

Study on Different Polymers Applicable as Oral Films

Fatemeh Rezaie, Arezou Soroushnia, and Fariba Ganji*
Biomedical Engineering Group, Chemical Engineering Faculty, Tarbiat Modares
University, P.O. Box: 14155-143, Tehran, Iran

Received: 28 October 2014, Accepted: 18 February 2015

Abstract

To enhance the bioavailability of active agents, scientists prefer to tailor the properties of the delivery systems instead of designing new active agents or finding new routes of delivery. In this study, oral thin films were introduced which have been marketed as new dosage forms. The advantage of oral thin films is the administration to pediatric and geriatric patient population where the difficulty of swallowing larger oral dosage forms is eliminated. Oral thin films constitute different ingredients such as polymer, plasticizer, surfactant and active pharmaceutical ingredient, some of which play an important role in the properties of the films. The films can be prepared by solvent casting, hot melt extrusion, and rolling methods. The first and the most essential ingredient is polymer that may be synthetic or natural. The most famous natural polymers are pullulan, pectin, starch and chitosan, and synthetic polymers include cellulose derivatives, PVA and PVP. The films are usually made of hydrophilic polymers which disintegrate rapidly in the buccal cavity. The water-soluble polymers offer rapid disintegration, good mouth feel and impart mechanical properties to the films. Depending on the type of film in relation to the release behavior and persistence in the mouth, polymers and their compounds are used for making the films. As a result, evaluation of polymer properties for preparing oral films is very important. In this paper, we discuss the properties and applications of these polymers.

Keywords

oral films,
natural polymer,
synthetic polymer,
mechanical properties
release behaviors,

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

بررسی پلیمرهای مختلف استفاده شده در فیلم‌های دهانی

فاطمه رضایی، آرزو سروش‌نیا، فریبا گنجی*

تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده مهندسی شیمی، گروه مهندسی زیست‌پزشکی،

صندوق پستی ۱۴۳-۱۴۱۵۵

دریافت: ۱۳۹۳/۸/۶، پذیرش: ۱۳۹۳/۱۱/۲۹

در راستای افزایش زیست‌دسترس‌پذیری محصولات دارویی، دانشمندان اصلاح سامانه‌های موجود را به ساخت داروهای جدید یا دست یافتن به مسیر دارورسانی جدید ترجیح می‌دهند. بنابراین، فیلم‌های نازک دهانی به عنوان یکی از اشکال دارویی جدید مطرح و وارد بازار شدند. مزیت اصلی این فیلم‌ها، امکان استفاده از آن‌ها برای کودکان و سالمندان است که معمولاً با مشکل بلع مواجه بوده و نمی‌توانند دارو را در مقادیر زیاد مصرف کنند. فیلم‌های دهانی از مواد مختلفی ساخته می‌شوند. برخی از این مواد اثر بسزایی در ساختار و خواص فیلم دارند، مانند: پلیمر، نرم‌کننده، مواد فعال سطحی و ماده فعال دارویی. فیلم‌های نازک دهانی به روش‌های ریخته‌گری با حلال، اکستروژن گرمادوب و غلتک‌کاری ساخته می‌شوند. مهم‌ترین ماده تشکیل‌دهنده فیلم، پلیمر است. فیلم‌ها از پلیمرهای آبدوست طبیعی و سنتزی ساخته می‌شوند. پلیمرهای آبدوست خواصی چون فروپاشی سریع، احساس خوب در دهان و خواص مکانیکی مناسب به فیلم می‌دهند. از معروف‌ترین پلیمرهای طبیعی می‌توان به پولولان، نشاسته، پکتین و کیتوسان اشاره کرد. پلیمرهای سنتزی شامل مشتقات سلولوزی، پلی‌وینیل الکل و پلی‌وینیل پیرولیدون هستند. با توجه به نوع فیلم از نظر زمان رهایش و ماندگاری در دهان، از پلیمرها و ترکیب آنها در ساخت فیلم مد نظر استفاده می‌شود. بنابراین، بررسی خواص پلیمرها برای ساخت فیلم‌های دهانی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در این مقاله سعی شده است، به بررسی خواص و موارد استفاده این پلیمرها برای انتخاب مناسب آن‌ها در فیلم‌های دهانی پرداخته شود.

بسپارش

فصلنامه علمی-ترویجی

سال پنجم، شماره ۳.

صفحه ۱۷-۳، ۱۳۹۴

ISSN: 2252-0449

چکیده



فاطمه رضایی



آرزو سروش‌نیا



فریبا گنجی

واژگان کلیدی

فیلم‌های دهانی،
پلیمر طبیعی،
پلیمر سنتزی،
خواص مکانیکی،
رفتارهای رهایشی

* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

مقدمه

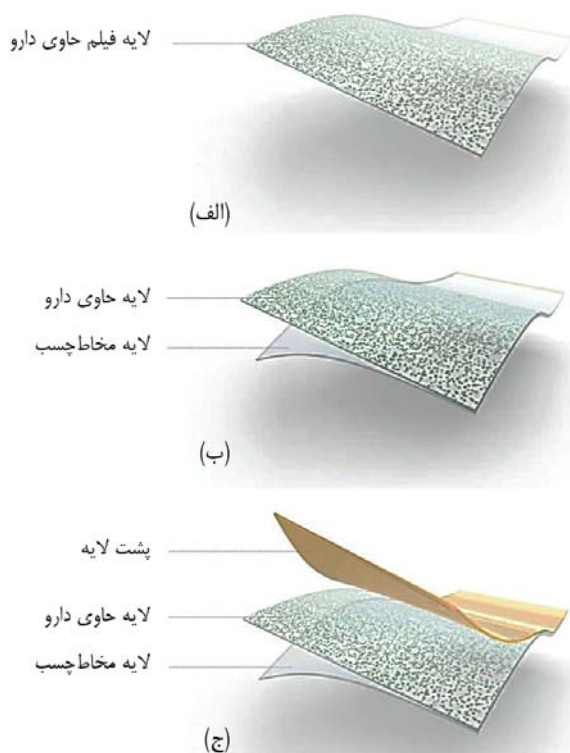
ناخالصی، زمان تخریب کم، خواص مکانیکی، پخش شدن و ترشدگی مناسب، ارزانی قیمت و دسترس‌پذیری، عدم ایجاد التهاب در مخاط، نداشتن مزه، سمی و حساسیت‌زا نبودن باشد [۱۵].

در حال حاضر، هر دو دسته پلیمرهای طبیعی و سنتزی برای تهیه فیلم دهانی استفاده می‌شوند. جدول‌های ۲ و ۳ پلیمرهای مختلف استفاده شده در آماده‌سازی فیلم‌ها و خواص آن‌ها را نشان می‌دهد [۱۷-۱۴، ۷]. در ادامه بحث، پلیمرها و کاربردهای آن‌ها در تولید فیلم‌های دهانی معرفی می‌شوند.

پلیمرهای طبیعی

پولولان

پولولان پلی‌ساکارید محلول در آب است که در خارج از سلول‌های چند گونه مخمر، از جمله آروباسیدیم پولولان (*Aureobasidium pullulan*) تولید می‌شود. این پلیمر خطی از مونومرهای مالتوتریوز ساخته شده است [۱۸]. پولولان دارای خواص مناسب، از جمله



شکل ۲- (الف) فیلم با رهایش سریع و انفجاری، (ب) فیلم مخاطچسب ذوب‌شونده و (ج) فیلم مخاطچسب با رهایش تدریجی [۶].

دارورسانی به شکل خوراکی به دلیل پذیرش خوب بیمار از بااهمیت‌ترین روش‌های دارورسانی است. از سویی، شکل‌های دارویی خوراکی مایع، به دلیل دقیق نبودن مقدار مصرف، مناسب نیستند و از سوی دیگر، برخی از مشکلات داروهای جامد مانند زیست‌دسترس‌پذیری کم، زمان طولانی پیش از تاثیر و مشکل بلع، دانشمندان را به سمت تولید فرمول‌بندی‌های جدیدتر و کارآمدتر سوق داده است. بنابراین، فیلم‌های نازک دهانی (شکل ۱) با داشتن مزایایی چون ساخت صنعتی آسان، عدم نیاز به آب، دوز مصرفی بسیار دقیق، زمان اثر کوتاه و عوارض جانبی کمتر معرفی و وارد بازار شدند. نفوذپذیری زیاد موکوس دهان و جریان خون زیاد در این ناحیه، سبب زیست‌دسترس‌پذیری زیاد دارو در این سامانه‌ها می‌شود [۴-۱].

فیلم‌های نازک دهانی به سه دسته طبقه‌بندی می‌شوند [۵]:

- فیلم‌های با رهایش سریع و انفجاری (شکل ۲- الف)،
- فیلم‌های مخاطچسب ذوب‌شونده (شکل ۲- ب) و
- فیلم‌های مخاطچسب با رهایش تدریجی (شکل ۲- ج).

خواص و ویژگی‌های این سه دسته به طور مفصل مطالعه شده است [۷]. جدول ۱ پلیمرهای استفاده شده در هر کدام از این دسته‌ها را نشان می‌دهد [۱۶-۸].

برای ساخت فیلم‌های دهانی انواع مختلف پلیمرها مورد توجه قرار گرفته‌اند. انتخاب پلیمر عامل مهم و حیاتی برای ساخت فیلم مناسب است. پلیمرها را می‌توان به تنهایی یا به طور ترکیبی، برای رسیدن به خواص مطلوب به کار برد. فیلم تولید شده باید سختی مناسبی داشته باشد تا در هنگام حمل و نقل آسیب نبیند. پلیمرها حداقل ۴۵٪ وزنی از فیلم‌های دهانی و در مواردی برای دست‌یابی به خواص مطلوب، حداکثر ۶۵٪ وزن آن را تشکیل می‌دهند [۱۴]. پلیمر سازنده فیلم دهانی باید دارای خواص مناسبی همچون نداشتن



شکل ۱- فیلم‌های دهانی [۳].

