



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Filmes bucais mucoadesivos de tramadol para o controle eficaz da dor



Xiao-Qin Li^a, Zhao-Ming Ye^b, Jian-Bing Wang^c, Cai-Rong Fan^d, Ai-Wu Pan^e,
Cong Li^f e Ren-Bing Zhang^{g,*}

^a Zhejiang University, University Hospital, Department of Orthopedics Nursing, Hangzhou, China

^b The 2nd Affiliated Hospital of Medical School of Zhejiang University, Department of Orthopedics, Hangzhou, China

^c Zhejiang University, School of Public Health, Department of Epidemiology and Biostatistics, Hangzhou, China

^d Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Department of Pharmacy, Hangzhou, China

^e Zhejiang University, University Hospital, Department of Internal Medicine, Hangzhou, China

^f Zhejiang University, University Hospital, Department of Information Center, Hangzhou, China

^g Zhejiang University, University Hospital, Department of Orthopedics, Hangzhou, China

Recebido em 28 de junho de 2015; aceito em 17 de agosto de 2015

Disponível na Internet em 26 de novembro de 2016

PALAVRAS-CHAVE

Mucoadesão;
Filme bucal;
Tramadol;
Analgesia;
Edema;
Lesão ortopédica

Resumo

Justificativa e objetivos: O cloridrato de tramadol é um analgésico opioide de ação central que se liga a receptores opióides específicos. É usado no tratamento de dor crônica e recomendado como fármaco de primeira linha para o tratamento no pós-operatório ou em dor aguda induzida por lesão ortopédica. O presente estudo visa a preparar e avaliar o filme bucal mucoadesivo de cloridrato de tramadol como uma nova forma de analgesia prolongada para pacientes com lesões ortopédicas.

Método: Filmes bucais de cloridrato de tramadol foram preparados pelo método de evaporação de solvente. Os filmes preparados foram avaliados para os vários parâmetros de avaliação, como espessura, pH da superfície, uniformidade do peso, uniformidade do conteúdo, resistência a dobras, índice de intumescimento, estudo de liberação da droga *in vitro*, teste *in vitro* para mucoadesão e estudos *in vivo* (teste de irritação da mucosa primária e atividade analgésica).

Resultados: Todas as formulações apresentaram bons resultados para caracterizações físico-químicas. Em estudo de liberação de droga *in vitro*, os filmes exibiram liberação controlada por mais de 12 horas. A formulação de BFT2 (com quitosana e PVP K-90) não mostrou efeito irritante sobre a mucosa bucal e provocou uma atividade analgésica significativa *in vivo* com 57,14% de analgesia *versus* a do padrão (61,04%). Concluiu-se que os filmes mucoadesivos de cloridrato de tramadol podem ser usados eficazmente para aliviar a dor intensa de lesões ortopédicas com início rápido e ação prolongada.

© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: rbzhang58@gmail.com (R.-B. Zhang).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2016.10.006>

0034-7094/© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Mucoadhesion;
Buccal film;
Tramadol;
Analgesia;
Swelling;
Orthopedic injury

Mucoadhesive buccal films of tramadol for effective pain management**Abstract**

Background and objectives: Tramadol hydrochloride is a centrally-acting synthetic opioid analgesic binding to specific opioid receptors. It is used in the management of chronic pain and is recommended as first line drug in the treatment of postoperative or orthopedic injury induced acute pain. The present work is designed to prepare and evaluate mucoadhesive buccal film of tramadol hydrochloride as a novel form of prolonged analgesia for patients with orthopedic injuries.

Methods: Buccal films of tramadol hydrochloride were prepared by solvent casting method. The prepared films were evaluated for the various evaluation parameters like thickness, surface pH, weight uniformity, content uniformity, folding endurance, swelling index, in vitro drug release study, in vitro test for mucoadhesion and in vivo studies (primary mucosal irritancy test and analgesic activity).

