مقاله پژوهشی

تهیه فیلم مخاط چسب دیفن هیدرامین هیدروکلراید و ارزیابی خصوصیات فارماسیوتیکس آن

رحیم بحری نجفی*، دنا منزوی
گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۰۵/۲۶ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۱۰/۱۸

چکیده

زمینه و هدف: فیلم‌های مخاط چسب جهت افزایش زیست دست یابی داروها و هم چنین راحتی بیمار طراحی شده‌اند. این مطالعه جهت طراحی فیلم دیفن هیدرامین هیدروکلراید و ارزشیابی خصوصیات فارماسیوتیکس آن صورت گرفته است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه فیلم‌ها حاوی ۱۰ میلی گرم دیفن هیدرامین هیدروکلراید، به روش solvent-casting با استفاده از پلیمرهای HPMC، PVA، NaCMC ساخته شده‌اند. فیلم‌ها از نظر یکنواختی، ضخامت، وزن، درصد تورم پذیری، درصد آزادسازی دارو در محیط in-vitro، مقدار داروی موجود در فیلم و میزان کشش و درصد افزایش طول بررسی شدند.

نتایج: ضخامت فیلم‌ها در محدوده ۰/۱۳ تا ۰/۲۵ میلی متر و وزن فیلم‌ها در محدوده ۰/۹۸ تا ۱/۲۶ میلی گرم می‌باشد. فیلم F1 (حاوی 875mg HPMC,125mg PVA) و فیلم F5 (حاوی HPMC 50 mg,PVA 950 mg) و فیلم F6 (حاوی 800mg PVA) تست‌های اولیه را با موفقیت گذراندند و هیچ گونه حباب یا چروکیدگی در آن‌ها مشاهده نشد. فیلم F1 ۹۷/۸٪ از دارو را در ۵ ساعت، فیلم F5 ۹۶/۷٪ از دارو را در ۲ ساعت و فیلم F6 ۹۷/۶٪ دارو را در ۴۰ دقیقه آزاد می‌کند.

نتیجه‌گیری: فیلم (F6) حاوی PVA ۹۷/۶٪ از دارو را در ۴۰ دقیقه آزاد می‌کند. این فیلم خصوصیات فارماسیوتیکس مناسب جهت استفاده‌های درمانی را داراست.

کلمات کلیدی: مخاط چسب، فیلم داروئی، دیفن هیدرامین، جذب دهانی

مقدمه

در دو دهه اخیر مخاط به دلیل توانایی لوکالیزه کردن دارو از طریق نگه داری دارو در تماس با محل جذب به عنوان راهی برای دارورسانی مورد توجه قرار گرفته است (۱). این سیستم‌های دارورسانی بر اساس اتصال فیلم به ناحیه جذب مورد نظر بنا شده‌اند. محل جذب می‌تواند اپی تلیوم و مخاط باشد که در صورتی که دارورسانی از راه مخاط صورت گیرد به آن مخاط چسبی گویند (۱). خصوصیات مخاط توسط محققان بررسی شده است. مخاط به علت نفوذپذیری و عروق زیاد برای دارورسانی استفاده می‌شود (۲).

مزایای دارورسانی از راه مخاط عبارتند از:

۱) متمرکز نمودن غلظت بالایی از دارو در ناحیه‌ای معین از بدن؛ که نتیجه این امر افزایش میزان جذب دارو و افزایش میزان فراهمی زیستی دارو خواهد بود (۱).

۲) با افزایش غلظت دارو در یک ناحیه محدود و معین در پشت غشا بافت مورد نظر، می‌توان سرعت آزادسازی و جذب دارو را از غشا به صورت کنترل شده‌ای پیش بینی نمود (۱).

۳) جلوگیری نسبی از متابولیسم دارو ناشی از اثر عبور اول کبدی (۱).

پلیمرها انواع مختلفی دارند از قبیل: آنیونی (کاربوپولو سدیم کربوکسی متیل سلولز)، کاتیونی (کیتوزان) و غیر یونی (هیدروکسی پروپیل متیل سلولز) (۳). پلیمرهای مخاط چسب مورد استفاده باید، غیر سمی و غیر محرک، مقرون به صرفه و دارای قابلیت اتصال سریع به مخاط و آزادسازی راحت باشند (۴).