جدول ۱- پلیمرهای مورد استفاده در انواع فیلم‌های دهانی [۱۶-۸].

نوع فیلم	پلیمر مورد استفاده
فیلم‌های با رهایش انفجاری	پولولان، نشاسته، رزین، مالتودکسترین، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز، سدیم کربوکسی متیل سلولوز، پلی‌وینیل الکل، صمغ زانتان، صمغ گوار، کاراگینان
فیلم‌های مخاط‌چسب ذوب‌شونده	هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز، هیدروکسی پروپیل سلولوز، سدیم کربوکسی متیل سلولوز، سدیم آلژینات، پکتین، پلی‌وینیل الکل، کاربوپول
فیلم‌های مخاط‌چسب با رهایش تدریجی	هایلورونیک اسید، پلیمرهای تیول‌دار شده، پلی‌وینیل پیرولیدون، کیتوسان، ژلاتین، پلی‌اتیلن اکسید، پلی‌کاربوفیل

قیمت زیاد مقرون به صرفه نیست [۱۹،۲۰]. اثر نرم‌کننده‌های مصرفی در ساخت فیلم پولولان توسط Saini و همکاران بررسی شد [۲۱]. آن‌ها با مقایسه اثر سه نرم‌کننده پلی‌اتیلن گلیکول‌های ۳۰۰ و ۴۰۰ و گلیسرین به این نتیجه رسیدند، پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰۰ بهترین خواص را برای فیلم فراهم می‌کند. در مطالعه دیگری از پولولان برای تولید فیلم ستیریزین هیدروکلرید (cetirizine hydrochloride) استفاده شد. اگر چه این فیلم خواص مکانیکی و زمان تخریب کمی (۲۵ s) داشت و بیش از ۹۰٪ دارو از ترکیب بهینه رهایش یافت، اما مطالعات پایداری، کاهش شدید خواص فیلم را پس از ۶ ماه نشان دادند [۲۲].

مقاومت در برابر جذب رطوبت و اکسیژن، انحلال‌پذیری در آب گرم و سرد برای تشکیل محلول شفاف، غیر یونی، سازگار با خون، غیرسمی، غیرجوش‌زا و غیرسرطان‌زا است [۱۴]. الگوی منظم پیوندی آلفا-(۱-۶) در پولولان باعث تمایز آن از آمیلاز خطی شده است. به نظر می‌رسد، این الگوی پیوندی منحصر به فرد باعث ایجاد انعطاف‌پذیری ساختاری، انحلال‌پذیری و در نتیجه خواص فیلم و ایفای متمایز آن می‌شود که در سایر پلی‌ساکاریدها قابل مشاهده نیست [۱۴]. فیلم‌های پولولان بی‌رنگ، بی‌مزه، بی‌بو، شفاف، پایدار گرمایی و مقاوم در برابر روغن و اکسیژن هستند. با وجود این، تولید فیلم‌های خالص پولولان به دلیل شکنندگی و

جدول ۲- پلیمرهای طبیعی و خواص آن‌ها [۱۷-۱۴،۷].

پلیمر	وزن مولکولی (kDa)	شکل ظاهری	انحلال‌پذیری در آب (۲۵ °C)	pH	حلال مصرفی در تولید فیلم
پولولان	۸۰۰۰-۲۰۰۰۰۰۰	پودر سفید یا شیری	انحلال خوب	۵-۷	آب مقطر
ژلاتین	۱۵۰۰-۲۵۰۰۰	کهربایی مایل به زرد، شیشه‌ای، شکننده	تشکیل محلول گرانترو در این دما	نوع ۱: ۳-۶/۸ نوع ۲: ۴-۵/۷	آب مقطر
نشاسته	۵۰۰۰۰-۱۶۰۰۰۰	پودر سفید	نامحلول و تشکیل ژل	-	-
سدیم آلژینات	متغیر	پودر سفید یا زرد کم‌رنگ	انحلال آرام، تشکیل محلول گرانترو	۷/۲	آب مقطر
پکتین	۳۰۰۰۰-۱۰۰۰۰۰	پودر شیری بی‌بو	محلول در آب	۶-۷/۲	آب مقطر
روزین	کم و متغیر	زرد کم‌رنگ	نامحلول در آب	-	حلال‌های آلی
مالتودکسترین	متغیر	پودر یا دانه‌های سفید	به سرعت محلول در آب	۴-۷	آب مقطر
کیتوسان	۱۰۰۰-۲۰۰۰۰۰۰	پودر سفید یا قرمز بسیار روشن	نامحلول در آب	-	حلال‌های آلی

جدول ۳- پلیمرهای سنتزی و خواص آن‌ها [۱۷-۷، ۱۴].

پلیمر	وزن مولکولی (kDa)	شکل ظاهری	انحلال‌پذیری در آب (۲۵ °C)	pH	حلال مصرفی در تولید فیلم
هیدروکسی پروپیل سلولوز	۵۰۰۰۰-۱۲۵۰۰۰۰	پودر سفید یا شیری بی‌مزه و بی‌بو	به سرعت محلول	۵-۸	آب و حلال‌های آلی
هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز	۱۰۰۰۰-۱۵۰۰۰۰۰	الیاف یا گرانول سفید بی‌مزه و بی‌بو	محلول در آب سرد، تشکیل محلول گرانرو	۵-۸	آب و حلال‌های آلی
سدیم متیل سلولوز	۹۰۰۰۰-۷۰۰۰۰۰	سفید، بی‌بو	به سرعت محلول	۶-۸	آب
پلی وینیل الکل	۲۰۰۰-۲۰۰۰۰	گرانول‌های سفید یا شیری	به سرعت محلول	۵-۸	آب
پلی وینیل پیرولیدون	۴۰۰۰۰-۳۶۰۰۰۰	پودر سفید یا زرد کم رنگ	محلول در آب	۳-۷	آب و حلال‌های آلی
کاربوپول	-	پودر سفید	تشکیل ژل در آب	۲/۵-۳	حلال‌های آلی

آلکالین موجود در کلاژن تولید می‌شود. این ماده از واسرشتی (denaturation) گرمایی کلاژن گرفته شده از پوست یا استخوان حیوانات به وجود می‌آید. این ماده در دمای بیش از ۴۰°C به آسانی در آب حل می‌شود [۱۵].

از ژلاتین برای افزایش گرانروی محلول و ایجاد ژل استفاده می‌شود [۲۵]. این پلیمر به مقدار بسیار زیادی در سراسر جهان تولید می‌شود، بنابراین فراوانی و هزینه کم از یک سو و خواص عملکردی و فیلمی عالی از سوی دیگر باعث توجه داروسازان به آن شده است. به همین دلیل، ژلاتین در تولید فیلم‌ها، به تنهایی یا در ترکیب با سایر پلیمرها، مطالعه شده‌اند.

به طور کلی فیلم‌های حاوی ژلاتین، مقاومت مکانیکی مناسبی دارند. ولی از سوی دیگر، این فیلم‌ها گرانروی زیادی دارند و به شدت نسبت به دمای محیط و رطوبت نسبی حساس هستند. این موضوع به دلیل ماهیت آبدوستی ژلاتین است [۲۶]. از سوی دیگر، خواص فیلم ژلاتین وابسته به وزن مولکولی آن است، به طوری که با افزایش وزن مولکولی خواص فیلم بهبود می‌یابد. البته باید افزایش گرانروی را هم در نظر گرفت. همچنین این فیلم‌ها حس خوبی در دهان ایجاد می‌کنند [۱۴].

Ghorwade و همکاران برای افزایش زیست‌دسترسی پذیری مونتلوکاست سدیم (montelukast sodium) از فیلم حاوی ژلاتین استفاده کردند [۲۷]. این گروه برای کم کردن زمان تخریب فیلم

Panchal و همکاران با ساخت فیلم پولولان حاوی پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰۰، داروی رویینرول هیدروکلرید (ropinirole hydrochloride)، سیتریک اسید، آسپارتام (aspartame)، ساکralوز (sucralose) و طعم‌دهنده توانستند، زمان تخریب را برای این فیلم به ۲۰ s برسانند [۲۳]. اگر چه پس از یک ماه تغییر رنگ مشهودی در فیلم مشاهده شد، با این حال تغییر قابل توجهی در زمان تخریب و مقدار رهایش دارو ایجاد نشد. Kulkarni و همکاران اثر ترکیبات مختلف پلیمرها را بر تشکیل فیلم بررسی کردند [۱۱]. مطالعات آن‌ها نشان داد، ترکیب پولولان، صمغ گوار، صمغ زانتان و کاراگینان بهترین فیلم با شفافیت مناسب و زمان فروپاشی ۱۹ s را می‌سازد. Chaud و همکاران برای بهبود خواص فارماکوسیتیک فیلم لووسیتیریزین (levocetirizine) از ترکیب پولولان، صمغ زانتان، پلی‌اتیلن گلیکول و تووین ۸۰ (Tween80) استفاده کردند [۲۴]. آن‌ها با این ترکیب، توانستند، در کمتر از ۹۰ s، ۹۳٪ دارو را از سامانه آزاد سازند. از سوی دیگر، فیلم‌های تولیدی پس از ۱۶ s شروع به تخریب کردند. مطالعات پایداری نشان دادند، فیلم‌ها تا ۴ ماه در شرایط دمای ۴۰°C و رطوبت نسبی ۷۵٪ دچار تغییر نمی‌شوند [۲۴].