Results: All the formulations exhibited good results for physicochemical characterizations. In in vitro drug release study the films exhibited controlled release more than 12 hours. The formulation BFT2 (containing chitosan and PVP K-90) showed no irritant effect on buccal mucosa and elicit the significant in vivo analgesic activity with 57.14% analgesia against that of standard (61.04%). It was concluded that the mucoadhesive films of tramadol hydrochloride can be effectively used to alleviate the severe pain of orthopedic injuries with prompt onset and prolonged action.

© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A via bucal de administração de drogas é amplamente aceita para medicamentos potentes em condições clínicas associadas à dor intensa e ao desconforto.¹ Geralmente, os pacientes ortopédicos que sofrem de distúrbios do sistema esquelético e dos músculos, das articulações e dos ligamentos associados precisam de medicamento constante e de ação prolongada para o manejo eficaz da condição terapêutica.² A liberação da droga via adesivos bucais evita a sua destruição pelo conteúdo gastrointestinal ou inativação pelo metabolismo de primeira passagem e assegura o contato direto da droga com o sistema biológico para uma melhor absorção.^{3,4}

Em geral, a dor no período pós-operatório é tratada de forma eficaz por analgésico opioide, opioides semissintéticos, analgésicos neurolépticos e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) potentes. Contudo, logo após a cirurgia, muitas vezes até os analgésicos mais potentes não podem controlar a dor de forma eficaz. Quando o efeito da anestesia geral diminui (geralmente 6-12 horas após a cirurgia), os pacientes sentem uma grande dor que não pode ser controlada por qualquer meio e, muitas vezes, é intolerável. Portanto, o presente estudo foi conduzido para explorar a viabilidade e eficácia da liberação de drogas por meio de mucoadesivos com tramadol como uma opção eficaz aos AINEs no alívio da dor após cirurgia ou lesão ortopédica. Na tentativa de reduzir a incidência relativamente elevada de efeitos adversos graves associados ao uso sistêmico de AINEs, um número crescente de formulações tópicas desses medicamentos está comercialmente disponível.⁵ O presente estudo foi projetado para preparar e avaliar o filme bucal

mucoadesivo com cloridrato de tramadol como uma nova forma de analgesia prolongada para pacientes com lesões ortopédicas.

O cloridrato de tramadol é um analgésico opioide sintético de ação central que se liga a receptores opioides específicos. É um agonista puro não seletivo dos receptores opioides μ , δ e κ , com afinidade maior para o receptor μ .^{2,6} Tramadol HCl é livremente solúvel em água e prontamente absorvido após a administração oral. A biodisponibilidade sistêmica do cloridrato de tramadol é de aproximadamente 68% após a administração oral. Tramadol HCl é um analgésico de ação central usado no tratamento da dor crônica e recomendado como medicamento de primeira linha no tratamento de lesões ortopédicas para produzir alívio adequado da dor. A meia-vida de uma droga é de aproximadamente 5,5 horas (h) e o regime de dosagem oral habitual é 50-100 mg a cada 4-6 h, com dose máxima de 400 mg.dia⁻¹.⁷

Métodos

Quitosana, PVP K-90 e PVP K-70 foram adquiridos de Sigma-Aldrich. Todos os outros produtos químicos usados eram de graus analíticos.

Preparações de filme bucal de tramadol

Os filmes bucais de cloridrato de tramadol foram preparados com métodos de evaporação de solvente, com dois graus diferentes de PVP K-90 e PVP K-70 e quitosana como polímeros mucoadesivos. A solução polimérica de quitosana foi preparada por meio de dissolução de quitosana

em ácido acético e água destilada com agitação constante. PVP foi adicionado à solução de quitosana com agitação. Propilenoglicol (5%, V/V) foi adicionado como plastificante. Essa solução foi mantida durante a noite para garantir uma solução livre de bolhas. A quantidade pesada de tramadol HCl foi adicionada à solução polimérica e a solução foi vertida em placas de Petri de vidro de 9,5 cm de diâmetro. As placas de Petri foram mantidas em superfície plana e cobertas por funil invertido para permitir a evaporação controlada do solvente a 40 °C até a formação de um filme flexível. Os filmes secos foram cuidadosamente removidos, examinados para qualquer imperfeição ou bolhas de ar e cortados em filmes de 10 mm de diâmetro.^{8,9}

