

Polymerization
Quarterly, 2014
Volume 4, Number 3
Pages 58-70
ISSN: 2252-0449

Oral Thin Films

Arezou Soroushnia¹, Fariba Ganji

Department of Biotechnology, Faculty of Chemical Engineering,
Tarbiat Modares University, P.O. Box: 14115-114, Tehran, Iran

Received: 8 November 2013, Accepted: 27 July 2014

Abstract

Oral route is the most preferred route by medical practitioners and manufacturer due to patient's acceptability. Fast dissolving tablets have been developed because of low bioavailability and weak acceptability of pediatric and geriatric patients who experience difficulties in swallowing the traditional oral solid-dosage forms. As a result of low bioavailability of fast dissolving tablets, oral thin films have been developed. These films are the most advanced form of oral solid dosages due to more flexibility and comfort and include a polymer, an active ingredient, flavoring and coloring agents, and surfactants. Oral thin films are made mostly with solvent casting and hot melt extrusion. Oral strips are evaluated for various attributes such as thickness, disintegration and dissolution study and mechanical properties. These films have many applications such as taste masking, fast and sustainable drugs release. At the moment, film formulations with encapsulated drugs are commercially launched using the oral film technology. It is predicted that the value of the overall oral thin film market will grow significantly.

Key Words

oral films,
applications,
components,
evaluation,
methods of preparation

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: fganji@modares.ac.ir

فیلم‌های نازک دهانی

آرزو سروش نیا، فریبا گنجی*

تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده مهندسی شیمی، گروه زیست‌پزشکی، صندوق پستی ۱۱۴-۱۴۱۱۵

دریافت: ۱۳۹۲/۸/۱۷، پذیرش: ۱۳۹۳/۵/۵

دارورسانی به شکل خوراکی، به دلیل پذیرش زیاد بیمار از با اهمیت‌ترین روش‌های دارورسانی است. زیست‌دسترس‌پذیری و پذیرش کم در اطفال، سالمندان و بیماران که دارای مشکل بلع هستند، سبب شد تا قرص‌های سریع حل‌شونده وارد بازار شوند. ولی این قرص‌ها، دارای زیست‌دسترس‌پذیری کمی هستند، در نتیجه فیلم‌های دهانی با انعطاف‌پذیری مناسب، زیست‌دسترس‌پذیری زیاد و راحتی استفاده، مورد توجه قرار گرفتند و به عنوان جایگزینی برای قرص، کپسول و شربت عرضه شدند. فیلم‌های دهانی از پلیمر، ماده موثر، طعم‌دهنده، رنگ و مواد فعال سطحی با روش‌های ریخته‌گری با حلال و اکستروژن گرم‌ذوب ساخته می‌شوند. ضخامت، زمان تخریب و انحلال و خواص مکانیکی آنها باید ارزیابی شوند. این فیلم‌ها دارای کاربردهای فراوانی از قبیل پوشاندن طعم نامطلوب، رهایش سریع و تدریجی داروها هستند. پیش‌بینی می‌شود، در سال‌های آتی فیلم‌های نازک دارویی به دلیل مزایای بسیار نسبت به سایر شکل‌های دارویی متداول، دارای فروش بسیار زیادی شوند.

چکیده



آرزو سروش نیا



فریبا گنجی

واژگان کلیدی

فیلم‌های دهانی،
کاربردها،
مواد تشکیل‌دهنده،
ارزیابی،
روش‌های تهیه

* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

fganji@modares.ac.ir

مقدمه

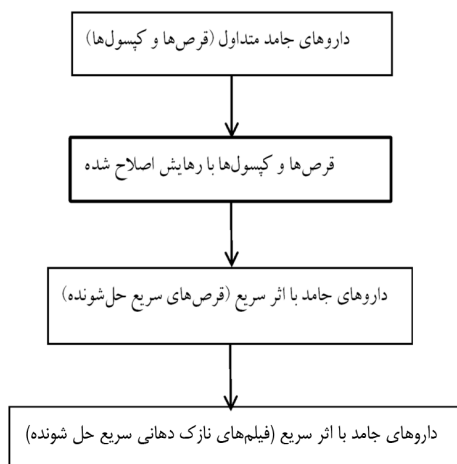
دارورسانی به شکل خوراکی به دلیل پذیرش زیاد بیمار، از بااهمیت‌ترین روش‌های دارورسانی است. به دلیل برخی از مشکلات داروهای جامد مانند زیست‌دسترس‌پذیری کم، زمان طولانی پیش از تاثیر و مشکل بلع، داروهای خوراکی مایع و دارورسانی تزریقی مطرح شدند. دقیق نبودن مقدار مصرف در داروهای خوراکی مایع (شربت‌ها، امولسیون‌ها و تعلیق‌ها) و دردناک بودن روش تزریقی سبب شد تا این روش‌های دارورسانی با اقبال کمتری مواجه شوند [۱،۲]. فیلم‌های نازک خوراکی، نوع پیشرفته شکل‌های دارویی جامد هستند که دارای انعطاف‌پذیری زیاد و راحتی استفاده هستند. این فیلم‌ها به علت سرعت زیاد انحلال در بزاق دهان و بی‌نیازی به آب کارآمد هستند (شکل ۱). نفوذپذیری زیاد مخاط دهان (۱۰۰۰-۴ برابر نفوذپذیرتر از پوست) و جریان خونی زیاد در این ناحیه، سبب زیست‌دسترس‌پذیری زیاد دارو در این سامانه‌ها می‌شود. طیف وسیعی از داروها در فیلم‌های نازک خوراکی استفاده می‌شوند که محل اثر آنها به‌گونه‌ای است که دارو یا وارد سامانه گردش خون می‌شود یا به‌طور موضعی در حفره دهان برای تسکین دردهای دندان و زخم‌های دهانی استفاده می‌شود [۳]. اگر چه فناوری فیلم‌های نازک دهانی در مراحل ابتدایی است، اما با توجه به قابلیت برآورده ساختن نیازهای بیماران دارای آینده درخشانی است. در شکل ۲ مراحل توسعه داروهای جامد نشان داده شده است.

