

طراحی فیلم مخاط چسب ایوپروفن به منظور تسکین درد و التهاب دهانی

دکتر رحیم بحری نجفی^۱، دکتر امین یاری^{۱*}، ناصر توکلی^۱، مهتاب کشوری^۲

^۱گروه داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران؛ ^۲مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان،

اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۲/۱/۲۲ اصلاح نهایی: ۹۲/۶/۳۱ تاریخ پذیرش: ۹۲/۷/۱

چکیده:

زمینه و هدف: اشکال مخاط چسب، از سیستم های دارورسانی جدید هستند که بصورت قرص و فیلم موجودند. فیلم مخاط چسب دهانی زمان توقف دارو را طولانی می کند و یک شیب بالای غلظتی برای نفوذ ارائه می دهد که منجر به بهبود جذب دارو می شود. هدف از این مطالعه تهیه سیستم تحویل منطقه ای داروی ایوپروفن به منظور تسکین درد و التهاب خفیف تا متوسط دهانی از طریق تهیه ی فرمولاسیون مخاط چسب دهان بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی فیلم های مخاط چسب ایوپروفن با روش Casting و با بکارگیری ترکیبات مختلفی از پودر یودراژیت (EUDRAGIT RL100) و سدیم کربوکسیل متیل سلولوز (NaCMC) به عنوان پلیمر و گلیسرین و پروپیلن گلیکول به عنوان پلاستی سایزر تهیه و از نظر ویژگی های ظاهری و فارماسیوتیکی مانند ظاهر، وزن، ضخامت، قدرت چسبندگی، زمان آزادسازی، زمان از هم پاشیدگی و قدرت بارگیری دارو در فیلم بررسی شدند. داده ها با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس و تست تعقیبی توکی در نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته ها: سرعت آزاد سازی دارو در فرمولاسیون های مختلف مورد بررسی تفاوت زیادی نشان نداد. استفاده از یودراژیت به میزان بیشتر از ۱۰۰۰ میلی گرم موجب افزایش ویسکوزیته سیستم و کاهش خلل و فرج و ظاهر مناسب فیلم شد اما فیلم های ساخته شده با یودراژیت و NaCMC از نظر ویژگی های ظاهری و فارماسیوتیکی قابل قبول تر بودند.

نتیجه گیری: بهترین فرمولاسیون با چسبندگی مناسب و سرعت آزادسازی مورد نظر شامل ۳۵ میلی گرم ایوپروفن، ۲۰۰ میلی گرم NaCMC و ۱۵۰۰ میلی گرم یودراژیت بود که به دلیل ویسکوزیته بالا، قدرت چسبندگی مناسب، نوسانات کم در آزادسازی دارو (در طول ۴ ساعت) به عنوان فرمولاسیون برتر انتخاب شد؛ لذا به نظر می رسد این شکل دارویی بتواند مورد توجه و استفاده ی بسیاری از بیماران قرار گیرد.

واژه های کلیدی: ایوپروفن، فیلم مخاط چسب، درد، التهاب.

مقدمه:

شده و همچنین با جلوگیری از تخریب آنزیمی دارو در دستگاه گوارش و دسترسی مستقیم به گردش خون موجب بالا رفتن فراهم زیستی دارو شود و اثر درمانی افزایش یابد (۱). علاوه بر این مطالعات نشان داده اند که تجویز دهانی و زیر زبانی داروهای محلول به دلیل شرایط عروق رتیکولار که در زیر مخاط دهان قرار دارند سریعاً جذب می شوند. مخاط دهان دارای شبکه ی خونی وسیع می باشد که به نسبت بسیار قابل نفوذ است.