*نویسنده مسئول: رحیم بحری نجفی، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی وعلوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران. تلفن: ۰۳۱۱۷۹۲۲۵۸۲
Email: bahrir@pharm.mui.ac.ir

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2015.5.1.2.7]

تحقیقات بسیاری در زمینه دارورسانی دهانی با استفاده از پلیمرهای مخاط چسب صورت گرفته است که منجر به طراحی قرص‌ها (۵)، ژل‌ها (۶)، پمادها (۷) و فیلم‌ها (۸) مخاط چسب شده است. فیلم‌ها نسبت به قرص‌های مخاط چسب به علت انعطاف پذیری قابلیت پذیرش بهتری برای بیماردارند. هم چنین فیلم‌ها نسبت به پماد و ژل‌ها توسط بزاق شسته نمی‌شوند و دارو مدت زمان بیشتری روی محل مورد نظر آزاد شده و به صورت موضعی هم در بافت هدف اثر می‌گذارند (۹). از فیلم‌های مخاط چسب دهانی طراحی شده می‌توان به انالاپریل (۱۰)، میکونازول (۱۱)، لوزارتان (۱۲) و رانیتیدین (۱۳) اشاره کرد.

دیفن هیدرامین یک آنتی هیستامین نسل اول خصوصیات آنتی کولینرژیک، ضد سرفه، ضدتهوع همراه با اثرات آرام بخشی می‌باشد که در درمان آلرژی و علایمی مانند خارش، سرماخوردگی، بی خوابی، بیماری مسافرت و درمان عوارض اکستراپیرامیدال داروها (مانند ترمور ناشی از هالوپریدول) به کار می‌رود. مانند دیگر داروهای این دسته، دارای خاصیت خواب آوری بوده که به عنوان داروی کمکی خواب (در فرم سیترات) به صورت OTC تجویز می‌شود (۱۴).

نیمه عمر این دارو در کودکان ۸ ساعت، در بزرگسالان ۱۲-۹ ساعت و در سالمندان ۱۷ ساعت می‌باشد و به صورت روتین ۴-۳ مرتبه در روز به کار می‌رود. زیست دست یابی این دارو ۶۰-۴۰٪ بوده و ۹۰٪ این دارو توسط کبد و آنزیم‌های آن به متابولیت‌های غیر فعال تبدیل می‌شود (۱۴).

این مطالعه جهت افزایش زیست دست یابی دیفن هیدرامین از طریق حذف اثر عبور اول کبدی انجام شد.

مواد و روش‌ها

آماده سازی فیلم‌ها:

فیلم‌ها با استفاده از سه پلیمر سدیم کربوکسی متیل سلولز (NaCMC)، پلی وینیل الکل (PVA) و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) به روش Solvent-casting تهیه شده‌اند.۲۰ میلی لیتر آب به عنوان حلال و ۰/۵ میلی لیتر گلیسرین به عنوان پلاستی سایزر استفاده شد. مقدار محاسبه شده از پلیمرها (جدول ۱) را در حجم مناسبی از حلال با استفاده از مگنت استیرر حل می‌کنیم. میزان ۱۰۰ میلی گرم از دارو (محاسبه شده برای پلیتی به مساحت ۴۰ سانتی متر مربع) را به همراه پلاستی سایزر در باقیمانده حلال حل کرده و این دو محلول را به هم اضافه می‌کنیم. ژل آماده شده را در پلیت ریخته و به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق ۲۵ درجه سانتی گراد قرار می‌دهیم تا خشک شود. پس از خشک شدن فیلم‌ها را از پلیت جدا کرده در قطعات ۱/۵ در ۲/۶ سانتی متر مربع می‌بریم.

جدول ۱: فرمولاسیون فیلم‌های ساخته شده

Polymer/formula	HPMC	PVA	NaCMC
F1	۸۷۵	۱۲۵	۰
F2	۸۰۰	۰	۰
F3	۶۲۵	۳۷۵	۰
F4	۱۲۵	۸۷۵	۰
F5	۵۰	۹۵۰	۰
F6	۰	۸۰۰	۰
F7	۰	۰	۸۰۰
F8	۰	۶۲۵	۳۷۵
F9	۰	۷۵۰	۲۵۰
F10	۰	۸۷۵	۱۲۵

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2015.5.1.2.7]

با استفاده از نرم افزار Design expert 7.1.5 (stat-Ease,Inc,USA) نوع و میزان پلیمرهای منتخب تعیین شده است (جدول ۱). این نرم افزار می‌تواند با دریافت اطلاعات پیرامون تعداد و میزان مواد، اقدام به طراحی فرمولاسیون کند (۱۵).
لازم به ذکر است که نرم افزار مقدار ۱۰۰۰ میلی گرم را در F2، F6 و F7 پیشنهاد کرد و فیلم‌ها هم با همین مقدار ساخته شدند اما دارای shrink و ضخامت زیادی شدند به همین علت از مقادیر تجربی لازم استفاده شد.