انواع فیلم‌های نازک دهانی

فیلم‌های نازک دهانی در سه نوع طبقه‌بندی می‌شوند [۴].

فیلم‌های با رهایش سریع و انفجاری

این فیلم‌ها سامانه‌های تک‌لایه ساخته شده با پلیمرهای آب‌دوست هستند که در کمتر از یک دقیقه در بزاق دهان حل می‌شوند و محل



شکل ۲- مراحل توسعه داروهای جامد خوراکی [۱].

قرارگیری آنها معمولاً روی زبان است.

ویفرهای مخاط‌چسب ذوب‌شونده

این فیلم‌ها به شکل سامانه‌هایی تک‌لایه یا چندلایه ساخته می‌شوند که به محض تماس با بزاق به شکل ژل در آمده و رهایش دارو را در چند دقیقه امکان‌پذیر می‌کنند.

ویفرهای مخاط‌چسب با رهایش تدریجی

ویفرهای مخاط‌چسب، فیلم‌های چندلایه ساخته شده با پلیمرهای کم‌محلول در آب هستند. در این سامانه‌ها، از مشتقات کیتوسان به‌عنوان مواد مخاط‌چسب استفاده می‌شود. این سامانه‌ها، رهایش دارو را طی چند ساعت امکان‌پذیر می‌کنند. مشخصات این فیلم‌ها در جدول ۱ گزارش شده است.

کاربردهای نوین فیلم‌های نازک دهانی در دارورسانی

فیلم‌های چند لایه

فیلم‌های چندلایه را می‌توان با چند ماده موثر در لایه‌های فیلم با



شکل ۱- فیلم‌های دهانی [۱].

جدول ۱- انواع فیلم‌های خوراکی [۷].

| ویفرهای مخاط‌چسب | | فیلم‌های با رهایش سریع | زیرگروه |
|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| رهایش تدریجی | ذوب شونده | | |
| ۲-۸ | ۲-۷ | ۲-۴ | مساحت (cm ²) |
| ۵۰-۵۰۰ | ۵۰-۲۵۰ | ۷-۲۰ | ضخامت (μm) |
| سامانه چندلایه | سامانه تک‌لایه یا چندلایه | فیلم تک‌لایه | ساختار |
| پلیمر کم‌محلول- نامحلول | پلیمرهای آبدوست | پلیمرهای آبدوست قوی | مواد بی‌اثر |
| محلول یا تعلیق | محلول یا ذرات داروی پراکنده | محلول | حالت دارو |
| لثه یا حفره دهان | لثه یا گونه | زبان | کاربرد |
| حداکثر ۱۰-۸ ساعت | تجزیه در چند دقیقه و تولید ژل | حداکثر ۶۰ ثانیه | زمان حل شدن |
| موضعی یا سامانه گردش خون | موضعی یا سامانه گردش خون | موضعی یا سامانه گردش خون | محل اثر |

- در مقایسه با شربت‌ها دوز مصرفی آنها کمتر و دقیق‌تر بوده و زمان اثر آنها کوتاه‌تر و سریع‌تر است،
 - احتیاج به آب برای بلعیدن یا جویدن ندارند و از قرارگیری دارو در محیط اسیدی معده جلوگیری می‌کنند،
 - سطح بسیار زیاد لایه مخاط در حفره دهانی سبب نفوذپذیری زیاد دارو شده و در نتیجه دارورسانی سریع به گردش خون را امکان‌پذیر می‌کند،
 - دارو بدون عبور اولیه کبدی وارد سامانه گردش خون می‌شود و دارای عوارض جانبی کمتری نسبت به شکل‌های دارویی خوراکی است و
 - هم برای دارورسانی به‌طور موضعی و هم از راه سامانه گردش خون قابل استفاده هستند [۱،۴،۵].

معایب فیلم‌های نازک دهانی

- مقدار داروی بارگذاری شده کم و حداکثر ۵۰ درصد وزنی سامانه است،
 - بسته‌بندی این فیلم‌ها گران است،
 - لازم است از طعم‌دهنده‌ها برای پوشش طعم داروهای تلخ استفاده کرد و
 - در حالت استفاده از داروهای پپتیدی یا پروتئینی باید از مهارکننده‌های آنزیم‌های بزاق مانند آپروتینین (Aprotinin)، بستاتین (Bestatin) و غیره استفاده کرد [۳-۵].

سرعت‌های انحلال یکسان یا مختلف بارگذاری کرد. این فیلم‌ها می‌توانند سامانه‌های با رهایش کنترل شده ایجاد کنند. همچنین، از این سامانه‌ها می‌توان در جراحی‌ها و زخم‌ها، هنگامی که به آزاد شدن ماده ضد میکروبی و مسکن به‌طور هم‌زمان نیاز است، استفاده کرد [۴-۶].

واکسن‌زنی

ویروس روتاویروس عامل بیماری اسهال و استفراغ در کودکان است. واکسن روتاویروس یک فیلم نازک دهانی سریع حل شونده است که در سال ۲۰۰۶ توسط دانشگاه جان هاپکینز آمریکا تهیه شده است. این واکسن در دمای اتاق پایدار است و برای محافظت از آثار تخریبی دستگاه گوارش، ماده موثر آن با ترکیبات اودراژیت (Eudragit) پوشش داده شده است. این سامانه دارای مزایای بسیاری مانند بهبود پذیرش بیمار، زیست‌دسترس‌پذیری زیاد، کاهش در هزینه‌های مرتبط با ذخیره‌سازی، توزیع و حمل و نقل در مقایسه با محصولات در حال حاضر است [۷].