ژلاتین

ژلاتین اسم کلی برای مخلوطی از پروتئین‌های تخلیص شده است که نوع ۱ آن از آبکافت جزئی اسید و نوع ۲ آن از آبکافت جزئی

کنترل بهتر رهایش دارو شد. فیلم مخاط‌چسب نیتروندپین (nitrendipine) توسط Nappinnai و همکاران ساخته شد [۳۲]. در این پژوهش، پلیمرهای مختلف از جمله سدیم آلزینات، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز، هیدروکسی متیل سلولوز، پلی‌وینیل الکل، سدیم کربوکسی متیل سلولوز و پلی‌وینیل پیرولیدون برای تولید فیلم مناسب بررسی شدند. مطالعات نشان داد، فیلم‌های حاوی سدیم آلزینات با وجود داشتن خواص پایداری مناسب، نسبت به فیلم‌های هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز و سدیم کربوکسی متیل سلولوز مقاومت مکانیکی کمتری دارند [۳۲].

پکتین

پکتین در لایه میانی و دیواره سلولی اولیه بافت‌های گیاهی قرار دارد و به طور معمول از پوست سیب و تفاله مرکبات استخراج می‌شود. پکتین در درجه اول از واحدهای α -(۱-۴)-D-گالاکتورونیک یا متیل استر آن تشکیل شده است. برخی از انواع پکتین دارای زنجیرهای شاخه‌ای متشکل از قند خنثی مانند گالاکتوز یا آرابینوز هستند. این مقدار قند خنثی ۱۵-۱۰٪ از وزن خشک پکتیک را تشکیل می‌دهد [۱۵].

در فهرست سازمان غذا و داروی آمریکا، پکتین جزء مواد بی‌اثر معرفی شده است. بنابراین، می‌توان به راحتی از خواص ویژه آن در تولید مواد زیستی استفاده کرد. این امر موجب شده است، از پکتین به عنوان عامل تشکیل ژل در رهایش تاخیری داروها استفاده شود. از سوی دیگر، پکتین عامل امولسیون و تثبیت‌کننده خوبی به شمار می‌رود [۸]. فیلم‌های پکتین ظرفیت خوبی برای حمل داروها، به ویژه کاربردهای با pH کم دارد. اگرچه انحلال‌پذیری فیلم بستگی به وزن مولکولی پلیمر دارد، اما به طور کلی به آرامی در دهان حل می‌شود. همچنین، تخریب پکتین گرانروی ذاتی آن را کاهش می‌دهد که برای استفاده در فیلم‌های دهانی مناسب‌تر است [۲۲].

پکتین و کیتوسان در ترکیب با هم فیلمی با خواص عالی تشکیل می‌دهند. در واقع، ماهیت کاتیونی کیتوسان امکان استفاده از برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک با پلی‌الکترولیت‌های کاتیونی، مانند پکتین را فراهم می‌کند [۳۳]. Hagesaether و همکاران با استفاده از این دو پلیمر، فیلم مخاط‌چسب کارودیلول (carvedilol) را برای درمان بیماری‌های قلبی و فشار خون ساختند [۳۴]. برای ایجاد مخاط‌چسبی طی ۸ h نسبت کیتوسان به پکتین ۴ به ۱ انتخاب شد. نتایج آن‌ها نشان داد، با افزایش مقدار کیتوسان زمان چسبندگی افزایش می‌یابد، ولی سرعت رهایش دارو کندتر می‌شود.

از پلیمرهای آبدوستی چون کراس‌پاویدون (crospovidone) و سلولوز ریزبلورین استفاده کردند. مشاهدات آن‌ها نشان داد، ترکیب ۴٪ کراس‌پاویدون، ۱۰٪ سلولوز ریزبلورین، ۴٪ ژلاتین و استفاده از پلی‌اتیلن گلیکول به عنوان نرم‌کننده، فیلمی با خواص عالی ایجاد می‌کند [۲۷].

سدیم آلزینات

سدیم آلزینات زیست‌پلی‌ساکاریدی با بار منفی است که از جلبک دریایی قهوه‌ای استخراج می‌شود. این ماده از دسته‌های متناوب ۱-۴- α -L-گلوکورونات و β -D-مانورونات تشکیل شده است. سدیم آلزینات به دلیل زیست‌سازگاری منحصر به فرد، زیست‌تخریب‌پذیری و سمی نبودن به عنوان پلی‌ساکاریدی بسیار عالی برای استفاده در سامانه‌های دارورسانی در نظر گرفته شده است [۲۸].

از سوی دیگر، خواص کلوییدی منحصر به فرد آن، شامل پایداری، حالت تعلیق، تشکیل فیلم، تولید ژل و امولسیون پایدار، پتانسیل زیادی برای تولید فیلم‌ها ایجاد کرده است. اما به دلیل آبدوستی زیاد، مقاومت آن در برابر رطوبت کم است. این موضوع باعث شده است تا فیلم حاوی پلیمرهای سنتزی بر فیلم حاوی سدیم آلزینات ترجیح داده شوند [۱۴].

Singh و همکاران برای تولید فیلم لووستریزین هیدروکلرید از ترکیب دو پلیمر آبدوست سدیم آلزینات و سدیم نشاسته گلیکولات استفاده کردند [۲۹]. آن‌ها توانستند به فیلمی با سطح صاف، وزن یکنواخت، پایداری تا خوردن خوب و توزیع داروی مناسب دست یابند. فیلم تولیدی در زمان ۲۵ S شروع به تخریب کرد و پس از ۱۴۲ به طور کامل تخریب شد. وجود سدیم آلزینات به عنوان پلیمر آبدوست باعث جذب بیشتر آب پس از قرار گرفتن در دهان و کاهش زمان تخریب شد [۲۹]. در آزمایش دیگری Sakuda و همکاران برای تولید فیلم کربن دارویی (medical carbon) از سه پلیمر سدیم آلزینات، سدیم کربوکسی متیل سلولوز و هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز استفاده کردند [۳۰]. نتایج پژوهش آن‌ها نشان داد، بهترین پلیمر برای ساخت فیلمی با قدرت جذب زیاد، سدیم آلزینات است. از سوی دیگر، افزودن سوربیتول (sorbitol) به فیلم باعث افزایش جذب و بهبود خواص مکانیکی فیلم شد. از آنجا که فیلم مزبور قابلیت بارگذاری مقادیر زیاد دارو را نداشت، تولید آن از نظر اقتصادی مقرون به صرفه نبود [۳۰]. Satishbabu و همکاران اثر افزودن کاربوپول ۹۳۴ به فیلم آتنولول (atenolol) را بررسی کردند [۳۱]. این مطالعه نشان داد، افزودن کاربوپول ۹۳۴ به سدیم آلزینات باعث افزایش گرانروی و تورم فیلم، بهبود خواص مخاط‌چسبی و

روزین

روزین گرماترم اسیدی جدا شده از ترشحات درختان کاج است. روزین زیست‌ماده‌ای آبگریز و زیست‌تخریب‌پذیر است که خود و سایر مشتقات آن به عنوان پلیمر تشکیل دهنده فیلم برای رهایش تاخیری دارو و نیز ماده پوشش دهنده دارو استفاده می‌شوند [۱۵،۱۶].

روزین ماده‌ای شکننده با بوی ضعیف کاج است. این ماده به طور معمول جامد شیشه‌ای (هر چند در برخی از موارد بلور تشکیل می‌دهد) است و دمای ذوب آن در نمونه‌های مختلف بین $70-80^{\circ}\text{C}$ و $120-100^{\circ}\text{C}$ متغیر است. این ماده در الکل، اتر، بنزن و کلروفرم حل می‌شود [۱۶]. فیلم‌های رزین تولید شده بدون نرم‌کننده، صاف و شفاف، اما کمی شکننده هستند. بنابراین، نرم‌کننده با هدف بهبود خواص مکانیکی به آن‌ها اضافه می‌شود. مطالعات Fulzele و همکاران نشان داد، اگر چه افزودن نرم‌کننده‌هایی چون دی‌بوتیل سبسات و تری بوتیل سبترات باعث ازدیاد درصد افزایش دوام تاخوردگی فیلم (folding endurance) می‌شود، ولی اثر قابل ملاحظه‌ای روی تنش کششی آن ندارد. فیلم‌های تولیدی دارای شرایط مناسبی برای رهایش آهسته دارو طی ۱۰ h بودند [۳۵].

نشاسته

نشاسته از انواع مهم کربوهیدرات‌های چسبنده است. منبع این ماده بسیاری از مواد اولیه مانند ذرت، گندم، برنج، سیب‌زمینی و نیز دانه‌ها، میوه‌ها و ریشه‌هایی است که نشاسته از آن‌ها با شست‌وشو جدا می‌شود. در واقع، نشاسته پلیمر گلوکوزی طبیعی است. این ماده در اکثر موارد به دو شکل یا بین شکل‌های آمیلوز خطی دارای درجه پلیمر شدن $700-500$ و آمیلوپکتین شاخه‌ای با درجه پلیمر شدن در حدود $2000-1500$ یافت می‌شود. نشاسته در ماهیت به شکل نیمه‌بلورین است و برای مصارف چسبندگی باید دانه‌های فشرده آن از هم باز شود [۱۶].