ارزیابی خصوصیات فیلم دیفن هیدرامین

ویژگی‌های ظاهری

فیلم‌ها باید از نظر چشمی دارای سطح یکنواخت و منعطف و بدون حباب و چروک شدگی باشند.

اندازه‌گیری ضخامت فیلم‌ها

برای اندازه‌گیری ضخامت از میکرومتر (Mitutoyo, Kanagawa, Japan) استفاده می‌کنیم.

برای اندازه‌گیری ضخامت ۵ نقطه از هر فیلم را انتخاب کرده و ضخامت هر نقطه را با استفاده از Calper digitalmicrometer (0-25mm)(GB/T14899-94) اندازه گرفته و میانگین را گزارش می‌نماییم.

یک‌نواختی محتوای دارو

فیلم‌هایی از نظر ضخامت یک‌نواخت هستند که اختلاف ضخامت در نقاط اندازه‌گیری شده از ۵٪ کمتر باشد. یک‌نواختی فیلم با یک‌نواختی داروی موجود در قسمت‌های مختلف آن ارتباط مستقیم دارد؛ لذا سطحی را که پلیت را می‌خواهیم قرار دهیم با صفحه شیشه‌ای تراز می کنیم تا ضخامت فیلم یکسان شود (۱۸-۱۶).

اندازه‌گیری وزن فیلم‌ها : برای اندازه‌گیری ۳ نمونه از هر فیلم را جداگانه روی ترازوی دیجیتال (Sartorious-GC8035-Germany) وزن و میانگین را گزارش می‌کنیم.

تعیین مقدار دیفن هیدرامین موجود در فیلم

فیلم‌ها با ابعاد ۱/۶×۲/۵ سانتی متر بریده شدند. سپس در ۱۰۰ میلی لیتر از بافر فسفات با pH، ۶/۸ غوطه ور نموده و در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد آن را به هم زده تا به طور کامل از هم پاشیده شوند. بعد از آن محلول‌های به دست آمده با اسپکتروفوتومتر UV-Vis در طول موج ۲۱۱/۹ نانومتر و با کمک منحنی استاندارد تعیین مقدار می‌شوند (۱۹).

تعیین زمان از هم پاشیدن فیلم‌ها

برای تعیین این زمان فیلم را در ۲۵ سی سی بافر فسفات با pH، ۶/۸ در یک پلیت شیشه‌ای غوطه ور نموده و روی بن ماری گردان (با دمای ۳۷ درجه سانتیگراد و دور 50rpm) می‌گذاریم. زمان از هم پاشیدن به صورت چشمی تعیین می‌شود و به زمانی گفته می‌شود که فیلم شروع به ترک خوردن کند (۲۰).

اندازه‌گیری درصد تورم پذیری

برای اندازه‌گیری تورم فیلم‌ها، پس از اندازه‌گیری وزن اولیه فیلم (W0) نمونه‌ها روی سطح پلیت آگار ۲ درصد قرار گرفته و در انکوباتور ۳۷ درجه گذاشته می‌شوند. در فواصل زمانی معین فیلم‌ها را از آون خارج نموده و آب اضافی سطح آن را با کاغذ صافی جدا کرده و سپس فیلم‌های متورم شده دوباره وزن شده (Wt) و اندکس تورم پذیری فیلم با فرمول زیر محاسبه خواهد شد (۱۹):

درصد تورم پذیری فیلم $=[(W_t - W_0) / W_0]\times 100$

W_t: وزن فیلم در زمان t

W_0: وزن فیلم در زمان صفر

تست کشش (Tensile):

قدرت کشش فیلم نشان دهنده‌ی بیشترین نیروی وارد شده به فیلم است که باعث پاره شدن آن می‌شود و طبق فرمول زیر محاسبه می‌گردد (۲۱):

forceat break/ initial cross sectional area of film in mm2

درصد درازی (Elongation):

برای اندازه‌گیری خصوصیات مکانیکی فیلم از دستگاه SANTAM مدل STM-1 استفاده شد. به این صورت که فیلم میان دو فک بالا و پایین دستگاه قرار گرفته سپس با اعمال نیرو توسط دستگاه با سرعت ۳۰ میلی متر در دقیقه کشیده شد. در زمان پاره شدن فیلم، مقدار نیرو و افزایش طول فیلم اندازه‌گیری شد. میزان کشیدگی فیلم نشان دهنده‌ی تغییر صورت گرفته در طول فیلم پس از وارد کردن نیرو است که با استفاده از فرمول زیر محاسبه می‌شود:

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2015.5.1.2.7]

Tensilestrength (N/mm^2)= breaking force (N) / cross-sectional area of sample (mm^2) .