مزایای فیلم‌های نازک دهانی

فیلم‌های نازک، افزون بر مزایای شکل‌های دارویی جامد (مقدار دقیق و آسانی مصرف) و مایع (بلع آسان) از مزایای زیر نیز برخوردار هستند:
 - احتیاج به تجهیزات خاصی برای راه‌اندازی صنعتی ندارند،

نحوه عملکرد

سامانه دارورسانی به راحتی روی زبان یا قسمت های دیگر مخاط دهان قرار می گیرد و فیلم پلیمری به محض تماس با بزاق دهان، به دلیل وجود پلیمرها و مواد آبدوست، به سرعت آب جذب کرده و حل می شود. سپس، دارو رها شده و نهایتاً به وسیله لایه مخاطی دهان جذب می شود [۶].

مواد تشکیل دهنده فیلم های نازک دهانی

فیلم های نازک دهانی، بسته به دوز مصرف و بارگذاری دارو، دارای مساحتی بین ۱-۲۰ cm² هستند. دارو در یک دوز مصرفی می تواند تا ۳۰ mg بارگذاری شود. مواد تشکیل دهنده این فیلم ها روی خواص مکانیکی فیلم نهایی بسیار موثر است [۳]. در جدول ۲ نمونه ای از فرمول بندی این فیلم ها گزارش شده است.

فیلم های نازک دهانی

جدول ۲- نمونه ای از مواد تشکیل دهنده فیلم های نازک دهانی [۱].

| درصد وزنی | مواد |
|-----------|--------------------------------|
| ۵-۲۵ | دارو |
| ۴۰-۵۰ | پلیمر |
| ۳-۶ | زیادکننده بزاق |
| ۰-۲۰ | نرم کننده |
| ۰-۲۵ | مواد فعال سطحی، رنگ، طعم دهنده |

دارو

داروهای گوناگونی را می توان در فیلم های نازک دهانی استفاده کرد (جدول ۳). داروهای استفاده شده باید دارای تلخی کم، قدرت زیاد (قابل استفاده در مقدار کم) و آبگریز باشند [۵،۷].

جدول ۳- فهرست داروهای استفاده شده در فیلم های دهانی [۸].

| دوز (mg) | اثر درمانی | دارو |
|-----------|----------------------|--------------------------|
| ۰/۳-۰/۶ | گشاد کننده عروق | نیتروگلیسرین |
| ۲/۵ | ضدمیگرن | زولمیتریپتان |
| ۱/۰-۱۵/۰ | ترک سیگار | نیکوتین |
| ۵/۰-۱۰/۰ | ضد آلرژی | لوراتادین |
| ۵/۰ | ضد آلرژی | دسلوراتادین |
| ۲۵/۰ | ضد آلرژی | دیفن هیدرامین هیدروکلرید |
| ۲/۰ | ضد اسهال | لوپرامید |
| ۱۰/۰ | ضد اسید معده | فاموتیدین |
| ۱۵/۰-۳۰/۰ | ضدتشنج | فلورازپام |
| ۴/۰ | ضد آلرژی | کلروفینامین مالئات |
| ۸/۰ | ضد آلرژی | آکریواستین |
| ۱۰/۰-۲/۵ | ضد درد | اکسی کدون |
| ۲۵/۰ | شل کننده عضلات | دی سیکلومین |
| ۱۰/۰-۲۰/۰ | مهارکننده پمپ پروتون | امپرازول |
| ۵/۰-۱۰/۰ | ضد آلرژی | سیتیزین |
| ۱۲/۵-۲۵/۰ | ضد التهاب | کتوپروفن |
| ۱/۰ | ضد آلرژی | آزاتیدین مالئات |
| ۳۵/۰-۷۰/۰ | ضدمیگرن | سوماتریپتان سوکسانات |
| ۲/۵ | ضد آلرژی | تیپرولیدین هیدروکلرید |

فصلنامه علمی-ترویجی، سال چهارم، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۳

جدول ۴- ویژگی های پلیمرهای فیلم های دهانی [۸].

| خواص | هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز | هیدروکسی پروپیل سلولوز | پولان | پکتین |
|-------------------|--|--|--|---|
| مترادف | متوسل و متولوز، HPMC | هیدروکسی پروپیل اتر، هیپرولوزو کلوسل | پولان و مالتوتیروز | پکتین، متوپکتین، اسیدپکتینیک و سیتروس پکتین |
| توصیف | بی بو، بی مزه و پودر گرانولی یا البافی سفید یا کرم رنگ | سفید تا کمی زردرنگ، پودر بی بو، بی مزه و پایدار | پودر سفید بی بو، بی مزه و پایدار | پودر سفید متمایل به زرد، بی بو |
| وزن مولکولی | ۱۰۰۰۰ تا ۱۵۰۰۰۰ | ۵۰۰۰۰-۱۲۵۰۰۰۰ | ۸۰۰-۲۰۰۰۰۰۰ | ۳۰۰۰۰-۱۰۰۰۰۰۰ |
| انحلال پذیری | محلول در آب سرد، تشکیل محلول کلونیدی چسبناک، نامحلول در کلروفرم، اتانول | محلول در آب، زیر ۳۸°C تشکیل محلولی صاف، روشن و کلونیدی محلول در بسیاری از حلال های سرد و گرم آلی قطبی مانند اتانول، متانول، ایزوپروپیل الکل و پروپیلن گلیکول | محلول در آب سرد و گرم | محلول در آب و نامحلول حلال های آلی |
| قابلیت تشکیل فیلم | تشکیل فیلم در غلظت ۲۰٪-۲۰٪ وزنی | دارای ویژگی های مناسب تشکیل فیلم و محلول ۵٪ وزنی-وزنی مناسب برای پوشش دهی فیلم | تشکیل فیلم انعطاف پذیر در غلظت ۲۵٪-۵٪ وزنی-وزنی نفوذ پذیری کم نسبت به اکسیژن | قابلیت مناسب در تشکیل فیلم |
| گرانروی | طیف گسترده ای از گرانروی در دسترس است (۰/۰۰۳-۱۰۰ Pa.s). | طیف گسترده ای از گرانروی در دسترس است (۰/۰۷۵-۶/۵ Pa.s). | در دمای ۳۰°C و ۱۰ درصد وزنی ۱۰۷ mm ² /s | |
| دمای ذوب | دمای ذوب ۱۹۰-۲۰۰°C | در دمای ۱۳۰°C نرم می شود. | ۱۰۷°C | ۱۵۲°C (به حالت خشک) |
| مقدار رطوبت | جاذب رطوبت از هوا | جاذب رطوبت از هوا | کمتر از ۶٪ وزنی-وزنی | جاذب رطوبت |
| کاربرد | به طور گسترده در فرمول بندی های خوراکی و دارورسانی چشم استفاده می شود. ۱- عامل پوشش دهی فیلم، تشکیل دهنده فیلم و ماتریس در رهش، ۲- عامل امولسیون کننده و تعلیق، ۳- عامل ثبات در ژل و پماد، ۴- تولید کپسول، ۵- چسب در پانسمان های پلاستیکی و ۶- عامل مرطوب کننده در لنزهای تماسی | ۱- جزو مواد تشکیل دهنده قرص ها ۲-۸٪ وزنی، ۲- مناسب برای تهیه میکروکپسول، ۳- امولسیون کننده در لوازم آرایشی و بهداشتی و ۴- تهیه فیلم های انعطاف پذیر | ۱- به عنوان بافت در صنعت غذا، ۲- تهیه نانوذرات در دارورسانی هدفدار از پولان آبگریز، ۳- تزئین صنایع غذایی به دلیل استحکام زیاد، ۴- حامل ایده آل برای طعم، رنگ و دارو، ۵- پوشش قرص های رهش سریع و ۶- پوسته کپسول | ۱- عامل تشکیل ژل در رهش تاخیری داروها، ۲- ترکیب با سایر پلیمرها در دارورسانی روده بزرگ، ۳- ساخت ذرات ریز در سامانه های رهش کنترل شده، ۴- جاذب، عامل امولسیون و تثبیت کننده و ۵- عامل ایجاد توده در کنترل بیماری های اسهال و یبوست |
| ایمنی | جزو مواد بی اثر فرمول بندی در فهرست FDA | غیرسمی و غیر حساسیت زا جزو مواد بی اثر فرمول بندی در فهرست FDA | در فهرست مواد ایمن FDA | جزو مواد بی اثر فرمول بندی در فهرست FDA |