هزینه کم و دسترس‌پذیری نشاسته باعث استفاده از آن در محصولات مختلف از جمله فیلم‌های دهانی شده است [۱۹]. افزودن نشاسته به سایر پلیمرها از جمله انواع سنتزی آن‌ها، باعث کاهش زمان تخریب می‌شود. ولی برای رسیدن به نتیجه مطلوب، باید محتوای نشاسته بیش از ۶۰٪ باشد. این موضوع باعث توسعه مواد جدیدی با مقادیر زیاد نشاسته شد. خواص این مواد با توجه به مقدار نشاسته آن‌ها متفاوت است [۳۶]. از آن جمله می‌توان پلیمر گرانولی جدید بر مبنای نشاسته، به نام لایکوت ان جی ۷۳ (Lycoat NG 73) اشاره کرد که فقط به منظور استفاده در فیلم‌های

دهانی تولید شده است. این ماده می‌تواند به تنهایی و بدون افزودن هیچ ماده کمکی به کار رود و فیلمی با خواص عالی ایجاد کند. از جمله مزایای دیگر این فیلم، می‌توان به تشکیل محلول شفاف و همگن در فرایند آماده‌سازی با افزایش یکنواخت گرانشی، عدم ایجاد توده‌های ناهمگون در ساختار، امکان افزودن مواد دارویی حساس به دما پس از سرد کردن و ساخت آسان فیلم بدون نیاز به حلال آلی اشاره کرد [۳۶].

کیتوسان

کیتوسان پلی‌ساکاریدی خطی است که از توزیع تصادفی β -(۱-۴)-D-گلوکوزامین و N-استیل دی‌گلوکوزامین تشکیل شده است. کیتوسان به ندرت در طبیعت یافت می‌شود، اما برخی از قارچ‌های دوشکلی از جمله موکور روکسی (*Mucor rouxii*) به طور طبیعی آن را می‌سازند. این عمل با دی‌استیل‌دار کردن آنزیمی کیتین در این قارچ رخ می‌دهد. بنابراین، کیتوسان بیشتر با روش‌های آنزیمی یا شیمیایی تولید می‌شود. کیتین به شکل تجاری از پوسته میگو و خرچنگ تهیه می‌شود. اگرچه کیتین در بیشتر حلال‌های متداول حل نمی‌شود، ولی کیتوسان در محلول‌های اسیدی انحلال‌پذیر است [۱۷].

داشتن خواص فیزیکی و شیمیایی مناسبی چون استحکام مکانیکی زیاد، زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری باعث استفاده از کیتوسان در صنایع دارورسانی شده است. این ماده می‌تواند فیلمی سخت، آبدوست و زیست‌سازگار تولید کند [۱۸]. فیلم کیتوسان حاوی تتراسایکلین به روش ریخته‌گری با حلال توسط گلزار و همکاران تهیه شد [۳۷]. فیلم‌های تهیه شده از نظر خواص مختلف از جمله تنوع وزن، استحکام کششی، پایداری، رهایش برون‌تنی و موازنه جرم مطالعه شدند. میانگین وزن و ضخامت در میان فیلم‌های مختلف یکسان بود. حداکثر استحکام کششی برای فیلم‌های ساده و حداقل آن برای فیلم‌های حاوی بیشترین درصد از دارو به دست آمد. بررسی پایداری هیچ تغییر قابل توجهی را پس از ۳ ماه نشان نداد. مطالعات انحلال پویا در ابتدا رهایش انفجاری دارو را نشان داد و پس از آن کاهش تدریجی در رهایش دارو ثبت شد [۳۷]. البته سختی زیاد و انحلال‌ناپذیری کیتوسان در آب باعث شده تا امکان استفاده از این پلیمر در تولید فیلم‌های حل‌شونده سریع وجود نداشته باشد.

El-Kamel و همکاران توانستند با کیتوسان فیلم آهسته رهشی تولید کنند که داروی مترونیدازول (*metronidazole*) را در مقادیر بسیار کمتر از حالت خوراکی برای مدت ۶ h به طور پیوسته رها

کند. این کار باعث کاهش بسیار زیاد آثار جانبی دارو شد [۳۸].

مالتودکسترین

مالتودکسترین یک اولیگوساکارید و محصول آبکافت نشاسته است. ارزش معادل دکستروز این ماده کمتر از ۲۰ است و از ترکیب مواد سبک و سنگین تولید شده است. ترکیب درصد، خواص محصول نهایی و ژل آن به منبع اولیه نشاسته و فرایند آبکافت و نسبت آمیلاز و آمیلوپکتین وابسته است. مالتودکسترین با ارزش دکستروز مختلف، خواص فیزیکی شیمیایی متفاوتی از جمله انحلال پذیری، دمای انجماد و گرانروی متفاوتی بروز می‌دهد [۳۹].

با افزایش ارزش معادل دکستروز، انحلال پذیری و مقدار شیرینی افزایش می‌یابد. در حالی که گرانروی و دمای انجماد کاهش می‌یابد [۳۹]. همچنین با افزایش ارزش معادل دکستروز، طول زنجیرهای گلوکوزی و مقاومت گرمایی کاهش یافته و شیرینی و انحلال پذیری افزایش می‌یابد [۱۵، ۱۶]. Francesco و همکاران با هدف بررسی اثر وزن مولکولی و نوع طعم‌دهنده روی خواص فیلمی از جمله زمان تخریب و تنش کششی اقدام به ساخت فیلم‌های حاوی نیکوتین کردند [۴۰]. آن‌ها با انتخاب دو نوع مالتودکسترین با ارزش دکستروز متفاوت و افزودن طعم‌دهنده و دارو به آن دریافتند، اگر چه افزودن طعم‌دهنده و دارو روی خواص مکانیکی اثرگذار بود، ولی اثری بر زمان تخریب فیلم‌ها نداشت. مطالعات آن‌ها نشان داد، فیلم‌های تولید شده از مالتودکسترین با ارزش معادل دکستروز ۶ سخت‌تر بودند و نسبت به مالتودکسترین با ارزش معادل دکستروز ۱۲ شکنندگی کمتری داشتند. همه فیلم‌ها در کمتر از ۱۰ s متلاشی شدند. در نهایت، آن‌ها توانستند با تغییر مقدار گلیسرول، تغییرات ناشی از افزودن طعم‌دهنده و دارو را کنترل کنند [۴۰].

این گروه در پژوهشی دیگر، فیلم مالتودکسترین را به روش اکستروژن گرمادوب آماده کردند [۴۱]. آن‌ها در ابتدا به پیدا کردن بهترین نرم‌کننده اقدام کردند. مطلوب‌ترین نتایج از افزودن گلیسرول و پروپیلن گلیکول حاصل شد. بنابراین آن‌ها توانستند با افزودن ۲۰-۱۶٪ گلیسرول به فیلم مناسبی دست یابند. از طرفی آن‌ها توانستند، در هر فیلم با سطح 6 cm^2 ، از داروی پیروکسیکام 25 mg را بارگذاری کنند. اگرچه افزودن دارو باعث افزایش شکنندگی فیلم‌ها شد، ولی انعطاف پذیری، مقاومت و درصد افزایش طول قابل قبولی نشان دادند. در نهایت آن‌ها به این نتیجه دست یافتند، هرچند از روش اکستروژن گرمادوب می‌توان برای ساخت فیلم‌ها استفاده کرد، ولی روش ریخته‌گری قابل اطمینان‌تر به نظر می‌رسد [۴۱].

El-Setouhy و همکاران برای تولید فیلم سدیم تیانپتین (sodium tianeptine) از پلیمرهای مختلف، از جمله مالتودکسترین، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز، هیدروکسی اتیل سلولوز، پلی وینیل الکل و پلی وینیل پیرولیدون استفاده کردند [۴۲]. فیلم حاوی هیدروکسی اتیل سلولوز و مالتودکسترین دارای مقدار بارگذاری زیاد دارو و زمان انحلال کم بود. این فیلم دارای خواص مکانیکی مناسبی نبود و نتوانست تمام خواص مطلوب فیلم‌ها را فراهم کند. در مطالعه‌ای دیگر Preis و همکاران اقدام به ساخت فیلم دیمین هیدرینات کردند [۴۳]. آن‌ها برای افزایش انحلال پذیری دارو در فیلم از هیدروکسی پروپیل- β -سیکلودکسترین، مالتودکسترین و سولفوبوتیل اتر سیکلودکسترین استفاده کردند. افزودن این مواد به خوبی توانست انحلال پذیری دارو را افزایش دهد و از سوی دیگر باعث کاهش زمان تخریب فیلم‌ها شد. برای مثال، فیلم حاوی مالتودکسترین در کمتر از ۱۵ s در پتری‌دیش شروع به تخریب کرد. تصاویر میکروسکوپ الکترونی پوششی نیز سطح صاف و یکنواختی برای این فیلم‌ها نشان داد. بنابراین آن‌ها توانستند، به مناسب‌ترین شکل دارویی دیمین هیدرینات دست یابند. مطالعات زیست‌دسترس پذیری نیز نشان داد، این فیلم‌ها به خوبی می‌توانند جایگزین اشکال متداول شده و به‌ویژه برای کودکان استفاده شوند [۴۳].