Uniformidade da espessura e peso

Um medidor de rosca padrão foi usado para medir a espessura de três filmes bucais selecionados aleatoriamente de cada lote. A uniformidade do peso da película foi testada com a extração de cinco filmes de 10 mm de diâmetro de cada lote e pesados individualmente em balança eletrônica e o peso médio foi calculado.¹⁰

Uniformidade de conteúdo

A uniformidade de conteúdo do fármaco foi determinada por meio de dissolução do filme bucal (10 mm de diâmetro) de cada lote por homogeneização em 100 mL de um tampão fosfato isotônico (pH 6,8), durante 6 h sob agitação ocasional. O conteúdo do fármaco foi então determinado após uma diluição adequada e a absorvância foi medida a 271 nm com um espectrofotômetro de UV-visível.¹¹

Resistência à dobradura

Três filmes de cada lote foram extraídos randomicamente para medir a resistência à dobradura. Os filmes foram repetidamente dobrados no mesmo local até se quebrar. Os filmes dobrados manualmente até 300 vezes foram considerados de valor satisfatório.¹² O número de vezes em que filme pode ser dobrado no mesmo local sem se quebrar indicou o valor da resistência à dobradura.

pH da superfície

Os filmes bucais foram colocados sobre placas de ágar por 1 h para que intumescessem; as placas foram preparadas por dissolução de ágar a 2% (w/v) em solução tampão fosfato isotônico, aquecida, com pH 6,8 sob agitação, e, em seguida, a solução foi vertida em placa de Petri e deixada em repouso até gelificar em temperatura ambiente. O pH da superfície foi medido com o uso de papel indicador de pH colocado sobre a superfície do filme intumescido.^{13,14}

Índice de intumescimento

A absorção de água foi determinada por gravimetria. Os filmes secos presos a suporte de aço inoxidável foram imersos em um frasco com água destilada (25 mL) em temperatura

ambiente. A intervalos específicos de até 3 h, a amostra intumescida com a malha pré-pesada foi pesada após remover o excesso de água da superfície por transferência de luz com um filtro de papel. A experiência foi interrompida quando os filmes começaram a se desintegrar ou dissolver.¹⁵ Para quantificar o processo de intumescimento, a porcentagem do índice de intumescimento foi calculada como a seguir:

$$\text{Índice de intumescimento} = \left(\frac{W_s - W_d}{W_d} \right) \times 100$$

W_d é o peso do filme do polímero seco e W_s é o peso após o intumescimento.

Estudo de liberação *in vitro*

O estudo de liberação da droga *in vitro* foi feito com o aparelho de ensaio de dissolução modificado tipo 1 (aparelho de dissolução de oito estações). O meio de dissolução (50 mL IPB, pH 6,8) foi mantido a $37 \pm 0,50$ °C e situado em recipiente de vidro colocado dentro do frasco de dissolução. O filme foi preso à extremidade do eixo (sem cesto), com auxílio de cola de cianoacrilato, e girado a 50 rpm.¹⁶ Alíquotas de amostras (2 mL) foram retiradas a intervalos de 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 h e filtradas com filtro de papel Whatman n° 1. As retiradas foram compensadas com volumes iguais de IPB mantidos na mesma temperatura. A concentração do fármaco libertada no meio foi medida por espectrofotometria a 271 nm após diluição adequada com o meio de dissolução.

Teste de mucoadesão *in vitro*

O tempo de mucoadesão *in vitro* foi determinado com um aparelho de desintegração USP modificado. Tampão fosfato (800 mL), pH 6,8 (IPB), mantido a $37 \pm 0,50$ °C, foi usado como meio de desintegração. Uma amostra de mucosa bucal de porco (3 cm de comprimento) foi usada para o estudo. A mucosa bucal foi fixada em uma peça de vidro retangular com cola de cianoacrilato na superfície não -mucosa. Uma das superfícies do filme mucoadesivo foi hidratada com pH 6,8 IPB e, em seguida, a superfície hidratada foi colocada em contato com a membrana mucosa. A placa de vidro foi fixada verticalmente ao aparelho e movida para cima e para baixo, de modo que o filme era completamente imerso na solução tampão no ponto mais baixo e emergia no ponto mais alto.¹⁷ O tempo necessário para que o filme soltasse completamente da superfície da mucosa foi registado (n = 3).

