03
HPMC	55,91 ± 2,26
Chitosan	67,30 ± 2,45

**Figura 1. Termograma de clorhidrato de doxepina.**

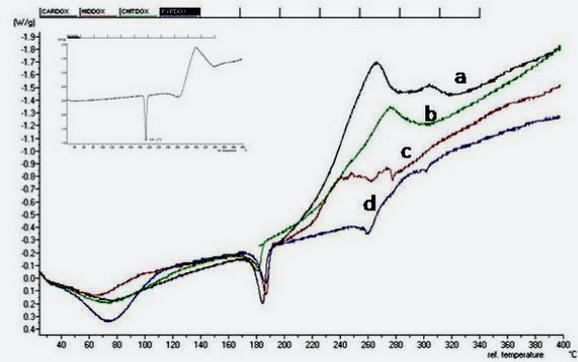


**Figura 2. Termogramas de los parches bucoadhesivos:**  
 a. Termograma parche de hidroxipropilmetilcelulosa;  
 b. Termograma parche de carboximetilcelulosa sódica;  
 c. Termograma parche de chitosan.



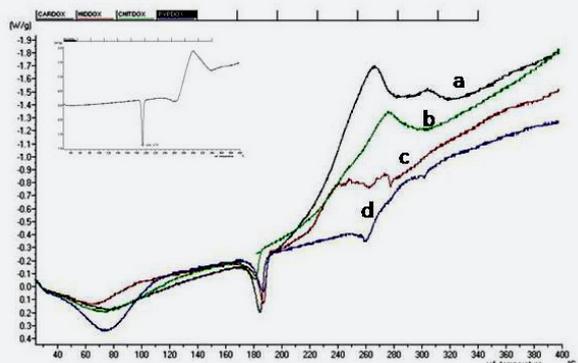
a su descomposición. Es preciso hacer notar que los termogramas (figuras 2-4) están evaluados tomando como criterio las transiciones exotérmicas y endotérmicas. Según se muestra en la figura 2, en los tres sistemas estudiados se da una transición de tipo endotérmico, en el intervalo de temperaturas entre 30 y 120° C, lo cual se atribuye a la deshidratación por la pérdida de las uniones con las moléculas de agua. Al final de la curva calorimétrica, se evidencia otro proceso térmico a partir de los 140° C, debido a la descomposición de los biopolímeros. Así mismo, se observan entalpías de deshidratación similares para los polímeros de carboximetilcelulosa sódica (281 J/g) y chitosan (281 J/g). Sin embargo, la película de hidroxipropilmetilcelulosa presenta una tendencia menor respecto a la entalpía (251 J/g), lo que indica que se suministró una energía menor para eliminar el agua del sistema. Este hecho confirma como los soportes de carboximetilcelulosa sódica y chitosan poseen una mayor capacidad de absorción

**Figura 3. Termogramas de las mezclas de polímero, polivinilpirrolidona y doxepina en las proporciones en las que se encuentran en el parche:** a. Termograma mezcla de chitosan, polivinilpirrolidona y doxepina; b. Termograma mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y doxepina; c. Termograma mezcla de carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y doxepina.



**Figura 4. Termogramas de las mezclas físicas binarias de la doxepina y cada polímero:**

a. Termograma mezcla física de doxepina y carboximetilcelulosasódica; b. Termograma mezcla física de doxepina y chitosan; c. Termograma mezcla física de doxepina y hidroxipropilmetilcelulosa; d. Termograma mezcla física de doxepina y polivinilpirrolidona.



de la molécula de agua en su estructura, observando esta misma tendencia en el análisis de hinchamiento ya que los porcentajes de la tabla 2 muestran que los parches elaborados con hidroxipropilmetilcelulosa presentan menor tendencia a captar agua y que esta da lugar a la disolución del sistema en un tiempo máximo de 3 minutos. En cambio, en los sistemas de carboximetilcelulosa sódica y chitosan no hay una diferencia significativa ( $p > 0,05$ ) en cuanto al porcentaje de hidratación<sup>13-15</sup>.