پلیمرهای آبدوست

از پلیمرهای آبدوست برای ساخت فیلم استفاده می‌شود. پلیمرهای آبدوست دارای سرعت انحلال زیاد و خواص مکانیکی مناسب هستند. این فیلم‌ها به دلیل احساس خوبی که در دهان ایجاد می‌کنند، بسیار بیمارپسند هستند. زمان انحلال این پلیمرها با ازدیاد وزن مولکولی افزایش می‌یابد.

برخی از این پلیمرها شامل پلوان، متیل سلولوز A-6 و A-5، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز (HPMC)، کربوکسی متیل سلولوز، پلی وینیل پیرولیدون (PVP)، پکتین، ژلاتین، سدیم آلزینات، هیدروکسی پروپیل سلولوز، اودراژیت، مالتودکسترین و وینیل الکل هستند [۸-۱۰]. در جدول ۴ به برخی از پلیمرها و ویژگی‌های آنها اشاره شده است.

نرم‌کننده‌ها

با اضافه کردن نرم‌کننده، خواص مکانیکی فیلم به دست آمده (استحکام کششی و ازدیاد طول) بهبود می‌یابد. خواص مکانیکی فیلم به مقدار زیادی به مقدار نرم‌کننده در ترکیب نهایی فیلم بستگی دارد. از نرم‌کننده‌های متداول می‌توان به گلیسرول، دی‌بوتیل فتالات و پلی اتیلن گلیکول اشاره کرد [۱۱-۱۳].

مواد فعال سطحی

مواد فعال سطحی به‌عنوان حل‌کننده، پخش‌کننده و مرطوب‌کننده استفاده شده و سبب می‌شوند تا فیلم در مدت کوتاهی در دهان حل شود و دارو رهایش پیدا کند. از مواد فعال سطحی متداول می‌توان به سدیم لوریل سولفات، تویین‌ها (Tweens) و بنزالکونیوم کلرید

اشاره کرد [۱۴].

محرک‌های بزاق

مقدار زیاد بزاق سبب می‌شود تا فیلم در زمان کوتاه‌تری حل شود. از جمله محرک‌های بزاق می‌توان به اسیدهای غذایی مانند سیتریک اسید، اسکوربیک اسید، لاکتیک اسید، تارتاریک اسید و مالیک اسید اشاره کرد. سیتریک اسید به‌عنوان بهترین محرک بزاق استفاده شده در ترکیب‌ها معرفی شده است [۵]. در جدول ۵ مقایسه بین محرک‌های بزاق انجام شده است.

طعم‌دهنده‌ها

هر نوع طعم‌دهنده‌ای را که توسط سازمان غذا و داروی آمریکا تایید شده باشد، می‌توان در ترکیب فیلم‌ها استفاده کرد. طعم‌دهنده‌ها برای پوشش طعم نامطلوب دارو و مواد تشکیل دهنده سامانه به‌کار می‌روند. از طعم‌دهنده‌ها می‌توان به اکالیپتوس، نعنا، نعناقلی، میوه‌های ترش و شیرین و شکلات اشاره کرد [۱۵].

رنگ‌ها

رنگدانه‌هایی مثل تیتانیم اکسید و تمام رنگ‌های مجاز خوراکی و طبیعی در فیلم‌های دهانی قابل استفاده هستند [۱].