Estudo *in vivo*

Ratos saudáveis da raça Wistar e do sexo masculino (200-250 g) foram usados para o estudo. Os ratos foram mantidos em gaiolas em condições ambientais normalizadas de luz e temperatura. Os animais tiveram livre acesso à água potável e dieta padrão. Os protocolos do estudo com animais foram aprovados pelo Comitê Institucional de Tratamento e Uso de Animais da Universidade de Zhejiang, Hangzhou (aprovação REF n° 109. 10/08/2014) e o estudo foi feito em conformidade com a diretiva.

Tabela 1 Formulações de filmes bucais de cloridrato de tramadol

Código de formulação	Quitosana % (w/w)	PVP K-90 (mg)	PVP K-70 (mg)	Propileno glicol (%)	Tramadol (mg)
BFT1	1	50	–	5	500
BFT2	1	100	–	5	500
BFT3	1,5	50	–	5	500
BFT4	1,5	100	–	5	500
BFT5	1	–	50	5	500
BFT6	1,5	–	100	5	500

Estudos de irritação primária da mucosa

Efeito irritante e/ou qualquer possibilidade de edema com o uso de filmes bucais foram avaliados com o teste de irritação primária das mucosas. Os ratos do sexo masculino e saudáveis, com 200-250 g, foram divididos em três grupos de três. Um filme sem medicamento foi aplicado à mucosa oral (de ratos anestesiados com uretano) no Grupo I (controle), com uma fita adesiva USP. Nos ratos do Grupo II (teste), uma formulação de BFT2 em emplastro transmembrana (com quitosana e PVP K-90) foi aplicada. No grupo III (padrão), uma solução aquosa de formaldeído a 0,8% v/v (irritante) foi aplicada. Os locais de aplicação foram observados durante dois dias para identificar qualquer eritema e edema na superfície da mucosa após a aplicação e a pontuação foi aplicada (tabela 1).

Atividade analgésica *in vivo*

Os ratos albinos machos foram alocados em três grupos de seis animais cada. O primeiro grupo serviu como controle e não recebeu filmes bucais com medicamento. O segundo grupo (de teste) recebeu filmes bucais (BFT2, 50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de massa corporal). O terceiro grupo recebeu gel de citrato de fentanila padrão por via transmucosa (10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de massa corporal). Três horas após o tratamento, uma solução a 0,6% (v/v) de ácido acético (10 mL $\cdot\text{kg}^{-1}$) foi administrada por via intraperitoneal aos ratos. O número total de contorções, que foi um parâmetro de dor quimicamente induzida (i. é, contração do abdome, rotação do tronco e estiramento das patas posteriores), foi contado por 20 minutos (min). O efeito analgésico foi expresso em percentagem da redução das contorções e comparado com os controles.

Análise estatística

Os resultados foram expressos em valores médios \pm desvio padrão. A análise estatística foi feita por meio da análise de variância (Anova). Um valor de probabilidade inferior a 0,05 ($p < 0,05$) foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Os filmes bucais de cloridrato de tramadol foram preparados com o método de evaporação de solvente, com quitosana PVP K-70 e PVP K-90 como polímeros mucoadesivos. Os filmes preparados foram examinados para a identificação de vários parâmetros físico-químicos de avaliação, como espessura, pH de superfície, uniformidade de peso, uniformidade de conteúdo, resistência à dobradura e índice de intumescimento (tabela 2). Constatamos que a espessura de todas as seis formulações variou de $0,24 \pm 0,04$ a $0,54 \pm 0,02$ mm. Todas as formulações dos filmes bucais preparados com cloridrato de tramadol apresentaram pH dentro da variação do pH da saliva, isto é, 6,32-6,82. O pH de superfície das formulações de BFT1, BFT2, BFT3, BFT4, BFT5 e BFT6 foi respectivamente: $6,82 \pm 0,28$; $6,40 \pm 0,16$; $6,44 \pm 0,09$; $6,59 \pm 0,12$; $6,52 \pm 0,44$; $6,53 \pm 0,23$. O resultado da espessura do filme mostrou que não houve diferença significativa no pH de superfície em todas as formulações. A resistência à dobradura foi medida manualmente, dobrou-se o filme repetidamente em um ponto até a sua quebra. O número de vezes em que o filme pode ser dobrado no mesmo local sem que se quebre indicou o valor de resistência à dobradura. Portanto, o tempo de quebra foi considerado como o desfecho. A resistência à dobradura foi maior para a formulação BFT6 ($298 \pm 5,211$)