یکی از اهداف سیستم های دارورسانی جدید افزایش ایمنی و کفایت مولکول دارو با فرمولاسیون مناسب می باشد که منجر به همکاری بهتر بیمار در مصرف داروی تجویزی می شود. یکی از روش های جدید دارورسانی تهیه ی فیلم مخاط چسب دهانی است که می تواند با چسبیدن به مخاط دهان و جذب در این ناحیه موجب جلوگیری از اثر تخریب آنزیمی دارو در دستگاه گوارش و دسترسی عبور اول کبدی دارو

روش بررسی:

در این مطالعه تجربی که قابلیت کاربردی و صنعتی شدن را دارد مواد استفاده شده شامل ایوپروفن (شرکت Merck، آلمان)، پودر HPMC6cps (شرکت Dow آمریکا)، پودر NaCMC (شرکت Merck، آلمان)، گلیسرین (شرکت Merck، آلمان)، پروپیلن گلیکول (حلال)، پودر یودراژیت (EUDRAGIT RL100) (المان، Evonik Industries)، استون و اتانول 96° با درجه داروسازی بودند.

فیلم‌های مخاط چسب ایوپروفن با روش Casting و در پلیت‌های شیشه‌ای با استفاده از پلیمرهای یودراژیت RL100، NaCMC و HPMC تهیه شدند (۷). پلیمر یودراژیت RL100 حلالیت مناسبی در اتانول دارد و پلیمرهای NaCMC و HPMC در آب بخوبی حل می‌شوند؛ این پلیمرها همانطور که ذکر شد به عنوان پلیمر مخاط چسب در فرمولاسیون گنجانده شده‌اند. برای تهیه فیلم، ابتدا در نیمی از اتانول (۱۰ سی سی) به میزان ۱ به ۴ استون ریخته شد و پلیمر یودراژیت RL100 با استفاده از هم زن مغناطیسی در دمای پایین در حلال حل شد تا موسیلاژ تشکیل شود. سپس ایوپروفن، رنگ و دیگر اجزا از جمله سوربیتول (۱ میلی لیتر) به عنوان شیرین کننده در بقیه اتانول حل و به موسیلاژ ساخته شده اضافه شد. پس از اختلاط کامل اجزا بر روی هم زن مغناطیسی، مخلوط حاصل که شفاف بود به درون پلیت منتقل شده و به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق نگهداری شد تا فیلم نهایی جابجایی نداشته باشد. بعد از این زمان فیلمی بدون حباب تشکیل شد که با قرار گرفتن در دسیکاتور در دمای 40° درجه و به مدت ۴۸ ساعت خشک شد. پس از خشک شدن فیلم لایه ای از پلیمر NaCMC یا HPMC بر روی سطح فیلم کشیده شد. در انتها فیلم‌های تهیه شده به کمک قالب در ابعاد مورد نظر $3/2 \times 1/9$ سانتی متر برش داده شدند که هر یک از این قطعات دارای ۳۵ میلی گرم دارو بود (جدول شماره ۱).

قابلیت نفوذ مخاط دهان چهار تا چهار هزار برابر بیشتر از پوست است (۲). از مزایای فیلم‌های مخاط چسب دهانی این است که در محیط ماندگار تر قرار دارند و این امر موجب افزایش اثر بخشی درمان می‌شود (۳). تاکنون داروهای فراوانی به صورت فیلم دهانی ساخته و عرضه شده‌اند که می‌توان به اندانسترون، فولیک اسید، زولمی تریپتان، دکسترومتورفان و لوراتادین اشاره نمود. چند دسته از داروها در تهیه به صورت فیلم از جمله آنتی اولسرها (مانند امپرازول)، ضد آسم (مانند سالبوتامول سولفات)، ضداحتقان، آنتی هیستامین، ضد دردهای غیر استروئیدی (مانند پاراستامول و ملوکسیکام) و قرص مخاط چسب نیکوتین برای ترک سیگار (۵،۴) مناسب می‌باشند. یک ترکیب معمول از این شکل دارویی دارای ۱ تا ۲۵ درصد دارو، ۴۰ تا ۵۰ درصد پلیمر، حداکثر ۲۰ درصد پلاستی سایزر، رنگ (انواع رنگ‌ها شامل EU، D&C، و رنگ‌های مصنوعی) و مواد معطر و غیره می‌باشد. پلاستی سایزر یکی از فاکتورهای مهم در این شکل دارویی است که خصوصیات مکانیکی فیلم به آن مربوط می‌شود. از پلاستی سایزرهای مورد استفاده ی معمول می‌توان به گلیسرین، دی بوتیل فتالات و پلی اتیلن گلیکولات اشاره کرد (۴).