پلیمرهای سنتزی

مشتقات سلولوز

مشتقات سلولوز پلی‌ساکاریدهایی هستند که از زنجیرهای خطی واحدهای $\beta(1-4)$ -گلوکوزیدیک با استخلاف متیل، هیدروکسی پروپیل یا کربوکسیل تشکیل شده‌اند. تنها چهار مشتق سلولوزی هیدروکسی پروپیل سلولوز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز، کربوکسی متیل سلولوز و متیل سلولوز برای پوشش‌های خوراکی یا فیلم‌ها استفاده شده‌اند. مشتقات سلولوز دارای خاصیت ژل شدن گرمایی هستند. بنابراین هنگامی که به حالت تعلیق درمی‌آیند، با گرم کردن ژل می‌شوند و در هنگام سرد شدن به حالت اولیه خود بازمی‌گردند. فیلم‌های ریخته‌گری شده با مشتقات سلولوز دارای استحکام مکانیکی متوسط و انعطاف پذیری بوده و شفاف، بی‌مزه، بی‌رنگ و در آب محلول هستند. متیل سلولوز بیشترین مقاومت و کمترین آبدوستی را در بین مشتقات سلولوز دارد. با این حال، فیلم‌های ساخته شده از مشتقات سلولوز به دلیل

ماهیت آبدوستی دارای خواص مکانیکی ضعیفی هستند. بنابراین برای بهبود خواص مکانیکی معمولاً مشتقات سلولوز به تنهایی در ساخت فیلم‌ها به کار نمی‌روند [۴۴].

هیدروکسی پروپیل سلولوز

هیدروکسی پروپیل سلولوز، اتر سلولوز غیر یونی و گرمانرم است که قابلیت انحلال در آب و بسیاری از حلال‌های آلی را دارد. این پلیمر، به دلیل داشتن خواص سطحی عالی قابلیت تشکیل فیلم‌هایی با انعطاف‌پذیری زیاد را دارد [۱۷]. از سوی دیگر، فیلم‌های حاوی هیدروکسی پروپیل سلولوز، دمای انتقال شیشه‌ای زیادی دارند. این فیلم‌ها سختی زیاد، مدول کشسانی بسیار زیاد و درصد افزایش طول کمی نشان می‌دهند [۱۶]. هیدروکسی پروپیل سلولوز بلافاصله پس از قرار گرفتن در معرض آب متورم نمی‌شود و به سرعت لایه ژل تشکیل نمی‌دهد. این خاصیت هنگام ساخت سامانه دارورسانی با داروهای نامحلول در پلیمر می‌تواند مفید باشد. انتخاب وزن مولکولی مناسب پلیمر می‌تواند سرعت خوردگی مورد نظر، سرعت آزادسازی دارو و سطح مورد نیاز دارو در بزاق یا خون را فراهم کند. از سوی دیگر، سرعت رهایش دارو از این ماتریس پلیمری مستقل از وزن مولکولی پلیمر گزارش شده است [۴۵].

Kenji و همکاران برای بررسی خواص فیلمی هیدروکسی پروپیل سلولوز از سه داروی اسکوربیک اسید، استامینوفن و ایوپروفن استفاده کردند [۴۶]. بررسی‌ها نشان داد، اگرچه با افزایش مقدار پلیمر ضخامت و زمان متلاشی شدن فیلم افزایش می‌یابد، ولی تنش کششی تقریباً مستقل از مقدار پلیمر است. فیلم تولید شده از هیدروکسی پروپیل سلولوز با کمترین وزن مولکولی، کمترین زمان تخریب را داشت. همچنین، آن‌ها افزایش بسیار زیاد زمان تخریب در فیلم حاوی ایوپروفن را ناشی از خاصیت آگریزی دارو بیان کردند و با افزودن کلسیم کربنات این زمان را کاهش دادند [۴۶].

Repka و همکاران خواص مکانیکی و زیست‌چسبندگی فیلم هیدروکسی پروپیل سلولوز را که به روش اکستروژن گرمادوب تولید شده، بررسی کردند [۴۷]. خواص مکانیکی فیلم هیدروکسی پروپیل سلولوز وابسته به ترکیب نرم‌کننده-پلیمر بود. با توجه به تنش بیش از حد، که در طول فرایند اکستروژن به پلیمر وارد می‌شود، بدون استفاده از نرم‌کننده نمی‌توان فیلم هیدروکسی پروپیل سلولوز را تولید کرد. آن‌ها دریافتند، افزودن پلی‌کاربوفیل باعث چند برابر شدن درصد افزایش طول فیلم‌ها شد. از نظر آن‌ها این موضوع به دلیل برهم‌کنش درون مولکولی بین دو پلیمر بود. این پژوهش نشان داد، چسبندگی فیلم‌ها به شدت به افزودنی‌های استفاده شده وابسته

است [۴۷].

این گروه در پژوهشی دیگر به بررسی اثر افزودن پلیمر غیرگرمانرم (هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز) بر فیلم هیدروکسی پروپیل سلولوز تولید شده به روش اکستروژن گرمادوب پرداختند [۴۸]. استفاده از پلی‌اتیلن گلیکول ۳۳۵۰ به عنوان نرم‌کننده برای کاهش دمای اکستروژن، باعث بهبود پایداری دارو و انعطاف‌پذیری فیلم به دست آمده با فرایند اکستروژن و همچنین کاهش گرانیوی مذاب و بهبود یکنواختی آن شد. اختلاط هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز در ماتریس هیدروکسی پروپیل سلولوز باعث کاهش سرعت آزادسازی دارو شد. افزون بر این، افزایش قابل توجه ویژگی‌های زیست‌چسبندگی در این فیلم دیده شد. فیلم تولیدی دارای رهایش انفجاری اولیه بود که برای پاسخ درمانی فوری، مفید است و پس از آن رهایش طولانی مدت دارو برای تسکین درد مشاهده شد [۴۸].

هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز

هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز یا هایپرملوز (hypermelose) از اترهای ترکیبی سلولوز است. این ماده از واکنش سلولوز آلکالی با متیل کلرید و پروپیلن اکسید در فرایند رسوبی تهیه می‌شود. شرایط واکنش تولید برای کنترل ترکیب درصد محصول، ممکن است متفاوت باشد. این پلیمر در مقایسه با سایر اترهای سلولوز، اثر قابل توجهی بر افزایش گرانیوی دارد. ماهیت ناهمگن، رفتار فازی و برهم‌کنش با ماده فعال سطحی باعث استفاده از هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز در صنایع غذایی، دارویی و پوشش‌ها شده است [۱۷]. این پلیمر قابلیت تشکیل فیلمی شفاف، سخت و انعطاف‌پذیر را دارد. البته انعطاف‌پذیری این فیلم‌ها خیلی زیاد نیست. از سوی دیگر، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز دمای انتقال شیشه‌ای زیادی دارد و با توجه به نوع استخلاف و گرانیوی، که بر دمای انحلال اثر دارند به گروه‌هایی مانند Methocel E3، Methocel E5 و Methocel E15 دسته‌بندی می‌شود. این مواد به دلیل گرانیوی کم، برای تولید فیلم دهانی استفاده می‌شود. برای این دسته‌ها، حداکثر استحکام و مقاومت پارگی با افزایش وزن مولکولی پلیمر افزایش می‌یابد. البته فیلم‌های حاوی هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز در برخی خواص مانند انحلال‌پذیری در آب، چسبندگی و استحکام مکانیکی ضعیف هستند [۴۹، ۵۰].

Mishra و امین اقدام به تولید فیلم سریع حل‌شونده ستیریزین (cetirizine) با استفاده از انواع مختلف این پلیمر، برای مثال، Methocel E3، Methocel E5 و Methocel E15، به روش ریخته‌گری با حلال کردند [۵۱]. نتایج حاصل از این پژوهش نشان

داد، مقدار گرانروی هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز در زمان متلاشی شدن درون‌تنی و برون‌تنی موثر است. Ding و Nagarsenker فیلم‌های حاوی انواع مختلف هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز، صمغ زانتان، و زایلیتول برای رسانش دهانی داروی تریکلوزان (triclosan) ساختند [۵۲]. آن‌ها برای افزایش انحلال‌پذیری دارو از حل‌کننده‌های کمکی چون پلاکسومر ۴۰۷ استفاده کردند. ارزیابی‌های درون‌تنی و برون‌تنی نشان داد، فناوری فیلم‌های دهانی می‌تواند به عنوان شکل دارویی مناسب برای بهبود رهایش این دارو استفاده شود [۵۲].

Nagar و همکاران برای ساخت فیلم آریپپرازول (aripiprazole) از هایپرملوز استفاده کردند [۵۳]. آن‌ها در ساخت این فیلم از پتاسیم سوربات و تیمول به عنوان نگه‌دارنده و از مالتودکسترین برای بهبود انحلال استفاده کردند. این فرمول‌بندی تا ۱۲ ماه در شرایط محیطی پایدار بود و هیچ تغییر فیزیکی و شیمیایی در فیلم مشاهده نشد. از سوی دیگر، مطالعات برون‌تنی حاکی از آن بود که عملکرد این دارو به شکل فیلم بسیار بهتر از اشکال متداول موجود بوده است [۵۳]. Sapkal و همکاران فیلم آمبروکسول هیدروکلرید (ambroxol hydrochloride) را با استفاده از هایپرملوز به عنوان بستر پلیمری تولید کردند [۵۴]. آن‌ها اثر مقدار پلیمر، توپین ۸۰ و پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ را روی خواص مختلف فیلم بررسی کردند. مطالعات آن‌ها نشان داد، در غلظت ثابت پلیمر با افزایش غلظت پلی‌اتیلن گلیکول به عنوان نرم‌کننده تنش کششی کاهش پیدا می‌کند. در حالی که افزایش پلیمر، باعث افزایش تنش کششی می‌شود. از سوی دیگر، افزایش مقدار توپین ۸۰ باعث افزایش تخلخل ساختار پلیمری و در نتیجه کاهش تنش کششی می‌شود. سریع‌ترین سرعت تخریب در این آزمایش‌ها با توجه به وجود توپین ۸۰ و اثر امولسیون‌کنندگی آن ۵۰ s گزارش شد [۵۴].