روش‌های ساخت

فیلم‌های نازک دهانی با روش‌های ریخته‌گری باحلال، ریخته‌گری نیمه‌جامد، اکستروژن گرمادوب، اکستروژن پراکنده جامد و غلتک‌کاری ساخته می‌شوند. معمول‌ترین روش‌های استفاده شده

جدول ۵- مقایسه مواد محرک بزاق [۸].

| محرک | مولاریته | سرعت جریان بزاق (mL/min) | زمان مورد نیاز برای جریان اولیه (min) |
|--------------|----------|--------------------------|---------------------------------------|
| اسید سیتریک | ۰/۲۶۰ | ۱/۶۸ | ۷/۳ |
| گلوکوز | ۱/۱۷۰ | ۰/۵۲ | ۶/۷ |
| فروکتوز | ۱/۱۷۰ | ۰/۹۷ | ۸/۷ |
| سوکروز | ۱/۱۷۰ | ۰/۷۴ | ۶/۳ |
| اسپارتام | ۰/۰۳۴ | ۰/۸۲ | ۶/۸ |
| سدیم ساخارین | ۰/۴۲۰ | ۱/۰۴ | ۱۰/۵ |

- به دلیل اختلاط و هم‌خوردن شدید، پخش دارو و مواد بسیار منظم‌تر است و
- در مقایسه با روش‌های با تنش برشی زیاد انرژی کمتری مصرف می‌شود.

معایب روش اکستروژن گرمادوب

- در این روش احتمال تخریب گرمایی وجود دارد،
- جریان‌پذیری پلیمر بسیار مهم است و در نتیجه در انتخاب پلیمر محدودیت وجود دارد و
- تمام مواد باید بدون آب و هرگونه حلال فرار باشند.

ارزیابی فیلم‌های نازک دهانی

پس از ساخت فیلم لازم است تا مشخصات فیزیکی فیلم تهیه شده ارزیابی شود. مواردی که معولا ارزیابی و مطالعه می‌شوند در پی می‌آیند.

ضخامت

ضخامت فیلم‌ها با میکرومتر اندازه‌گیری می‌شود. ضخامت به‌طور مستقیم به مقدار داروی بارگذاری شده مربوط می‌شود و لازم است تا فیلم تهیه شده یکنواخت بوده و در تمام نقاط دارای ضخامت یکسان باشد [۱].

مقاومت کششی

مقاومت کششی، بیشینه نیرویی است که در یک نقطه خاص به فیلم وارد می‌شود تا شکسته شود و با مقدار نیروی بارگذاری شده در نقطه جدایی تقسیم بر سطح مقطع فیلم مطابق معادله (۱) به دست می‌آید [۱،۳]:

$$\text{مقاومت کششی} = 100 \times \frac{F}{h \times t} \quad (1)$$

که در آن، t ضخامت فیلم، h پهنای فیلم و F مقدار نیرو در نقطه جدایی است.

درصد ازدیاد طول

وارد کردن تنش به فیلم باعث افزایش طول آن می‌شود. کرنش، مقدار ازدیاد طول فیلم به حالت اولیه است، معادله (۲). به‌طور کلی، مقدار ازدیاد طول با افزودن نرم‌کننده به فرمول‌بندی زیاد می‌شود [۴].

صنعتی ریخته‌گری با حلال و اکستروژن گرمادوب هستند که در ادامه توضیح داده می‌شوند [۱۰،۱۱،۱۶].

ریخته‌گری با حلال

فیلم‌های نازک دهانی بیشتر با روش ریخته‌گری تهیه می‌شوند. ابتدا مواد محلول در آب ترکیب‌بندی در حلال مناسب حل شده و محلولی شفاف با گرانیوی زیاد تهیه می‌شود. سپس، محلول دارو به محلول اولیه اضافه می‌شود.

در مرحله بعد، حباب‌های هوای محلول تحت خلا گرفته می‌شود. در آخر، فیلم نازکی از محلول کشیده شده و در مجاورت هوا خشک می‌شود. آنگاه، در ابعاد و اندازه‌های مورد نظر برش داده می‌شود.

مزایای روش ریخته‌گری با حلال

- فیلم تهیه شده دارای وضوح و یکنواختی بهتری نسبت به روش اکستروژن است،
- فیلم براق است و هیچ‌گونه خطوطی که در روش اکستروژن ایجاد می‌شود در آن مشاهده نمی‌شود و
- فیلم تهیه شده بسیار انعطاف‌پذیر بوده و دارای خواص مکانیکی مناسبی است.

معایب روش ریخته‌گری باحلال

- پلیمر باید در آب یا حلال فرار حل شود،
- باید محلولی پایدار با حداقل مقدار مناسب از مواد جامد و گرانیوی تهیه شود و
- یکنواختی فیلم باید پس از جداکردن از نگه‌دارنده ریخته‌گری حفظ شود.

اکستروژن گرمادوب

در این روش، ابتدا مواد تحت دما و سرعت چرخش کنترل شده‌ای، با هم مخلوط می‌شوند. سپس، در یک تونل با دما و جریان هوای تحت کنترل، فیلم لایه‌گذاری شده و خشک می‌شود. در آخر فیلم برش خورده و بسته‌بندی می‌شود.

مزایای روش اکستروژن گرمادوب

- این روش احتیاج به حلال یا آب ندارد،
- مراحل فرایند در این روش کمتر است،
- روشی معمول برای داروهای نامحلول است،

$$(2) \quad L = L_0 \times \frac{100}{\text{درصد افزایش طول}}$$

در این معادله، L افزایش طول فیلم و L_0 طول اولیه فیلم است.

مدول یانگ

مدول یانگ یا مدول کشسانی نشان‌دهنده مقدار سختی فیلم است و با نسبت تنش به کرنش در ناحیه تغییر شکل کشسان نشان داده می‌شود، معادله (۳). هرچه جسم سخت‌تر باشد، مقدار مدول یانگ و مقاومت کششی افزایش و مقدار ازدیاد طول کاهش می‌یابد [۵].

$$(3) \quad \text{مدول یانگ} = s \times \frac{100}{(t \times v)}$$

که در آن، s شیب نمودار تنش به کرنش، v سرعت کشیده‌شدن و t ضخامت فیلم است.

دوام تاخوردگی

برای اندازه‌گیری دوام تاخوردگی (folding endurance)، فیلم را از یک نقطه مشخص چند بار تا می‌کنند. دوام تاخوردگی از راه تعداد دفعاتی که فیلم از یک نقطه تا می‌خورد تا بشکند، محاسبه می‌شود [۳، ۲۱].