آزادسازی دارو در محیط آزمایشگاهی

با استفاده از سل فرانز انجام می‌شود. تکه‌های ۲/۵×۱/۶ سانتی متری فیلم‌های تهیه شده، روی فیلتر ۲۲ میکرون قرار داده می‌شود و دارو از فیلم به محیط بافر فسفات با pH، ۶/۸ که در داخل سل فرانز قرار دارد منتقل می‌شود. در فواصل زمانی معین (که به طور مثال این فواصل زمانی ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۵۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰ دقیقه می‌باشد) نمونه‌های ۱ میلی لیتری برداشته و با بافر فسفات جایگزین می‌شود. سپس نمونه‌ها به روش اسپکتروفتومتری UV-Vis در طول موج ۲۱۱/۹ نانومتر تعیین غلظت می‌گردند (۲۲).

تعیین پارامترهای مربوط به کینتیک آزادسازی دارو از فرمولاسیون نهایی

جهت بررسی مکانیسم آزادسازی دارو می‌توان از معادله Peppas و جدول ۲ استفاده کرد:

$$\text{Log}\,(M_t/M_\infty) = \log k + n\,\text{Log}\,t$$

M_t: مقدار داروی آزاد شده در زمان t

M_∞: مقدار داروی آزاد شده در زمان بی نهایت (مقدار داروی بارگیری شده)

t: زمان نمونه‌گیری

K: ثابت سرعت آزادسازی دارو

n:نمای انتشار (۲۰).

نتایج

فیلم خوراکی دیفن هیدرامین با استفاده از سه پلیمر HMPC، NaCMC، PVA و مخلوطی از این‌ها به روش solvent-casting تهیه شده‌اند. گلیسرین به عنوان پلاستی سایزر و شیرین کننده استفاده شد. در این تحقیق خصوصیاتی از قبیل ضخامت، وزن، یک‌نواختی محتوا، درصد تورم پذیری، آزادسازی دارو در محیط آزمایشگاهی و درصد کشش و درازی فیلم‌ها بررسی شده است.

نتایج آزمایش‌های تعیین وزن، ضخامت، درصد تورم پذیری و محتوای دیفن هیدرامین در فیلم‌ها در جدول ۳ و ۴ آورده شده است. ضخامت و وزن فیلم‌های سری F1 تا F6 به ترتیب در دامنه‌ی ۰/۱۳ تا ۰/۲۵ میکرومتر و ۰/۹۸ تا ۱/۲۶ میلی گرم می‌باشد. محتوای داروی دیفن هیدرامین در فیلم‌ها بین ۹/۶۷ تا ۹/۷۸ میلی گرم است. نتایج به دست آمده از آزمایش خصوصیات مکانیکی فیلم شامل درصد ازدیاد طول و قدرت کشش فیلم محاسبه شده و در جدول ۴ آورده شده است.

آزمایش آزادسازی دارو در محیط *in vitro* برای فرمولاسیون‌های منتخب انجام شده و پروفایل‌های آزادسازی دارو در نمودارهای ۱، ۲ و ۳ رسم شد. برای تعیین مکانیسم آزادسازی دارو مطابق با معادله‌ی کورسمیر-پپاس نمودارهای مربوطه ترسیم و مقادیر عددی n، k و R^2 محاسبه شده و در جدول ۵ آورده شده است.پارامترهای مربوط به انحلال دارو شامل AUC، متوسط زمان انحلال (MDT) و درصد کارایی انحلال (DE%) محاسبه شده و در جدول ۵ آورده شده است.

جدول ۲: مقایسه نمای انتشار و مکانیسم آزادسازی دارو

مقدار n	مکانیسم آزادسازی دارو	-
n>۰/۸۵	درجه صفر (case II)	-
۰/۴۳< n <۰/۸۵	غیرفیک (آنومالوس)	بررسی کینتیک هیگوچی و درجه صفر
n ≤۰/۴۳	فیک (case I)	بررسی کینتیک هیگوچی و درجه یک

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2015.5.1.2.7]

جدول ۳: خصوصیات مختلف فیلم‌ها

	شفافیت	حباب	انعطاف	یک‌نواختی	وزن	ضخامت	Shrink	زمان از هم پاشیدن (ثانیه)	Pass/Fail
F1	++	–	+	+	۱/۰۲	۰/۱۳	–	۸	P
F2	++	+	+	+	۱/۲۶	۰/۲۵	+	۱۶	F
F3	+	+	+	+	۱/۰۵	۰/۱۵۵	+	۱۰	F
F4	+	+	+	+	۱/۰۶	۰/۱۷۸	+	۱۱	F
F5	++	–	+	+	۰/۹۸	۰/۱۵۸	–	۶	P
F6	+++	–	+	+	۱/۰۱	۰/۱۴۱	–	۷	P