Tabela 2 Características físico-químicas dos filmes bucais preparados com tramadol HCl

Código dos filmes bucais	Espessura (mm)	pH da superfície	Uniformidade do peso (mg)	Resistência à dobradura	Conteúdo da droga (%)	Intumescimento após 6 h (%)
BFT1	$0,24 \pm 0,04$	$6,82 \pm 0,28$	$36,6 \pm 1,53$	$238 \pm 4,211$	$96,66 \pm 1,2$	$17,40 \pm 0,28$
BFT2	$0,26 \pm 0,03$	$6,40 \pm 0,16$	$35,6 \pm 1,52$	$244 \pm 5,311$	$92,14 \pm 1,1$	$24,66 \pm 1,50$
BFT3	$0,31 \pm 0,03$	$6,44 \pm 0,09$	$31,1 \pm 1,64$	$253 \pm 6,211$	$95,51 \pm 3,4$	$22,11 \pm 1,08$
BFT4	$0,32 \pm 0,02$	$6,59 \pm 0,12$	$39,7 \pm 1,60$	$254 \pm 2,241$	$93,81 \pm 1,0$	$23,66 \pm 1,12$
BFT5	$0,49 \pm 0,06$	$6,52 \pm 0,44$	$46,2 \pm 1,38$	$279 \pm 8,111$	$91,56 \pm 2,5$	$17,66 \pm 1,52$
BFT6	$0,54 \pm 0,02$	$6,53 \pm 0,23$	$50,1 \pm 1,32$	$298 \pm 5,211$	$95,87 \pm 2,1$	$18,33 \pm 1,61$

Tabela 3 Teste de irritação primária da mucosa dos filmes bucais mucoadesivos de tramadol por via transmucosa

Ratos (n)	Grupo I (controle)		Group II (teste - BFT2)		Grupo III (irritante padrão)	
	Eritema ^a	Edema ^b	Eritema ^a	Edema ^b	Eritema ^a	Edema ^b
1	1	0	1	1	3	2
2	0	1	0	1	3	2
3	0	1	0	0	3	1
Média ± DP	0,34 ± 0,58 ^c	0,67 ± 0,58 ^c	0,34 ± 0,58 ^c	0,67 ± 0,58 ^c	3 ± 0	1,67 ± 0,50

^a Escala de eritema: 0, nenhum; 1, leve; 2, bem definido; 3, moderado; 4, formação da cicatriz.

^b Escala de edema: 0, nenhum; 1, leve; 2, bem definido; 3, moderado; 4, grave; n = 3.

^c p < 0,05, significativo comparado com formalina.

Tabela 4 Atividade analgésica *in vivo* dos filmes bucais mucoadesivos de tramadol por via transmucosa

Droga	Dose oral ^a (µg.kg ⁻¹)	Atividade analgésica	
		Nº de contorções ^b	Analgesia%
Controle (filme neutro)	-	77 ± 4	-
Citrato de fentanila (padrão)	10	30 ± 1 ^c	61,04
BFT2	20	33 ± 2 ^c	57,14

^a Dose equimolar à calculada para a droga original com base nos conteúdos das drogas.

^b Média ± EPM, n = 6.