یک مشکل خاص بسیاری از سیستم‌های دارو، به منظور درمان بیماری‌های حفره دهان، زمان توقف کوتاه دارو در محل مورد استفاده آن می‌باشد. این مشکل ممکن است با استفاده از پلیمرهای زیستی مانند پلیمرهای چسبنده، بکار رفته در فیلم‌های مخاط چسب برطرف شود (۶). هدف از این مطالعه آماده سازی فیلم مخاط چسب پلیمری حاوی داروی ضد التهاب غیر استروئیدی ایوپروفن برای مصرف موضعی در حفره دهان با داشتن ویژگی‌های مناسب از نظر ویژگی‌های ظاهری و فارماسیوتیکی مانند ظاهر، وزن، ضخامت، قدرت چسبندگی، زمان آزادسازی، زمان از هم پاشیدگی و قدرت بارگیری دارو در فیلم می‌باشد.

مخاط فشار داده شد و به مدت یک دقیقه در تماس با آن باقی ماند. سپس آب با سرعتی معادل ۳ میلی لیتر در دقیقه و به صورت قطره‌ای به ظرف جمع کننده وارد شد. پس از آنکه فیلم از سطح مخاط جدا گردید، بلافاصله افزودن آب متوقف شده و قدرت چسبندگی محاسبه گردید (۱۱). این آزمایش برای هر فیلم سه بار انجام شد.

برای تعیین مقدار داروی موجود، ابتدا یک قطعه از فیلم در ۱۰ میلی لیتر بافر فسفات با pH برابر با ۶/۸ حل شد، این کار در حدود ۲ دقیقه زمان برد. سپس محلول حاصل به یک بالن ژوژه با حجم ۱۰۰ میلی لیتر منتقل شده و با بافر فسفات به حجم ۱۰۰ میلی لیتر رسانده شد (۷). در ادامه میزان جذب نمونه‌ها به کمک دستگاه اسپکتروفتومتر (UV-1650 PC, Shimadzu، ساخت ژاپن) در طول موج ۲۲۴ نانومتر خوانده شده و با استفاده از نمودار استاندارد ($R^2=0.9994$) تعیین مقدار انجام گرفت.

معادله Korsmeyer-Peppas برای بررسی کینتیک و مکانیسم آزادسازی دارو از اشکال دارویی پلیمری مورد استفاده قرار می‌گیرد. فرمول این معادله به شرح ذیل است:

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

M_t : مقدار داروی آزاد شده تا زمان t

Km : ثابت رهش دارو که نشان دهنده ی ویژگی های ساختاری سیستم می باشد،
 n : نمای انتشار که بیان کننده ی مکانیسم آزاد سازی دارو می باشد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: نمای انتشار برای تعیین مکانیسم های آزادسازی

توان آزاد سازی دارو (n)	مکانیسم آزاد سازی دارو
۰/۵	Fickian diffusion
$1 < n < 0/5$	Non-Fickian transport
۱	Case II transport
$1n >$	Super case II transport