+:نیمه شفاف

++:شفاف

+++:بسیار شفاف

جدول ۴: بررسی خصوصیات فیلم‌های تاییدی

	مقدار دارو (میکروگرم/ml)	زمان از هم پاشیدن (ثانیه)	درصد تورم پذیری	Tensile	Elongation%
F5	۹/۶۷	۳۵	۹۸	۰/۹۳	۵۲
F6	۹/۷۶	۷	۱۰۰	۲/۶	۶۹

جدول ۵: بررسی پارامترهای کینتیکی فیلم‌ها

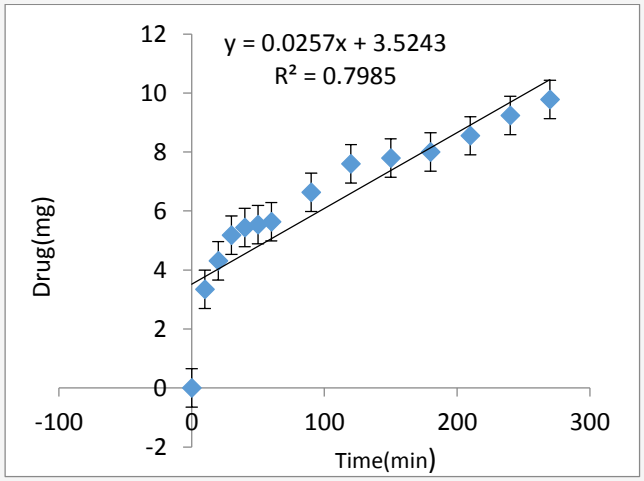
	AUC	DE%	MDT (min)	n نمای انتشار	K	R^2
F1	19323	71.5	72.42331	1	0.0036	0.7985
F5	7200.5	60	45.53775	0.14	0.48	0.9271
F6	2091	52.27	18.57	0.5	0.15	0.99

بحث و نتیجه‌گیری

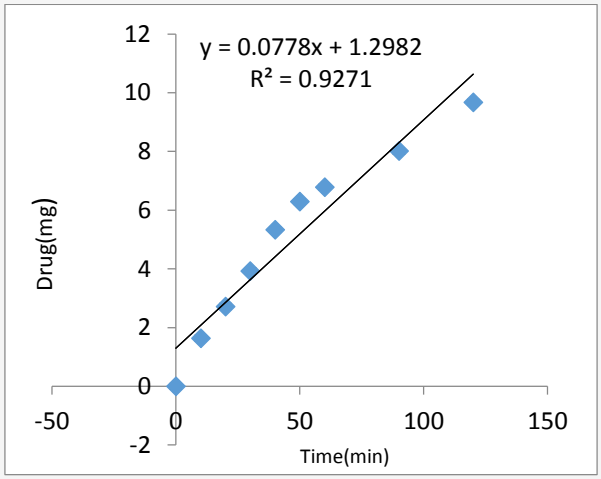
یکی از اهداف سیستم‌های دارورسانی جدید فراهم نمودن شکل دارویی با حداقل عوارض و بیشترین اثر درمانی می‌باشد که بیمار با گرفتن مقدار کمتری از دارو اثرات آن را با سرعت بیشتر دریافت کند. برای این منظور یکی از شکل‌های دارویی که

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2024-10-12]

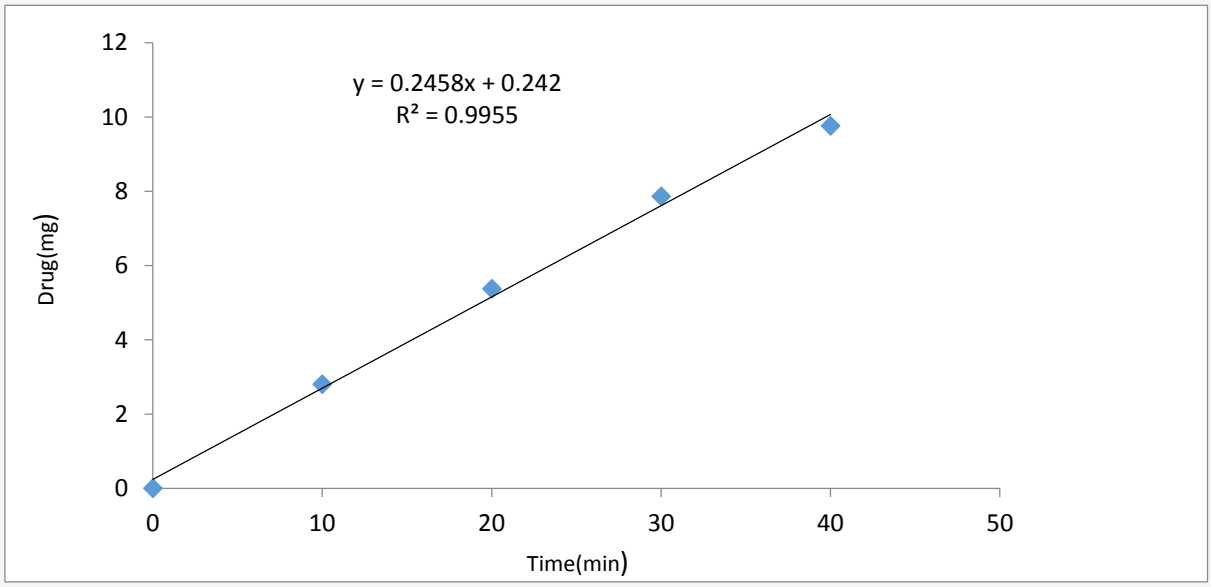
[DOR: 20.1001.1.22285105.2015.5.1.2.7]