^c p < 0,05 vs. controle.

e menor para a formulação BFT1 (238 ± 4,211). Observamos que a resistência à dobradura aumentou com a adição de PVP e o aumento da concentração de quitosana.^{18,19} A porcentagem de intumescimento dos filmes bucais variou de 17,40 ± 0,28 a 24,66 ± 1,50. Concluímos que a natureza mais hidrofílica do polímero em BFT2 resultou em intumescimento máximo, em comparação com as outras formulações.

A análise de liberação da droga *in vitro* foi feita com o aparelho do teste de dissolução modificado (fig. 1). A análise revelou que a liberação da droga dependeu da concentração e dos tipos diferentes de polímeros usados. Entre todas as formulações de filmes bucais, a formulação BFT2 apresentou uma liberação máxima da droga no fim de 12 horas. O teste de mucoadesão *in vitro* foi feito com o aparelho de desintegração modificado. Os resultados do teste de mucoadesão *in vitro* mostraram que a formulação BFT6, com uma concentração maior de quitosana, apresentou a

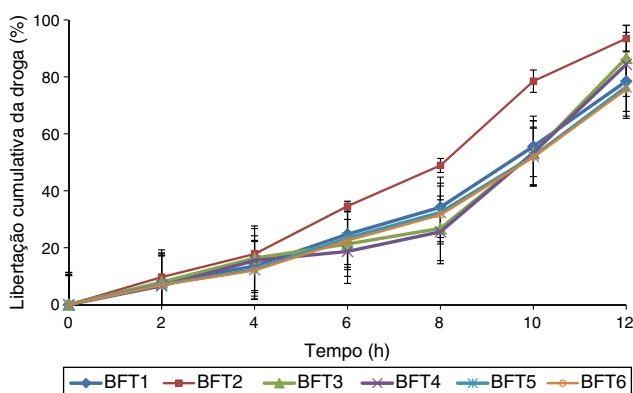


Figura 1 Estudo de liberação da droga *in vitro* de filmes bucais de cloridrato de tramadol em tampão de fosfato com pH 6,8.

propriedade de mucoadesão máxima em relação às outras formulações.^{20,21} Enquanto BFT2 apresentou a propriedade de mucoadesão mínima, o que pode ser devido à natureza hidrofílica do PVP K-90, que diminui a força de ligação da área da mucosa.

A formulação BFT2 foi submetida a estudos *in vivo* para o teste de irritação primária da mucosa e atividade analgésica. Observamos que os filmes com BFT2 não eram irritantes no teste de irritação primária da mucosa (tabela 3). A formulação BFT2 mostrou atividade analgésica *in vivo* significativamente boa, com 57,14% de analgesia, em comparação com a do padrão, que mostrou 61,04% de analgesia (tabela 4).

Discussão

A mucoadesão é uma das abordagens mais amplamente investigadas na administração de drogas para um rápido início de ação e melhor biodisponibilidade. A mucosa oral, por ser rica em vasculatura, fornece uma plataforma muito boa para a passagem direta da droga para a circulação sistêmica. A dosagem necessária da droga é muito menor quando comparada com a da administração por via oral. Em pacientes ortopédicos, a dor aguda muitas vezes requer tratamento imediato e altamente eficaz. Por essa razão, os filmes bucais mucoadesivos são considerados a melhor abordagem.²¹⁻²⁴ Filmes bucais mucoadesivos com analgésicos foram investigados, inclusive com tramadol.²⁵⁻²⁷ O citrato de fentanila transmucosa oral (CFTO) fornece opioide de início rápido e curta duração da analgesia. Pesquisas abrangentes foram feitas sobre o sistema de administração transmucosa de fentanil em mucosa oral, sublingual e nasal.²⁸⁻³¹

Várias formas opcionais de dosagem de tramadol foram investigadas para melhorar a eficácia do tratamento.³²⁻³⁴ Em

alguns estudos anteriores, formas de dosagem mucoadesivas também foram desenvolvidas para tramadol.^{27,34}

No presente estudo, em comparação com outras formulações que usaram BFT2 (com quitosana e PVP K-90), observamos um aumento de umidade na superfície e de penetração de água, o que resultou em bom perfil de dissolução. Por outro lado, a formulação BFT6 (com quitosana e PVP K-70) apresentou liberação mínima da droga, o que pode ser devido a uma maior concentração de quitosana, que, por ser menos solúvel em água, retarda a liberação da droga. Os resultados do estudo de liberação *in vitro* indicaram que a variação na concentração de quitosana não afetou a liberação da droga de modo significativo.