شاخص تورم

شاخص تورم (swelling index) در مواردی که فیلم دارای خواص ژل شوندگی است، تعریف و به دو روش اندازه‌گیری می‌شود [۱]:
الف- ضریب انبساط خطی در آب (linear expansion coefficient in water): فیلم در آب غوطه‌ور شده و پس از ۲، ۴، ۸، ۱۰، ۱۵، ۳۰ و ۶۰ s طول فیلم اندازه‌گیری می‌شود. این ضریب (L%) با معادله (۴) محاسبه می‌شود:

$$(4) \quad L(\%) = \frac{L_1 - L_0}{L_0} \times 100$$

که در آن، L_1 طول فیلم پس از غوطه‌وری و L_0 طول اولیه فیلم است.

ب- مقدار آب جذب شده: ابتدا فیلم وزن می‌شود (W_1). سپس، فیلم داخل آبکش فولادی قرار داده شده و در آب غوطه‌ور می‌شود. فیلم پس از غوطه‌وری وزن شده (W_2) و وزن آبکش نیز اندازه‌گیری می‌شود (W_3). درصد آب جذب شده (W) از معادله

(۵) به دست می‌آید [۱]:

$$(5) \quad W = \frac{(W_2 - W_1 - W_3)}{W_1}$$

اندازه‌گیری زاویه تماس

زاویه تماس با سنجش نور اندازه‌گیری می‌شود. به کمک زاویه تماس می‌توان رفتار ترکندگی سطح، فروپاشی (disintegration) و انحلال فیلم را پیش‌بینی کرد [۴].

زمان تخریب

تاکنون هیچ‌گونه دستورکار اختصاصی برای فیلم‌های خوراکی تدوین نشده است. برای اندازه‌گیری زمان تخریب این فیلم‌ها از دستورکار موجود برای قرص‌های سریع حل‌شونده استفاده می‌شود [۳، ۴].

آزمون انحلال

برای اندازه‌گیری مقدار انحلال از دستگاه‌هایی که در فارماکوپه تعریف شده‌اند، مانند ظروف و سبدهای همزن‌دار استفاده می‌شود. محیطی که در آن انحلال انجام می‌گیرد، باید سینک باشد و غلظت آن روی انحلال فیلم اثرگذار نباشد. در بسیاری از موارد به دلیل تمایل فیلم برای شناور شدن، آزمون انحلال در دستگاه‌های همزن‌دار با مشکل مواجه می‌شود [۵].

سنجش مقدار دارو و یکنواختی آن در فیلم

روش‌های اندازه‌گیری مقدار دارو برای برخی از داروها در فارماکوپه معین شده است. برای اندازه‌گیری یکنواختی دارو به‌طور اختصاصی از قسمت‌های مختلف یک فیلم نمونه‌برداری می‌شود. درصد دارو معمولاً در محدوده ۸۵-۱۱۵٪ تعریف می‌شود [۶].

ارزیابی خواص ظاهری (Organoleptic Evaluation)

از آنجا که فیلم‌ها در حفره دهان به سرعت حل و تجزیه می‌شوند یا مدت زمانی در آن اقامت دارند، محصول نیاز به طعمی خوش و قابل قبول دارد و باید از نظر شیرینی، عطر و طعم از نظر اکثر مردم قابل قبول باشد.

برای ارزیابی اثر روانی طعم محصول از گروه‌های کنترل انسانی استفاده می‌شود. روش دیگر، استفاده از حسگرهای طعم و مزه در شرایط برون‌تنی است. در این روش، از دستگاه‌های معینی که

جدول ۶- برخی از محصولات تجاری و شرکت‌های سازنده آنها [۳].

| نام محصول | سازنده-توزیع کننده | ماده موثر | کاربرد |
|--------------------|--------------------|-----------------|-------------------|
| کولونوپین | شرکت دارویی سلوی | کلونازپام | آرام بخش |
| نعنای سرد لیسترتین | فایزر | نعنای سرد | خوشبوکننده دهان |
| تریامینیک | نوارتیس | دیفن هیدرامین | ضد آلرژی |
| ترافلو | نوارتیس | دکسترومتورفان | مهاریکننده سرفه |
| ارازل | دل | منتول-پکتین | زخم دهان |
| گس-ایکس | نوارتیس | سایمتیکون | ضد اسپاسم- ضد نفخ |
| کلر اسپتیک | پرستیز | بنزوکائین-منتول | گلودرد |
| بنادریل | فایزر | دیفن هیدرامین | ضد آلرژی |

لیسترتین® (Listerine) و پاکت پک (Pocketpaks®) دو محصول شرکت فایزر (Pfizer) بود که در سال ۲۰۰۱ برای بوی بد دهان عرضه شدند. سپس، شرکت نوارتیس (Novartis) دو محصول تریامینیک (Triaminic) و ترافلو (Theraflu) را در قالب فیلم‌های دهانی روانه بازار کرد. پس از آن بود که بازار محصولات دارویی با استفاده از فیلم‌های دهانی متحول شد [۱۹-۸،۱۷].

شرکت دارویی بیوفیلم (Biofilm) با بهره‌گیری از فناوری فیلم‌های دهانی به بازتولید محصولات افزایش‌دهنده انرژی، ویتامین‌ها و مهاریکننده اشتها پرداخت و نام تجاری خود را در این صنعت گسترش داد. این شرکت فیلم‌های دهانی مشابهی را در قالب مکمل‌های دارویی و افزایش‌دهنده‌های انرژی، مخلوطی از کافئین، چای سبز و عصاره گوارانا (Guarana) را برای گروه‌های خاص مانند دانش‌آموزان، رانندگان و غیره تولید کرد و باعث بهبود سبک زندگی شد [۱۷].