ضخامت و یکنواختی فیلم با یکنواختی مقدار داروی موجود در قسمت های مختلف آن، ارتباط مستقیم دارد. لذا قبل از قرار دادن پلیت در آون برای خشک شدن، کف آون با صفحه ای شیشه ای تراز شد به طوری که به هیچ سمتی شیب نداشته باشد تا ضخامت فیلم یکسان شود. ضخامت فیلم‌ها به کمک یک میکرومتر دیجیتال (مدل GB/T14899-94، ساخت چین) با حساسیت ۰/۰۱ میکرومتر حداقل در پنج نقطه ی مختلف فیلم (یک نقطه در مرکز و یک نقطه در هر طرف) اندازه گیری شد تا از یکنواختی آن اطمینان حاصل شود. علاوه بر یکنواختی ضخامت، فیلم‌ها از نظر ظاهری (وجود حباب، شکاف، چروک شدگی و انعطاف پذیری) بصورت چشمی بررسی شدند (۸).

زمان از هم پاشیدن فیلم (Disintegration time) به لحظه ای گفته می‌شود که فیلم شروع به ترک خوردن، شکسته شدن یا از هم پاشیدن می‌کند. تعیین این پارامتر بصورت چشمی و به کمک یک تایمر انجام شد. به این صورت که فیلم بریده شده در یک پتری دیش حاوی ۲۵ میلی لیتر بافر فسفات با $\text{pH}=6/8$ قرار گرفته و بر روی یک دستگاه بن ماری گردان (KBLee2020 Daiki orbital water bath) با سرعت چرخش ۵۰ rpm با دمای ۳۷ درجه سانتیگراد تکان داده شد. سپس زمانی که فیلم شروع به ترک خوردن یا شکسته شدن نمود، به عنوان زمان از هم پاشیدن ثبت گردید (۹).

روش‌های *in vitro* متعددی برای اندازه گیری قدرت چسبندگی فیلم‌ها وجود دارند که اغلب بر پایه اندازه گیری نیروی مورد نیاز برای جدا کردن فیلم از یک سطح صاف، استوارند (۱۰). بدین منظور جهت محاسبه ی حداقل نیروی چسبندگی ایجاد شده بین فیلم و مخاط، ابتدا قطعه‌ای از مخاط گونه‌ی گاو (نمونه داخلی) که در $3/2 \times 1/9$ سانتی متر برش داده شده بود روی سطح شیشه‌ی پایه چسبانده شد. پس از آنکه مخاط مربوطه با آب مقطر هیدراته شد، فیلم مورد نظر که به صفحه‌ی شیشه‌ای کوچک متصل شده بود، روی سطح

استفاده قرار گرفت و آزمون آماری ANOVA در مواردی که بیش از دو گروه مورد مقایسه بودند به کار گرفته شد و سطح معنی دار بودن اختلاف داده ها $P < 0/05$ تعیین شد.

یافته ها:

در این مطالعه ده فرمولاسیون مختلف برای فیلم های مخاط چسب ایوپروفن با روش casting و در پلیت های شیشه ای با استفاده از پلیمرهای مختلف و از پودر یودراژیت (EUDRAGIT RL100)، سدیم کربوکسیل متیل سلولوز (NaCMC) و HPMC تهیه شد (جدول شماره ۲).

نتایج خصوصیات فیزیکی فرمولاسیون ها مانند ظاهر، وزن، ضخامت، زمان از هم پاشیدن و قدرت چسبندگی

آزاد سازی دارو در محیط بافر فسفات با pH برابر ۶/۸ در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد بررسی گردید. فیلم در قطعات بریده شده ی $3/2 \times 1/9$ سانتی متری روی فیلترهای ۰/۴۵ میکرون در دستگاه سل فرانز با سرعت ۱۰۰ دور در دقیقه قرار گرفت. در فواصل زمانی معین ۱۰، ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۱۲۰، ۱۸۰ و ۲۴۰ دقیقه، نمونه های ۱ میلی لیتری برداشته شده و به همان مقدار بافر جدید هم دما اضافه گردید (۹). جذب نمونه های جمع آوری شده، پس از کسر جذب مربوط به نمونه ی بلانک توسط دستگاه اسپکتروفوتومتری خوانده شد و توسط نمودار استاندارد تعیین مقدار صورت گرفت. در این مطالعه مقادیر به صورت $Mean \pm SD$ ارایه شده اند. برای رسم نمودارها از برنامه ی Excel استفاده شد. نرم افزار SPSS به منظور آنالیزهای آماری مورد