BFT2 mostrou excelente atividade analgésica, sem irritação da mucosa. A atividade analgésica foi muito comparável à da formulação mucoadesiva oral padrão de citrato de fentanila, que é um analgésico opioide muito bem conhecido pelo início rápido de ação e curta duração de analgesia. Logo, tanto o rápido início de ação quanto a liberação prolongada (como indicado pelos dados de liberação *in vitro* – fig. 1) podem ser obtidos com a presente formulação de tramadol.

Sumário

Os resultados do estudo mostram que níveis terapêuticos de tramadol podem ser liberados por via oral. O presente estudo conclui que esses filmes bucais mucoadesivos erodíveis com tramadol podem ser muito promissores para a liberação de doses eficazes para a circulação sistêmica em pacientes com lesões ortopédicas. Os filmes estudados exibiram liberação controlada durante mais de 10 h, sem causar irritação da mucosa. Os filmes mostraram efeito analgésico comparável em estudos *in vivo*. Portanto, esses filmes podem ser selecionados para o desenvolvimento de filmes bucais para uso terapêutico eficaz.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Este trabalho recebeu apoio pelo estudo sobre a tecnologia para a detecção de biomarcadores de baixa massa molecular do ministério de Science & Technology of Zhejiang Province (no. 2013C37083).

Referências

- Semalty A, Bhojwani M, Bhatt GK, Gupta GD, Shrivastav AK. Design and evaluation of mucoadhesive buccal films of diltiazem hydrochloride. *Indian J Pharm Sci.* 2005;67:548–52.
- Lu Z, Chen W, Hamman J. Chitosan–polycarbophil complexes in swellable matrix systems for controlled drug release. *Curr Drug Deliv.* 2007;4:257–63.
- Verma S, Kaul M, Rawat A, Saini S. An overview on buccal drug delivery system. *Ind J Pharm Sci Res.* 2011;2:1303–21.
- Boddupalli BM, Mohammad ZNK, Nath RA, Banji D. Mucoadhesive drug delivery system an overview. *J Adv Pharm Tech Res.* 2010;1:381–7.
- Giannoidis P, Furlong A, Macdonald D. Non-union of the femoral diaphysis: the influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *J Bone Joint Surg.* 2000;82:655–8.
- Kalinkova GN. Studies of beneficial interactions between active medicaments and excipients in pharmaceutical formulations. *Int J Pharm.* 1999;187:1–15.
- Grant PS. Analgesia delivery in the ED. *Am J Emerg Med.* 2000;24:806–9.
- Semalty A, Semalty M, Nautiyal U. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films of enalapril maleate. *Indian J Pharm Sci.* 2010;72:576–81.
- Semalty M, Semalty A, Kumar G. Formulation and characterization of mucoadhesive buccal films of glipizide. *Indian J Pharm Sci.* 2008;70:43–8.
- Ramarao P, Diwan PV. Formulation and in vitro evaluation of polymeric films of diltiazem hydrochloride and indomethacin for transdermal administration. *Drug Dev Ind Pharm.* 1998;24:327–36.
- Woolfson DD, McCafferty F, Moss GP. Development and characterization of a moisture-activated bioadhesive drug delivery system for a percutaneous local anesthesia. *Int J Pharm.* 1998;169:83–94.
- Biswajit B, Kevin G, Thimmasetty J. Formulation and evaluation of pimozone buccal mucoadhesive films. *Int J Pharm Sci Nanotechnol.* 2010;2:739–48.
- Noha AN, Nabila AB, Fatma AI, Lobna MM. Design and characterization of mucoadhesive buccal films containing cetylpyriminium chloride. *Acta Pharm.* 2003;53:199–212.
- Shidhaye SS, Saindane NS, Sutar S, Kadam V. Mucoadhesive bilayered patches for administration of sumatriptan succinate. *AAPS PharmSciTech.* 2008;9:909–16.
- Guyot M, Fawaz F. Design and in vitro evaluation of adhesive matrix for transdermal delivery of propranolol. *Int J Pharm.* 2000;204:171–82.
- Patel RS, Poddar SS. Development and characterization of mucoadhesive buccal films of Salbutamol sulphate. *Curr Drug Deliv.* 2009;6:140–4.
- Dhankar V, Garg G, Dhamija K, Awasthi R. Preparation, characterization and evaluation of ranitidine hydrochloride-loaded mucoadhesive microspheres. *Polim Med.* 2014;44:75–81.
- Tojo K, Hikima T. Bioequivalence of marketed transdermal delivery systems for tulobuterol. *Biol Pharm Bull.* 2007;30:1576–9.
- Deshmane SV, Channawar MA, Chandewar MA, Joshi UM, Biyani KR. Chitosan based sustained release mucoadhesive buccal films containing verapamil HCl. *Int J Pharm Pharma Sci.* 2009;1:216–29.
- Patel JK, Chavda JR. Formulation and evaluation of stomach-specific amoxicillin-loaded carbopol-934P mucoadhesive microspheres for anti-Helicobacter pylori therapy. *J Microencapsul.* 2009;26:365–76.
- Patel JK, Patel RP, Amin AF, Patel MM. Formulation and evaluation of mucoadhesive glipizide microspheres. *AAPS PharmSciTech.* 2005;20:E49–55.
- Shojaei AH, Chang RK, Guo X, Burnside BA, Couch RA. Systemic drug delivery via the buccal mucosa route. *Pharm Technol.* 2001:70–81.
- Agarwal S, Aggarwal S. Mucoadhesive polymeric platform for drug delivery; a comprehensive review. *Curr Drug Deliv.* 2015;12:139–56.
- Morales JO, Huang S, Williams RO 3rd, McConville JT. Films loaded with insulin-coated nanoparticles (ICNP) as potential platforms for peptide buccal delivery. *Coll Surf B Biointerf.* 2014;122:38–45.
- Perioli L, Ambrogi V, Angelici F, et al. Development of mucoadhesive patches for buccal administration of ibuprofen. *J Control Rel.* 2004;14:73–82.