خط تولید فیلم‌های دهانی شرکت بیوفیلم شامل، عصاره چای سبز (ضد اکسیدان)، آلوئه‌ورا (پاک‌سازی دستگاه گوارش)، عصاره بروملین (Bromelain) و پاپین (Papain) (برای هضم بهتر)، عصاره درختچه لسکه بیلوبا (Ginkgo biloba) (بهبود حافظه)، پاناکس جینسینگ (Panax ginseng) (افزایش سطح انرژی) می‌شوند. به طور مشابه، دیانا تیز، فیلم‌های دهانی شامل مواد طبیعی تهیه کرد [۱۷].

شرکت آلمانی لبتک (Labtec GmbH) آلمان با بهره‌گیری از فناوری انحصاری فیلم سریع (rapid film) اقدام به تولید مکمل‌های

در فارماکوپه‌ها مشخص شده (دستگاه‌های سنجش طعم) استفاده می‌شود. استفاده از زبان الکترونیکی برای اندازه‌گیری تمایز بین سطوح شیرینی در پوشش‌دهی طعم نامطلوب ترکیب‌بندی‌ها گزارش شده است [۶].

مطالعات شکل‌شناسی

تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی نحوه توزیع دارو در فیلم را بررسی می‌کند. تصویربرداری زیرقرمز به مطالعه توزیع دارو در فیلم‌ها و تبلور مجدد دارو در فیلم کمک می‌کند [۱،۳].

جنبه‌های بالینی و نظارتی

در مواردی که داروها و محصولات موجود با یک روش دارورسانی جدید بازتولید می‌شوند، سازمان غذا و داروی ایالت متحده آمریکا فرایند تایید محصول جدید را کوتاه کرده است. در این‌گونه موارد (به‌غیر از مواد دارویی جدید) اگر محصول فیلمی از نظر زیست‌اکویوالان با نمونه قبلی یکسان باشد، نیازی به ارائه نتایج مطالعات بالینی مرتبط با آن وجود ندارد [۵].

شرکت‌ها و محصولات عرضه شده

استفاده از فیلم‌های دهانی به‌عنوان خوشبوکننده‌های دهان اولین گام در استفاده از فناوری فیلم‌های دهانی در صنعت داروسازی بود. که پس از آن طیف وسیعی از مواد مانند ویتامین‌ها، عصاره‌های گیاهی و داروها به‌شکل فیلم‌های دهانی روانه بازار شدند (جدول ۶).

می‌شوند [۲۳].

شرکت دارویی ملدکس از فناوری فیلم‌های دهانی بر پایه پلیمرهای گیاهی برای بارگذاری موادفعال، دارو و طعم‌دهنده‌ها استفاده کرده است. فناوری ایکس ژل در تمام سامانه‌های فیلمی دهانی شرکت ملدکس (Meldex) استفاده می‌شود. این فیلم‌ها دارای مزایای منحصر به فردی برای محصولات بهداشتی و دارویی هستند. مواد تشکیل دهنده این فیلم‌ها پایه حیوانی ندارند و نه تنها برای گیاهخواران مناسب است، بلکه معذوریت مذهبی نیز ایجاد نمی‌کند.



شکل ۳- کارت سریع [۲۱].

فیلم‌های ایکس ژل (XGEL™) دارای ویژگی‌هایی از جمله پوشش طعم نامطلوب، رنگ‌پذیری و لایه‌گذاری هستند. این فیلم‌ها قابلیت بارگذاری مواد دارویی را دارا هستند. فناوری سالولیوز (Soluleaves™) در ساخت فیلم‌های نازک سریع حل‌شونده ملدکس استفاده می‌شود. این فیلم‌ها طوری طراحی شده‌اند که به محض تماس با بزاق حل و ماده موثر و طعم‌دهنده به سرعت از آن آزاد می‌شوند. قابلیت رهایش سریع این فیلم‌های دهانی سبب شده است تا در دارورسانی داروهایی که باید سریع آزاد شوند، به کار روند.

فیلم‌های تهیه شده با این فناوری برای درمان سرماخوردگی، تسکین دردهای دستگاه گوارش و رساندن ویتامین‌ها به بدن استفاده می‌شوند. فناوری دیگر شرکت ملدکس ویفرتب (Wafertab™) است که به مزایای آن مانند ساخت فیلم‌های چندلایه با قابلیت بارگذاری چند ماده موثر می‌توان اشاره کرد [۲۴].

نتیجه گیری

فیلم‌های دهانی با توجه به داشتن مزایایی مانند سرعت تخریب زیاد و خواص بهبود یافته انحلال، در بیماران به‌ویژه افراد پیر و کودکان بسیار مورد توجه است. این فیلم‌ها در مقایسه با شکل‌های دارویی معمول، به دلیل استفاده از فناوری‌های جدید، پذیرش و تقاضای زیاد بیماران دارای آینده درخشانی هستند. بیشتر فیلم‌های دهانی ساخته شده به شکل فیلم‌های سریع حل‌شونده هستند که دارای زیست‌دسترسی‌پذیری زیاد، کارایی، ایمنی و راحتی استفاده هستند. مواد موثر متنوعی مانند داروها و ویتامین‌ها در فیلم‌ها قابل بارگذاری هستند.

گزارش‌ها نشان می‌دهند، فیلم‌های نازک دهانی دقیق‌ترین و قابل

غذایی در قالب فیلم‌های نازک سریع حل‌شونده کرد. این فیلم‌ها به سرعت در دهان از هم پاشیده و داروی آن جذب می‌شود. فیلم سریع را می‌توان حداکثر با ۳۰ mg دارو بارگذاری و در جعبه یا به شکل کارت (شکل ۳) بسته‌بندی کرد [۲۰].

تین سل (Thinsol™) یکی دیگر از محصولات فیلم‌های دهانی است که توسط شرکت بیوانولپ (BioEnvelop) ساخته شده و حاوی آنزیم هضم کربوکسی‌متیل سلولوز است. این فیلم را می‌توان در دمای کم خشک کرد. این فیلم‌ها بستر مناسبی برای داروهای حساس به گرما هستند. در فیلم‌های دهانی آماده شده با این فناوری می‌توان بیش از ۱۰۰ mg دارو را بارگذاری کرد [۴۸].