De manera similar las mezclas físicas con las mismas proporciones que los parches no muestran el pico característico del principio activo (figura 3), debido muy probablemente a su escasa relación con el resto de

excipientes. En las mezclas binarias del principio activo con los excipientes evaluados no se detectaron desplazamientos significativos de las transiciones, ni formación de picos adicionales, así como tampoco se observó la desaparición de las transiciones características de cada sustancia estudiada, lo que indica que las transiciones físicas características de cada uno de los excipientes empleados no fueron modificadas por la presencia del principio activo (figura 4). Sin embargo, la combinación con quitosán muestra un desplazamiento considerable de la temperatura de fusión del activo lo que podría indicar cierta interacción. No obstante, todas estas hipótesis se deberían contrastar con otras técnicas.

## CONCLUSIONES

Los análisis calorimétricos tanto de los materiales empleados como de las formulaciones propuestas coinciden con los datos existentes en la bibliografía consultada, observando compatibilidad manifiesta entre los polímeros seleccionados y el clorhidrato de doxepina, así como temperaturas de transición vítrea aptas para proporcionar la flexibilidad adecuada tras su administración bucal. Además, los datos de entalpía de las diferentes películas se correlacionan con los resultados obtenidos en el ensayo de hinchamiento, mostrando al parche de hidroxipropilmetilcelulosa como el soporte con menor capacidad de hinchamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tura B, Tura SM. The analgesic effect of tricyclic antidepressant. *Brain Res.* 1990; 518: 19-22.
2. Peter C, Watson N. Antidepressant drugs as adjuvant analgesics. *J Pain and Symptom Manag.* 1994; 9(6): 392-405.
3. Korzeniewska-Rybicka I, Plaznik A. Analgesic effect of

- antidepressant drugs. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998; 59(2): 331-338.
4. Onghena P, Van Houdenhove B. The antidepressant-induced analgesic effects. *Bailliere Clin Anaes.* 1998; 12(1): 53-68.
5. Sudoh Y, Cahoon EE, Gerner P. Tricyclic antidepressant as long acting local anesthetics. *Pain.* 2003; 103: 49-55.
6. Micó JA, Ardid D, Berrocoso E, Eschalier A. Antidepressants and pain. *Trends Pharmacol Sci.* 2006; 27(7): 348-354.
7. McCleane G. Analgésicos por vía tópica. *Anesthesiol Clin N A.* 2007; 25: 825-839.
8. Birudaraj R, Mahalingam R, Li X, Jasti BR. Advances in buccal drug delivery. *Crit Rev Ther Drug.* 2005; 22(3): 295-330.
9. Smart JD. Buccal drug delivery. *Expert Opin Drug Del.* 2005; 2(3): 507-517.
10. Maurya SK, Pathak K, Bali V. Therapeutic potential of mucoadhesive drug delivery systems--an updated patent review. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2010; 4(3): 256-265.
11. Patel VF, Liu F, Brown MB. Advances in oral transmucosal drug delivery. *J Control Release.* 2011; 153(2): 106-116.
12. Nafee NA, Ismail FA, Boraie NA, Mortada LM. Mucoadhesive buccal patches of miconazole nitrate: in vitro/in vivo performance and effect of ageing. *Int J Pharm.* 2003; 264: 1-14.
13. Perioli L, Ambrogio V, Angelici F et al. Development of mucoadhesive patches for buccal administration of ibuprofen. *J Control Release.* 2004; 99: 73-82.
14. Don TM, Huang ML, Chiu AC, Kuo KH, Chiu WY, Chiu LH. Preparation of thermo-responsive acrylic hydrogels useful for the application in transdermal drug delivery systems. *Mater Chem Phys.* 2008; 107: 266-273.
15. Derle D, Joshi O, Pawar A, Patel J, Perdeshi V. Effect of tablet excipients on mucoadhesive properties of polyoxyethylene and carbopol 971 P. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2009; 1(1): 198-205.