El-Nabarawi و همکاران دو فرمول‌بندی متفاوت برای ساخت فیلم کترولاک ترومتامین (ketorolact tromethamine) استفاده کردند [۵۵]. در هر دو فیلم بستر اصلی پلیمری، هایپرملوز بود. برای بهبود خواص فیلمی از پلیمرهای دیگری از جمله Eudragit RL-100، اتیل سلولوز، کاربوپول، سدیم کربوکسی متیل سلولوز و Lutral F127 استفاده شد. تمام فیلم‌های تولید شده بی‌رنگ، شفاف، نرم و بدون حباب بودند. فیلم حاوی کاربوپول کمترین چسبندگی و فیلم حاوی سدیم کربوکسی متیل سلولوز و Lutral به دلیل به وجود آمدن پیوندهای هیدروژنی و واندروالسی بیشترین مخاط‌چسبی را نشان دادند. تمام فیلم‌ها دارو را در کمتر از ۱۵ min آزاد کردند. از طرفی، در روش ریخته‌گری با حلال استفاده از

متانول در مقایسه با آب، فیلمی با رهایش بهتر تولید کرد [۵۵].

سدیم کربوکسی متیل سلولوز

سدیم کربوکسی متیل سلولوز که به نام صمغ سلولوز نیز شناخته می‌شود، اتر سلولوز آنیونی، محلول در آب است که درجه جایگزینی هیدروکسیل گسترده‌ای دارد. انواع با درجه جایگزینی ۱/۲ - ۰/۷ این پلیمر، به طور وسیع استفاده می‌شوند. انحلال‌پذیری این پلیمر در آب با افزایش درجه جایگزینی افزایش می‌یابد. مقدار انحلال این پلیمر در درجه اول به اندازه ذرات بستگی دارد، به طوری که ذرات پودر شده سرعت انحلال بیشتری نسبت به دانه‌های درشت دارند. محلول این پلیمر با توجه به وزن مولکولی، درجه جایگزینی و فرایند ساخت می‌تواند شبه‌پلاستیک یا ژل‌گرا باشد. اگر چه این پلیمر در حلال‌های آلی حل نمی‌شود، ولی می‌توان آن را در مخلوط آب و حلال‌های قابل اختلاط در آب مانند اتانول و استون حل کرد [۱۶].

فیلم‌های تولید شده از سدیم کربوکسی متیل سلولوز سرعت انحلال زیاد، تورم و مخاط‌چسبی مناسبی از خود نشان داده‌اند. از سوی دیگر، ترکیب این پلیمر با هایپرملوز باعث بهبود خواص فیلمی و رهایش دارو شد [۵۶]. Raju و همکاران به مقایسه بین فیلم‌های تولیدی از دو پلیمر سدیم کربوکسی متیل سلولوز و هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز پرداختند [۵۷]. هر دو فیلم رنگ و انحلال داروی یکنواختی داشتند. اگر چه پایداری تا خوردن هایپرملوز از سدیم کربوکسی متیل سلولوز بیشتر بود، اما زمان تخریب آن بیشتر گزارش شد [۵۷]. Eouani و همکاران برای دست یافتن به فیلم مخاط‌چسب مناسب، اقدام به تولید فیلم با استفاده از پلیمرهای مختلف کردند [۵۸]. آن‌ها با مقایسه پلیمرها از جمله سدیم کربوکسی متیل سلولوز، کاراگینان، کاربوپول، پلی‌کاربوفیل به این نتیجه رسیدند، خواص زیست‌چسبندگی به ساختار فیزیکی پلیمر و آبدوستی آن وابسته است. آزمایش‌های آن‌ها ضعیف‌ترین خواص مخاط‌چسبی را برای فیلم سدیم کربوکسی متیل سلولوز نشان داد. این موضوع می‌تواند به حالت آبدار شدن پلیمر مربوط باشد. این دیدگاه به پیش‌بینی رفتار چسبندگی پلیمرها کمک شایانی کرده است [۵۸].

پلی‌وینیل الکل

پلی‌وینیل الکل، یک پلی‌هیدروکسی است که حجیم‌ترین رزین سنتزی محلول در آب تولیدی در جهان به شمار می‌رود. این پلیمر در مقیاس تجاری با آبکافت پلی‌وینیل استات) تولید می‌شود.

برای تشکیل فیلم است و بخش پلی‌اتیلن گلیکول به عنوان نرم‌کننده داخلی عمل می‌کند. این مولکول آبدوست به راحتی در آب انحلال پذیر است. از سوی دیگر، به دلیل غیر یونی بودن این کوپلیمر، با افزایش یا کاهش pH، انحلال پذیری آن تغییر نمی‌کند. هر چند گرانیروی محلول‌های آبی کولیکوت با ازدیاد غلظت پلیمر افزایش می‌یابد، اما این مقدار همچنان از گرانیروی محلول‌های دیگر مانند مشتقات سلولوز کمتر است [۶۳].

پلی‌وینیل پیرولیدون

پلی (N-وینیل-۲-پیرولیدون) یا پایدون بدون شک بهترین N-وینیل پلیمر است که به طور گسترده مطالعه شده است. موفقیت تجاری این پلیمر ناشی از زیست‌سازگاری، سمیت کم، خواص فیلمی و چسبندگی مناسب، رفتار بی‌اثر نسبت به نمک و اسید و پایداری گرمایی و آبکافتی (hydrolytic) آن است. پایدون به دلیل داشتن گروه‌های عاملی آبدوست و آبگریز، در آب و حلال‌های آلی از جمله الکل حل می‌شود. این پلیمر بی‌رنگ به خوبی در آب متورم می‌شود و سرعت تورم آن در آب با افزایش دما کاهش می‌یابد. این سرعت، در حدود $0.12\%/^{\circ}\text{C}$ است [۱۶]. فیلم پایدون به طور ذاتی شکننده است و نمی‌توان این پلیمر را در فرایند اکستروژن گرمادوب به کار برد. زیرا، پایدون دمای تخریب کم و خواص جریانی ضعیفی دارد. برای بهبود خواص پایدون معمولاً از آن به شکل کوپلیمر با پلیمرهای دیگر مانند وینیل استات استفاده می‌شود. کوپلیمر کردن با گروه‌های عاملی کاتیونی باعث بهبود چسبندگی و زمان اقامت می‌شود [۱۵، ۶۴].

Consuelo و همکاران برای ساخت فیلم فنتانیل از پلی‌وینیل پیرولیدون استفاده کردند [۶۵]. هدف آن‌ها بررسی اثر وزن مولکولی پلیمر، pH فیلم و وجود لایه خارجی تخریب‌ناپذیر بر جذب دارو بود. مطالعات آن‌ها نشان داد، با افزایش وزن مولکولی پلیمر رهایش دارو کاهش می‌یابد. در حالی که pH فیلم اثری بر مقدار رهایش دارو نداشت، چرا که رهایش دارو وابسته به سرعت انحلال پلیمر است. وجود لایه خارجی انحلال‌ناپذیر اثری بر سینتیک رهایش دارو نداشت. بنابراین آن‌ها توانستند، شکل دارویی آماده کنند که جایگزین شکل تراپوستی این دارو شود و در عین حال سطح کمتری داشته باشد. فیلم مزبور زمان تاخیر رهایش دارو را نیز نسبت به شکل تراپوستی دارو کاهش داد [۶۵].

Kumar و همکاران از کراس پایدون (cross povidone) برای ساخت فیلم حاوی ریزاتریپتان بنزوآت (rizatriptan benzoate) استفاده کردند [۶۶]. در این آزمایش ۸۰٪ دارو در کمتر از یک دقیقه

مقاومت شیمیایی و خواص فیزیکی عالی باعث شده است تا این پلیمر در مقیاس صنعتی به طور گسترده استفاده شود. پلی‌وینیل الکل، چسب بسیار عالی و دارای خواص مناسبی چون مقاومت در برابر روغن و اکسیژن است. فیلم پلی‌وینیل الکل دارای استحکام کششی زیاد و مقاومت در برابر سایش و نفوذ اکسیژن است [۱۶]. Chetna و همکاران برای افزایش عملکرد دارویی الانزایم اقدام به ساخت فیلم آن کردند [۵۹]. آن‌ها برای ساخت این فیلم از پلی‌وینیل الکل به عنوان بستر پلیمری و از پلی‌اتیلن گلیکول به عنوان نرم‌کننده استفاده کردند. این فیلم خواص مکانیکی مناسبی برای تحمل تخریب در طول حمل و نقل و مصرف نشان داد. از سوی دیگر آن‌ها دریافته‌اند، با افزایش مقدار پلیمر درصد ازدیاد طول و پایداری تا خوردن افزایش و زمان تخریب کاهش می‌یابد. در نهایت، آن‌ها فرمول‌بندی بهینه برای تولید فیلم الانزایم را به دست آوردند [۵۹].