نمودار ۱: میزان آزادسازی دارو در فیلم F1



نمودار ۲: میزان آزادسازی دارو در فیلم F5



نمودار ۳: میزان آزادسازی دارو در فیلم F6

تحقیقات زیادی بر روی آن‌ها در حال انجام می‌باشد، فیلم‌های دارویی است.

برای رسیدن به جذب حداکثری روند آزادسازی باید نزدیک به درجه صفر باشد. بنابراین با به کار بردن پلیمرهای مختلف با غلظت‌های متفاوت، فرمولاسیون‌های متعدد تهیه و ارزیابی شد.

نتایج حاصل از بررسی فرمولاسیون‌های مختلف نشان می‌دهد که فیلم‌های دارای غلظت‌های متفاوت پلیمر سدیم کربوکسی متیل سلولز ویژگی‌های ظاهری مناسب و یک‌نواختی خوبی ندارد. این در حالی است که برای ساخت این فیلم‌ها و تهیه‌ی یک محلول شفاف و یک‌نواخت از پلیمر زمان زیادی لازم بوده، همچنین

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2015.5.1.2.7]

حباب‌های هوای محبوس شده در محلول پلیمر و دارو به سختی خارج می‌شد.

فرمولاسیون‌های دارای پلیمر پلی وینیل الکل خصوصیات ظاهری شفاف، یک‌نواخت، بدون حباب و انعطاف پذیر داشتند. تعیین مقدار دیفن هیدرامین در فیلم‌ها نشان می‌دهد دارو در تمام فیلم به صورت یک‌نواخت پراکنده شده است.

میزان آزادسازی دارو از این فیلم‌ها با استفاده از سل- فرانز در طول موج ۲۱۱/۹ نانومتر اندازه‌گیری شد. فیلم F1 (حاوی 875mg HPMC,125mg PVA) ۹۷/۸٪ از دارو را در ۵ ساعت آزاد کرد که با توجه به خواب آور بودن دارو، مطلوب نمی‌باشد. فیلم F5 ۹۶/۷٪ از دارو را در ۲ ساعت و فیلم F6 ۹۷/۶٪ از دارو را در ۴۰ دقیقه آزاد می‌کنند. بررسی‌ها حاکی از این است که فیلم‌های حاوی HPMC دارو را در مدت زمان طولانی‌تری آزاد می‌کنند. هم چنین غلظت بالای پلیمر باعث کاهش سرعت آزادسازی دارو می‌شود (۲۳).

درصد تورم پذیری دو فیلم F5 و F6 به ترتیب ۹۸ و ۱۰۰ درصد می‌باشد.

کشش و درصد درازی فیلم F6 به ترتیب ۲/۶ N/mm^2 و ۶۹ درصد و فیلم F5 ۰/۹۳ N/mm^2 و ۵۲ درصد است

فیلم F6 بیشترین میزان کشش را از خود نشان داد که می‌توان این میزان را به خصوصیت پلیمر به کار رفته در آن نسبت داد. پلیمر PVA باعث افزایش انعطاف پذیری فیلم‌ها می‌شود (۲۴).

مکانیسم آزادسازی دارو برای همه‌ی فرمولاسیون از نوع انتشار غیر فیکی می‌باشد. آزادسازی دارو از طریق غیر فیکی به این معناست که دارو علاوه بر مکانیسم انتشار، از طریق فرآیند دیگری به نام chain relaxation هم از فیلم آزاد می‌شود (۲۵). انتشاری که از نوع فیک تبعیت نمی‌کند گامی در جهت آزادسازی پیوسته و یک‌نواخت دارو می‌باشد زیرا شبیه آزادسازی از درجه صفر است (۲۶).