26. Cid YP, Pedrazzi V, de Sousa VP, Pierre MB. In vitro characterization of chitosan gels for buccal delivery of celecoxib: influence of a penetration enhancer. *AAPS PharmSciTech*. 2012;13:101–11.
27. Kamel R, Mahmoud A, El-Feky G. Double-phase hydrogel for buccal delivery of tramadol. *Drug Dev Ind Pharm*. 2012;38:468–83.
28. Messina J, Darwish M, Fine PG. Fentanyl buccal tablet. *Drugs Today (Barc)*. 2008;44:41–54.
29. Mercadante S. Oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough pain treatment in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13:873–8.
30. Taylor DR. Single-dose fentanyl sublingual spray for breakthrough cancer pain. *Clin Pharmacol*. 2013;24:131–41.
31. Davies AI, Finn A, Tagarro I. Intra- and inter individual variabilities in the pharmacokinetics of fentanyl buccal soluble film in healthy subjects: a cross-study analysis. *Clin Drug Investig*. 2011;31:317–24.
32. Morales ME, Ruiz MA, López G, Gallardo V. Development of oral suspensions of microparticles of ethylcellulose with tramadol. *Drug Dev Ind Pharm*. 2010;36:885–92.
33. Barkin RL. Extended-release tramadol (ULTRAM ER): a pharmacotherapeutic, pharmacokinetic, and pharmacodynamic focus on effectiveness and safety in patients with chronic/persistent pain. *Am J Ther*. 2008;15:157–66.
34. Belgamwar VS, Patel HS, Joshi AS, Agrawal A, Surana SJ, Tekade AR. Design and development of nasal mucoadhesive microspheres containing tramadol HCl for CNS targeting. *Drug Deliv*. 2011;18:353–60.