Lili و همکاران برای یافتن بهترین نرم‌کننده برای فیلم‌های پلی‌وینیل الکل سه نرم‌کننده پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰۰، پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰۰۰ و گلیسرول را آزمایش کردند [۶۰]. آن‌ها دریافته‌اند، فیلم‌های حاوی پلی‌اتیلن گلیکول سخت و شکننده بودند. در حالی که فیلم دارای گلیسرول به راحتی قابلیت ساخت و قالب‌گیری داشت. از طرفی، زمان فروپاشی برای فیلم دارای گلیسرول بیشتر از دو مورد دیگر بود [۶۰]. Apoorva برای افزایش زیست‌دسترسی پذیری و کاهش آثار جانبی سرترالین (sertraline) فیلم دهانی پلی‌وینیل الکل را ساختند [۶۱]. این فیلم‌ها شفافیت لازم را داشتند، ولی بدون وجود نرم‌کننده شکنندگی زیادی نشان دادند. بنابراین، گلیسرول برای کاهش شکنندگی به فیلم اضافه شد. از سوی دیگر، او توانست با افزودن شیرین‌کننده‌های آبدوستی چون مانیتول، نه تنها طعم دارو را بهبود ببخشد، بلکه باعث افزایش مقدار رهایش و عبور دارو از مخاط شود [۶۱]. Kulkarni و همکاران دو فیلم تولید شده از هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز و پلی‌وینیل الکل، حاوی داروی روفیکوکسیب (rofecoxib) را با هم مقایسه کردند [۶۲]. به دلیل ماهیت کشسان دو پلیمر، تنش کششی، درصد افزایش طول و پایداری تا خوردن دو فیلم با افزایش پلیمر افزایش یافت. اگر چه هر دو فیلم خواص خوبی از خود نشان دادند، ولی فیلم حاوی پلی‌وینیل الکل پایداری مکانیکی بیشتری از خود نشان داد [۶۲].

کولیکوت (Kollicoat) کوپلیمر ساخته شده از پلی‌وینیل الکل و پلی‌اتیلن گلیکول است که به طور ویژه برای رهایش سریع دارو طراحی شده است. جزء پلی‌وینیل الکل دارای خواص خوب

به دلیل کم بودن مخاط‌چسبی پلاکسومر دانستند. افزون بر این، طی این مطالعات مشخص شد، وجود گروه کربوکسیل در هایپرملوز اثری بر تنش کششی فیلم نداشته است.

از سامانه رها شد. آن‌ها با مقایسه خواص این فیلم و قرص‌های سریع حل‌شونده نشان دادند، فیلم تولیدی آن‌ها بیمارپسندتر است و زمان رهایش سریع‌تری دارد. از سوی دیگر فیلم تولیدی آن‌ها خواص مکانیکی مناسبی نیز داشت [۶۶].

نتیجه‌گیری

دارورسانی به شکل خوراکی، به دلیل پذیرش زیاد بیمار از متداول‌ترین روش‌های دارورسانی است. در طول چند سال اخیر، فیلم‌های دهانی با انعطاف‌پذیری مناسب، زیست‌دسترس‌پذیری زیاد و راحتی استفاده در اطفال، سالمندان و سایر بیماران، به عنوان جایگزین مناسب برای شکل‌های دارویی قرص، کپسول و شربت عرضه شدند. فیلم‌های نازک، مدت نگه‌داری دارو را افزایش می‌دهند و حمل و نقل آن‌ها آسان‌تر است. پلیمرها اصلی‌ترین ماده استفاده شده در فیلم‌ها هستند. با توجه به کاربرد فیلم و موارد مصرف آن به شکل سامانه با رهایش سریع یا تدریجی، ترکیب پلیمرها باید به گونه‌ای انتخاب شود تا خواص سامانه مورد نظر را داشته باشند. پلیمرهای با زمان انحلال کم، مانند پولولان بیشتر در سامانه‌های سریع حل‌شونده استفاده می‌شوند. پلیمرهای با زمان انحلال بیشتر و خاصیت ژل‌شوندگی مانند کیتوسان در سامانه‌های مخاط‌چسب کاربرد دارند که رهایش تدریجی دارو مدنظر است. نوع پلیمر، مقدار آبدوستی و آبگریزی، عدم ایجاد حس نامطبوع یا حساسیت در دهان و بی‌اثر بودن دارو از جمله عواملی هستند که باید برای ساخت فیلم مناسب در نظر گرفته شود. فناوری ساخت فیلم‌ها به‌طور چشمگیری در حال توسعه است. به نظر می‌رسد، در آینده شرکت‌های دارویی بیشتری، محصولات متنوعی از فیلم‌های دهانی را جایگزین محصولات موجود در بازار کنند.

مراجع

- Siddiqui M.D., Garg N.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.
- Dissolvable Oral Strip, <http://www.businessopportunities.biz/2014/04/13/dissolvable-oral-strip-instant-relief-for-burns>, Available in 13 April 2014.
- Dhere P.M. and Patwekar S.L., Review on Preparation and Evaluation of Oral Disintegrating Films, *Int. J. Pharm.*, **3**, 1572-1585, 2011.
- Arunkanth M., Novel Drug Delivery Technologies- A Changing and Challenging Global Scenario, *Int. J. Sci. Technol.*, **8**, 468-482, 2013.
- Lohmann Therapie-Systeme, Oral Thin Film, <http://www.ltslohmann.de/en/innovation/orale-wirkstoff-filme>, Available in 5 January 2015.
- Soroushnia A. and Ganji F., Oral Thin Films, *Polymerization*

- (Persian), **3**, 58-70, 2014
8. Dixit R. and Puthli S., Oral Strip Technology: Overview and Future Potential, *J. Control. Release*, **139**, 94-107, 2009.
 9. Morales J.O. and Mcconville J.T., Manufacture and Characterization of Mucoadhesive Buccal Films, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **77**, 187-199, 2011.
 10. Grabovac V., Guggi D., and Bernkop-Schnürch A., Comparison of The Mucoadhesive Properties of Various Polymers, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **57**, 1713-1723, 2005.
 11. Kulkarni A., 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. Curr. Pharm. Res.*, **2**, 33-35, 2010.
 12. Patel K., Soni S., Patel R., Pandya V., and Bharadia P., Mouth Dissolving Film: A Review, *Int. J. Pharm.*, **1**, 154-163, 2012.
 13. Felippis M.R., Overcoming the Challenges of Noninvasive Proteins and Peptides Delivery, *Am. Pharm.*, **6**, 21-30, 2003.
 14. Bilgili E. and Afolabi A., A Combined Microhydrodynamics-Polymer Adsorption Analysis for Elucidation of the Roles of Stabilizers in Wet Stirred Media Milling, *Int. J. Pharm.*, **439**, 193-206, 2012.
 15. Nagar P., Chauhan I., and Yasir M., Insights in to Polymers: Film Formers in Mouth Dissolving Films, *Drug Invent. Today*, **3**, 280-289, 2011
 16. Pathare Y.S., Hastak V.S., and Bajaj A.N., Polymers Used for Fast Disintegrating Oral Films: A Review, *Polymer*, **14**, 169-17, 2013.
 17. Mark H.F. and Kroschwitz J.I., *Encyclopedia of Polymer Science And Engineering*, Wiley, USA, 151-158, 1989.
 18. Mcginitly J.W. and Felton L.A., *Aqueous Polymeric Coatings For Pharmaceutical Dosage Forms*, Taylor and Francis, USA, 279-300, 2013.
 19. Congress U., *Biopolymers: Making Materials Nature's Way. Background Paper*, Office of Technology Assessment, Washington DC., 32-53, 1993.
 20. Wu J., Zhong F., Li Y., Shoemaker C.F., and Xia W., Preparation And Characterization of Pullulan-Chitosan and Pullulan-Carboxymethyl Chitosan Blended Films, *Food Hydrocol.*, **30**, 82-91, 2013.
 21. Seema S.S., Rana A., and Gupta S., Optimization of Formulation of Fast Dissolving Films Made of Pullulan Polymers, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, **9**, 127-131, 2011.
 22. Mishra R. and Amin A., Formulation and Characterization of Rapidly Dissolving Films of Cetirizine Hydrochloride Using Pullulan as a Film Forming Agent, *Ind J. Pharm. Edu. Res.*, **45**, 71-77, 2011.
 23. Panchal M.S., Patel H., Bagada A., and Vadalía K.R., Formulation and Evaluation of Mouth Dissolving Film of Ropinirole Hydrochloride by Using Pullulan Polymers, *I.J.P.R.A.S.*, **1**, 60-72, 2012.
 24. Choudhary D.R., Patel V.A., Chhalotiya U.K., Patel H.V., and Kundawala A.J., Development and Characterization of Pharmacokinetic Parameters of Fast-Dissolving Films Containing Levocetirizine, *Sci. Pharm.*, **80**, 779-787, 2012.
 25. Killekar V., Koli J.M., Sharangdhar S.T., and Metar S.Y., Functional Properties Of Gelatin Extracted From Skin Of Black Kingfish (Ranchycentron Canadus), *Ind. J. Fund. Appl. Life Sci.*, **2**, 106-116, 2012.
 26. Silva G., Sobral P., Carvalho R., Bergo P., Mendieta-Taboada O., and Habitante A., Biodegradable Films Based on Blends of Gelatin and Poly(vinyl alcohol): Effect of PVA Type or Concentration on Some Physical Properties of Films., *J. Polym. Environ.*, **16**, 276-285, 2008.
 27. Ghorwade V.M., Formulation and Evaluation of Montelukast Sodium Fast Dissolving Films, *Res. J. Pharm, Bio. Chem. Sci.*, **23**, 880-889, 2011.
 28. Khuathan N. and Pongjanyakul T., Modification of Quaternary Polymethacrylate Films Using Sodium Alginate: Film Characterization and Drug Permeability, *Int. J. Pharm.*, **460**, 63-72, 2014.
 29. Singh S., Gangwar S., Garg G., Garg V., and Sharma P.K., Formulation and Evaluation of Rapidly Disintegrating Film of Levocetirizine Hydrochloride, *Der. Pharm. Lett.*, **2**, 434-439, 2010.
 30. Sakuda Y., Ito A., Sasatsu M., and Machida Y., Preparation and Evaluation of Medicinal Carbon Oral Films, *Chem. Pharm. Bull.*, **58**, 454-457, 2010.
 31. Satishbabu B. and Srinivasan B., Preparation And Evaluation of Buccoadhesive Films of Atenolol, *Ind. J. Pharm. Sci.*, **70**, 175-179, 2008.
 32. Nappinnai M., Chandanbala R., and Balajirajan R., Formulation and Evaluation of Nitrendipine Buccal Films, *Ind. J. Pharm. Sci.*, **70**, 631-635, 2008.
 33. Hamman Josias H., Chitosan Based Polyelectrolyte Complexes as Potential Carrier Materials In Drug Delivery Systems, *Marine Drugs*, **8**, 1305-1322, 2010.