درصد کارایی انحلال DE% و متوسط زمان انحلال MDT برای مقایسه‌ی کارآیی نوع و غلظت‌های مختلف پلیمر مورد استفاده محاسبه شد. MDT برای تعیین سرعت آزادسازی دارو و توانایی پلیمر در کند کردن آزادسازی دارو استفاده می‌شود به طوری که MDT بالاتر نشان دهنده‌ی آزادسازی آهسته تر دارو از شکل دارویی است (۲۷). با مقایسه‌ی نتایج به دست آمده دیده شد در اکثر موارد با افزایش غلظت پلیمر MDT افزایش و DE% کاهش می‌یابد.

با مقایسه‌ی نتایج حاصل از آزمایش‌های انجام شده، بهترین فرمولاسیون F6 بوده که علاوه بر داشتن خصوصیات ظاهری و فیزیکی مناسب، حدود ۹۷٪ از داروی خود را در مدت زمان ۴۰ دقیقه طبق مدل غیرفیکی آزاد می‌کند.

بنابراین فیلم‌های مخاط چسب دهانی دیفن هیدرامین با افزایش زیست دستیابی، کاهش دوز مصرفی، کاهش عوارض جانبی و افزایش پذیرش بیمار می‌تواند جایگزین مناسبی برای روش‌های سنتی در جهت آزادسازی کنترل شده‌ی دارو از طریق مخاط دهان باشد.

فیلم F6 حاوی PVA حدود ۹۷٪ دارو را در ۴۰ دقیقه آزاد می‌کند و دارای خصوصیات فارماسیوتیکسی مطلوبی می‌باشد و این فیلم می‌تواند زیست دست یابی دارو را از راه مهار گذر اول کبدی افزایش دهد.

تشکر و قدردانی

هزینه‌های این طرح تحقیقاتی، درقالب پایان نامه دکترای داروسازی، توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تامین شده است.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1.Smart JD. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. Advanced drug delivery reviews. 2005;57(11):1556-68.
2.Rahamatullah Shaikh TRRS, Garland MJ, Woolfson AD, Donnelly RF. Mucoadhesive drug delivery systems. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. 2011;3(1):89.
3.Harding S. Mucoadhesive interactions. Biochemical Society Transactions. 2003;31(5):1036-41.

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2015.5.1.2.7]