انواع مشابهی از محصولات دارویی و مکمل‌های غذایی توسط شرکت پزشکی هیوز (Hughes) ساخته شده است. در فناوری مونوسل آرایکس (MonosolRx)، فیلم‌های دهانی به اندازه تمبر پستی بوده و پایدارتر، قوی‌تر و سریع‌تر از سایر شکل‌های دارویی معمول هستند. در دارورسانی زیرزبانی و گونه‌ای و برای داروهایی مانند اسی‌تالوپرام اگزالات (Escitalopram oxalate)، دنزیپیل‌هیدروکلرید (Donezepilhydrochloride)، زلیپدم‌تارتارات (Zolpidemtartrate) و اندانسترون هیدروکلرید (Ondansetron hydrochloride) استفاده می‌شوند. در این فیلم‌ها حداکثر ۸۰ mg دارو را می‌توان بارگذاری کرد [۸،۲۲].

توقف خرخرهای شبانه به کمک فیلم‌های دهانی اسنوریز (Snoreeze®) یکی دیگر از کاربردهای موثر فیلم‌های دهانی است. این فیلم‌ها که سقف دهان را پوشش می‌دهند، سبب کاهش ارتعاشات بافت‌های نرم شده و به کمک روغن نعناع (برای بهبود جریان هوا و نرمی بافت)، ویتامین ای، سدیم هیالورونات (sodium hyaluronate) و صمغ گوار (guar gum) (برای مرطوب کردن و روانکاری) باعث توقف خرخرهای شبانه هنگام خواب

موجود وارد بازار کرده‌اند. با این وجود، این فناوری جدید بوده و دارای زمینه‌های پژوهشی بسیاری است. با توجه به این‌که نسل جدید داروهای عرضه شده پایه پپتیدی و پروتئینی دارند که در دستگاه گوارش تخریب شده و کارایی مناسبی ندارند و روش تزریقی نیز به دلیل عدم پذیرش بیمار راه مناسبی به نظر نمی‌رسد، فیلم‌های خوراکی سریع حل شونده با توجه به مزایای گفته شده می‌توانند جایگزین مناسبی برای دارورسانی پروتئین‌ها و پپتیدها محسوب شوند.

مراجع

- Siddiqui M.D.N., Garg G., and Sharma P.K., A Short Review on a Novel Approach in Oral Fast Dissolving Drug Delivery System and their Patents, *Adv. Biol. Res.*, **5**, 291-303, 2011.
- Rathbone M.J. and Hadgraft J., Absorption of Drugs from the Human Oral Cavity, *Int. J. Pharm.*, **74**, 9-24, 2001.
- Patel A.R., Prajapati D.S., and Raval J.A., Fast Dissolving Films as a Newer Venture in Fast Dissolving Dosage Form, *Int. J. Drug Dev. Res.*, **2**, 232-246, 2010.
- Patel K., Soni S., Patel R., Pandya V., and Bharadia P., Mouth Dissolving Film: A Review, *Int. J. Pharm.*, **1**, 154-163, 2012.
- Dixit R.P. and Puthli S.P., Oral Strip Technology: Overview and Future Potential, *J. Control. Release*, **139**, 94-107, 2009.
- Raghavendra N.G., Overview on Fast Dissolving Oral Films, *Int. J. Chem. Pharm. Sci.*, **1**, 63-75, 2013.
- Hariharan M. and Bogue A., Orally Dissolving Film Strips (ODFS): The Final Evolution of Orally Dissolving Dosage Forms, *Drug Del. Technol.*, **9**, 24-29, 2009.
- Perumal V.A., Lutchman D., Mackraj I., and Govender T., Formulation of Monolayered Films with Drug and Polymers of Opposing Solubilities, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **8**, 184-191, 2007.
- Salamat-Miller N., Chittchang M., and Johnston T.P., The Use of Mucoadhesive Polymers in Buccal Drug Delivery, *Adv. Drug Del. Rev.*, **57**, 1666-1691, 2005.
- Kulkarni A.S., Deokule H.A., Mane M.S., and Ghadge D.M., Exploration of Different Polymers for Use in the Formulation of Oral Fast Dissolving Strips, *J. Current Pharmaceutical Res.*, **2**, 33-35, 2010.
- Owen S.C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical, London, 624-626, 2006.
- Rowe R.C. and Forse S.F., The Effect of Plasticizer Type and Concentration on the Incidence of Bridging of Intagliations on Film-coated Tablets, *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**, 174-175, 1981.
- Cao N., Yang X., and Fu Y., Effects of Various Plasticizers on Mechanical and Water Vapor Barrier Properties of Gelatin Films, *Food Hydrocolloids*, **23**, 729-735, 2009.
- Watson, Products, http://www.watson-inc.com/film_edible.php, available in July 2013.
- Corniello C., Quick Dissolving Strips: From Concept to Commercialization, *Drug Del. Technol.*, **6**, 68-71, 2006.
- Valle E.M., Galan M.A., and Carbonell R.G., Drug Delivery Technologies: The Way Forward in the New Decade, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **48**, 2475-2486, 2009.
- Biofilm, Products, <http://www.biofilm.co.uk>, available in July 2013.
- Triaminic, Products, <http://www.triaminic.com>, available in July 2013.
- Listerin, Products, <http://www.listerine.com>, available in July 2013.
- TesaLabtec GmbH, Rapid film, <http://www.tesa-labtec.com/eng/rapidfilm/overview>, available in July 2013.

21. Vishwkarma D.K., Review Article on Mouth Dissolving Film, *J. Glob. Pharm. Technol.*, **3**, 1-8, 2011.
22. Pharmfilm, <http://www.monosolrx.com/content/pharmfilm-products/overview.htm>, available in July 2013.
23. Snoreeze, Products, <http://www.snoreeze.com/products/snoreeze-oral-strips/>. available in July 2013.
24. Meldex, products, <http://www.meldexinternational.com/pages/content/index.asp>, available in July 2013.