34. Hagesaether E., Hiorth M., and Sande S.A., Mucoadhesion and Drug Permeability of Free Mixed Films of Pectin and Chitosan: An in vitro and ex Vivo Study, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **71**, 325-331, 2009.
35. Fulzele S., Satturwar P., and Dorle A., Polymerized Rosin: Novel Film Forming Polymer for Drug Delivery, *Int. J. Pharm.*, **249**, 175-180, 2002.
36. Parissaux X., Joshi A.A., Francois A., and Lefevre P., Evaluation of a Novel Modified Starch Polymer In an Easy to Formulate Thin-Film Drug Delivery System and Comparison with Some Marketed Formulations, *Young*, **1070**, 323-324, 2007.
37. Gulzar A.M., Charyulu R.N., Harish N.M., and Prabhu P., Formulation and in-vitro Evaluation of Chitosan Films Containing Tetracycline for the Treatment of Periodontitis, *Asian J. Pharm.*, **3**, 113-119, 2009
38. El-Kamel A.H., Ashri L.Y., and Alsarra I.A., Micromatrical Metronidazole Benzoate Film as a Local Mucoadhesive Delivery System for Treatment of Periodontal Diseases, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **8**, 184-194, 2007.
39. Sabina Galus H.M., Andrzej L., and Debeaufort F., Effect of Modified Starch or Maltodextrin Incorporation on the Barrier and Mechanical Properties, Moisture Sensitivity and Appearance of Soy Protein Isolate-Based Edible Films, *Innov. Food Sci. Emerg.*, **16**, 148-154, 2012.
40. Cilurzo F., Irma E.C., Minghetti P., Buratti S., Selmin F., Genari C., and Montanari L., Nicotine Fast Dissolving Films Made of Maltodextrins: A Feasibility Study, *AAPS Pharm. Sci. Technol.*, **11**, 1511-1517, 2010.
41. Cilurzo F., Irma E.C., Minghetti P., Buratti S., Selmin F., Genari C., and Montanari L., Fast Dissolving Films Made of Maltodextrins, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **70**, 895-900, 2008.
42. El-Setouhy D.A. and Abd El-Malak S.N., Formulation of a Novel Tianeptine Sodium Orodispersible Film, *AAPS Pharm. Sci. Technol.*, **11**, 1018-1025, 2010.
43. Preis M., Pein M., and Breitzkreutz J., Development of a Taste-Masked Orodispersible Film Containing Dimenhydrinate, *Pharmaceutics*, **4**, 551-562, 2012.
44. Skurtys O., Acevedo C., Pedreschi F., Enrione J., Osorio F., and Aguilera J.M., *Food Hydrocolloid Edible Films And Coatings*, Nova Science, New York, 2-5, 2010.
45. Prodduturi S., Manek R.V., Kolling W.M., Stodghill S.P., and Repka M.A., Water Vapor Sorption of Hot-Melt Extruded Hydroxypropyl Cellulose Films: Effect on Physico-Mechanical Properties, Release Characteristics, and Stability, *J. Pharmaceut. Sci.*, **93**, 3047-3056, 2004.
46. Kenji S., Shinichiro T., Yoshiko T., and Hirofumi T., Evaluation of Ultra High Viscosity Hydroxypropyl Cellulose for Hydrophilic Matrix, Sustained Release Formulation, *Annual Meeting of the Controlled Release Society*, NISSO HPC, Hawaii Conversion Center, 21-24 July, 437-462, 2013
47. Repka M.A. and Mcginitly J.W., Physical-Mechanical, Moisture Absorption and Bioadhesive Properties of Hydroxypropyl Cellulose Hot-Melt Extruded Films, *Biomaterials*, **21**, 1509-1517, 2000.
48. Repka M.A., Gutta K., Prodduturi S., Munjal M., and Stodghill S.P., Characterization of Cellulosic Hot-Melt Extruded Films Containing Lidocaine, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **59**, 189-196, 2005.
49. Dahiya M., Saha S., and Shahiwala A.F., A Review on Mouth Dissolving Films, *Curr. Drug Deliv.*, **6**, 469-476, 2009.
50. Gokani R., Pujara N., and Parmar R., Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Oral Film, LAP Lambert Academic, **1**, 1-136, 2014.
51. Mishra R. and Amin A., Formulation Development of Taste-Masked Rapidly Dissolving Films of Cetirizine Hydrochloride, *Pharm. Technol.*, **33**, 48-56, 2009.
52. Ding A. and Nagarsenker M., Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Films for Delivery of Triclosan to the Oral Cavity, *AAPS Pharm. Sci. Technol.*, **9**, 349-356, 2008.
53. Nagar M. and Chopra V., Formulation and Evaluation of Mouth Dissolving Film of Antipsychotic Drug Aripiprazole, *Der. Phar. Lettre*, **4**, 1221-1227, 2012.
54. Sapkal N.P., Kilor V.A., Daud A.S., and Bonde M.N., Development of Fast Dissolving Oral Thin Films of Ambroxol Hydrochloride: Effect of Formulation Variables, *J. Adv. Pharm., Res.*, **2**, 102-109, 2011.
55. EL-Nabarawi M.A., Mekky A.M., EL-Setouhy D.A., Abd-Elmonem R.A., and Jasti B.A., Development and Characterization of Ketorolac Tromethamine (KT) Orobuccal Films, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **4**, 186-193, 2012.
56. Semalty M., Semalty A., and Kumar G., Formulation and Characterization of Mucoadhesive Buccal Films of Glipizide, *Ind. J. Pharm. Sci.*, **70**, 43-48, 2008.
57. Raju S., Reddy P.S., Kumar V.A., Deepthi A., Reddy K.S., and Reddy M., Flash Release Oral Films of Metoclopramide Hydrochloride For Pediatric Use: Formulation and in-vitro Evalu-

- ation, *J. Chem. Pharm. Res.*, **3**, 636-646, 2011.
58. Eouani, C., Piccerelle P., Prinderre P., Bourret E., and Joachim J., In-vitro Comparative Study of Buccal Mucoadhesive Performance of Different Polymeric Films, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **52**, 45-55, 2001.
59. Chenta S., Kinjal R., and Kinjal S., Formulation Development and Optimization of Rapid Dissolving Film of Olanzapine, *Int. J. Pharm. Biosci.*, **3**, 555-569, 2014.
60. Xu L.L., Shi L.L., Cao Q.R., Xu W.J., Cao Y., Zhu X.Y., and Cui J.H., Formulation and in vitro Characterization of Novel Sildenafil Citrate-Loaded Polyvinyl Alcohol-Polyethylene Glycol Graft Copolymer-Based Orally Dissolving Films, *Int. J. Pharm.*, **473**, 398-406, 2014.
61. Mahajan A., Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Buccal Films of Sertraline, *Int. J. Drug Dev. Res.*, **4**, 220-226, 2012.
62. Kulkarni P.K., Mudit D., Gunashekara K., Shahnawaz A., Singh M.N., and Kulkarni A., Formulation and Evaluation of Mouth Dissolving Film Containing Rofecoxib, *Int. Res. J. Pharm.*, **2**, 273-278, 2011.
63. Janssens S., Hector Novoa A., Remon J.P., and Van Den Mooter G., The Use of a New Hydrophilic Polymer, Kollicoat in the Formulation of Solid Dispersions of Itraconazole, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **30**, 288-294, 2007.
64. Haaf F., Sanner A., and Straub F., Polymers of N-vinylpyrrolidone: Synthesis, Characterization and Uses, *Polym. J.*, **17**, 143-152, 1985.
65. Diaz Del Consuelo I., Falson F., Guy R.H., and Jacques Y., Ex Vivo Evaluation of Bioadhesive Films for Buccal Delivery of Fentanyl, *J. Control. Release*, **122**, 135-140, 2007.
66. Kumar S.K., Kumar S.S., Sundaramoorthy K., Shanmugam S., and Vetrichelvan T., Formulation and in-vitro Evaluation of Rizatriptan Benzoate Rapimelt Tablets and Oral Thin Films – A Novel Approach, *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.*, **2**, 106-120, 2011.
67. Hosmani A.H., Thoraty S., and Kasture P.V., Carbopol and its Pharmaceutical Significance: A Review, *Pharm. Inf.*, **4**, 2-7, 2006.
68. Sahoo S., Chacrabarti C.K., and Mishra S.C., Qualitative Analysis of Controlled Release Ciprofloxacin/Carbopol 934 Mucoadhesive Suspension, *J. Adv. Pharm. Tech. Res.*, **2**, 195-204, 2011.
69. Labot J., Palma S.D., Manzo R.H., and Allemandi D.A., Design of Novel Antifungal Mucoadhesive Films: Part I. Pre-formulation Studies, *Int. J. Pharm.*, **330**, 54-60, 2007.
70. Kim T.H., Ahn J.S., Choi H.K., Choi Y.J., and Cho C.S., A Novel Mucoadhesive Polymer Film Composed of Carbopol, Poloxamer and Hydroxypropylmethyl Cellulose, *Arch. Pharm. Res.*, **30**, 381-386, 2007.