4.Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. Advanced drug delivery reviews. 2005;57(11):1666-91.
5.Ali J, Khar R, Ahuja A. Formulation and characterisation of a buccoadhesive erodible tablet for the treatment of oral lesions. Die Pharmazie. 1998;53(5):329-34.
6.Shin S-C, Bum J-P, Choi J-S. Enhanced bioavailability by buccal administration of triamcinolone acetonide from the bioadhesive gels in rabbits. International journal of pharmaceutics. 2000;209(1):37-43.
7.Bremecker KD, Strempel H, Klein G. Novel concept for a mucosal adhesive ointment. Journal of pharmaceutical sciences. 1984;73(4):548-52.
8.Kohda Y, Kobayashi H, Baba Y, Yuasa H, Ozeki T, Kanaya Y, et al. Controlled release of lidocaine hydrochloride from buccal mucosa-adhesive films with solid dispersion. International journal of pharmaceutics. 1997;158(2):147-55.
9.Nafee NA, Ismail FA, Boraie NA, Mortada LM. Mucoadhesive buccal patches of miconazole nitrate: in vitro/in vivo performance and effect of ageing. International journal of pharmaceutics. 2003;264(1):1-14.
10.Semalty A, Semalty M, Nautiyal U. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films of enalapril maleate. Indian journal of pharmaceutical sciences. 2010;72(5):571.
11.Rasool BKA, Khan SA. In vitro evaluation of miconazole mucoadhesive buccal film. Int J Appl Pharm. 2010;2(4):23-6.
12.Koland M, Charyulu R, Prabhu P. Mucoadhesive films of losartan potassium for buccal delivery: design and characterization. Indian J Pharm Educ Res. 2010;44:315-23.
13.Alagusundaram M, Chengaiah B, Ramkanth S, Parameswari SA, Chetty CM, Dhachinamoorthi D. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films of ranitidine. Int J Pharm Tech Res. 2009;1(3):557-63.
14.Beard Jr EL. The American Society of Health System Pharmacists. JONA'S healthcare law, ethics and regulation. 2001;3(3):78-9.
15.Kumar P, Chhabra G, Pathak K. Development and Statistical Optimization of Buccoadhesive Films of Amiloride Hydrochloride: In-vitro and Ex-vivo Evaluation. Ind J Pharm Edu Res. 2012;46(2):145-54.
16.Malke S, Shidhaye S, Desai J, Kadam V. Oral films-patient compliant dosage form for pediatrics. The internet Journal of Pediatrics and Neonatology. 2010;11(2): .
17.Siddiqui MN, Garg G, Sharma PK. A Short Review on-A Novel Approach in Oral Fast Dissolving Drug Delivery System and Their Patents. Advances in Biological Research. 2011;5(6):291-303.
18.Patel RS, Poddar S. Development and characterization of mucoadhesive buccal patches of salbutamol sulphate. Current drug delivery. 2009;6(1):140-4.
19.Arya A, Chandra A, Sharma V, Pathak K. Fast dissolving oral films: an innovative drug delivery system and dosage form. International Journal of Chem Tech Research. 2010;2(1):576-83.
20.Goudanavar P, Bagali R, Patil S, Chandashkhara S. Formulation and in-vitro evaluation of mucoadhesive buccal films of Glibenclamide. Der pharmacia lettre. 2010;2(1):382-7.
21.Tiwari SB, Rajabi-Siahboomi AR. Modulation of drug release from hydrophilic matrices. 2008.
22.Peppas NA, Huang Y. Nanoscale technology of mucoadhesive interactions. Advanced drug delivery reviews. 2004;56(11):1675-87.
23.Semalty M, Semalty A, Kumar G. Formulation and characterization of mucoadhesive buccal films of glipizide. Indian journal of pharmaceutical sciences. 2008;70(1):43.
24.Young M, Murray M, Cordiner P. Stone consolidants and chemical treatments in Scotland. Report to historic Scotland. 1999:298.
25.El-Leithy ES. Preparation and evaluation of ciprofloxacin/chitosan implants as a controlled biodegradable drug delivery system. bulletin of pharmaceutical sciences. 2009;32:1-21.
26.Catellani Ph VC, Plazzi P, Colombo P. Compressed matrices, formulation and drug release kinetics. Acta Pharm Tech. 1988; 34(1): 38-45.
27.Azam KR, Razzak MSMI, Khan F, Islam MS, Rony MR, Reza MS. Impact of Granulation and Effect of Polymers on Theophylline Release from Matrix Tablets. Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences. 2008;7(2):133-9.

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2015.5.1.2.7]

Original Article

Preparation of Diphenhydramine Hydrochloride Mucoadhesive Oral Film and the Evaluation of its Pharmaceutics Characteristics

Bahri Najafi R*, Monzavi D

Pharmaceutics Department, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of medical Sciences, Iran.

Received: 17 Aug 2014 Accepted: 08 Jan 2015

Abstract

Background & Objective: In recent years, mucoadhesive drug delivery systems has shown interested for prolonging the residence time of the dosage form and for providing a controlled rate of drug release. Mucoadhesive buccal films can enhance drug bioavailability by absorption through buccal mucosa and bypassing the first pass metabolism for improved therapeutic effect. In addition, buccal films have advantages such as providing a convenient accessibility, painless method of drug delivery, and improved patient compliance. Buccal tablets allow drinking, eating, and speaking without any major discomfort.

Materials & Methods: Buccal films of diphenhydramine were prepared by solvent casting technique using Hydroxyl Propyl Methyl Cellulose (HPMC) 6000cps, Sodium Carboxymethyl Cellulose (NaCMC), and Poly Vinyl Alcohol (PVA). Prepared films were evaluated for weight, thickness, swelling index, drug content uniformity, tensile strength, and in vitro release studies.

Results: The thickness of the films were between 0.13 and 0.25 mm. Their weight were in range of 0.98 and 1.26. F1 (containing 875mg HPMC and 125mg PVA), F5 (made of HPMC 50 mg and PVA 950mg), and F6 (containing 800mg PVA) showed success in the primary tests. No bubble or shrinkage was observed in them. F1, F5, and F6 released 97.8%, 96.7%, and 97.6% of the drug, respectively during five hours, two hours, and 40 minutes.

Conclusion: F6, which contained 800mg PVA, released 97.6% of the drug in 40 minutes. This film has proper pharmaceutic characteristics to be used.

Keywords: **Diphenhydramine, Mucoadhesive, Oral Films**

***Corresponding author: Rahim Bahri Najafi,** Pharmaceutics Department, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of medical Sciences, Iran
Tel: +983117922582
Email: bahrir@pharm.mui.ac.ir

Journal of Fasa University of Medical Sciences/ Spring 2015/ Vol.5/ No.1/ P. 14-22

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.22285105.2015.5.1.2.7]