جدول شماره ۲: فرمولاسیون های فیلم مخاط چسب ایوپروفن تهیه شده با استفاده از پلیمرها و پلاستی سایزهای مختلف

کد فرمولاسیون	اجزا ایوپروفن (میلی گرم)	EUDRAGIT RL100 (میلی گرم)	HPMC 6cps (میلی لیتر)	NaCMC (میلی لیتر)	سوربیتول (میلی لیتر)	پروپن گلیکول (میلی لیتر)	گلیسرین (میلی لیتر)
EH1	۲۱۰	۵۰۰	۲۰۰	-	۱	۰/۲	۰/۲
EH2	۲۱۰	۷۵۰	۲۰۰	-	۱	۰/۲	۰/۲
EH3	۲۱۰	۱۰۰۰	۲۰۰	-	۱	۰/۲	۰/۲
EH4	۲۱۰	۱۲۵۰	۲۰۰	-	۱	۰/۲	۰/۲
EH5	۲۱۰	۱۵۰۰	۲۰۰	-	۱	۰/۲	۰/۲
EH6	۲۱۰	۱۷۵۰	۲۰۰	-	۱	۰/۲	۰/۲
EH7	۲۱۰	۲۰۰۰	۲۰۰	-	۱	۰/۲	۰/۲
EN1	۲۱۰	۱۵۰۰	-	۲۰۰	۱	۰/۲	۰/۲
EN2	۲۱۰	۱۷۵۰	-	۲۰۰	۱	۰/۲	۰/۲
EN3	۲۱۰	۲۰۰۰	-	۲۰۰	۱	۰/۲	۰/۲

EUDRAGIT: یودراژیت؛ NaCMC: پلیمر سدیم کربوکسیل متیل سلولوز؛ HPMC: پلیمر محلول در آب؛ EH: فرمولاسیون حاوی پلیمر پودر EUDRAGIT و HPMC؛ EN: فرمولاسیون حاوی پلیمر پودر EUDRAGIT و NaCMC

جدول شماره ۳: خصوصیات فیزیکی فرمولاسیون های فیلم مخاط چسب ایوپروفن تهیه شده از پلیمرها و پلاستی سائزهای مختلف

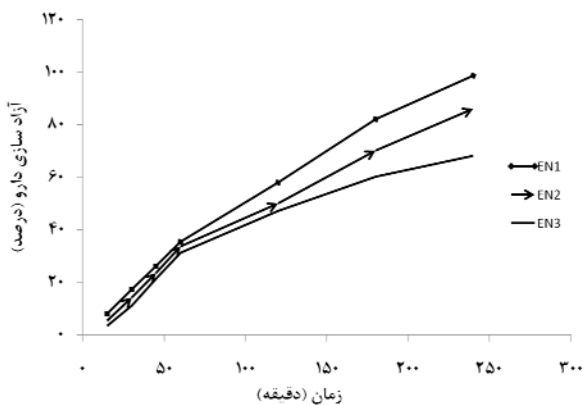
کد فرمولاسیون	ظاهر	وزن (گرم)	ضخامت (میلیمتر)	زمان از هم پاشیدن (دقیقه)	قدرت چسبندگی (نیوتن)
EH1	نامناسب	۱/۱۲	۰/۱۴۶	۷۵	۰/۴۲
EH2	نامناسب	۱/۳۲	۰/۱۹۱	۱۰۰	۰/۴۲
EH3	نامناسب	۱/۵۰	۰/۲۲۶	۱۵۰	۰/۴۲
EH4	مناسب	۱/۸۰	۰/۲۷۷	۲۰۰	۰/۴۲
EH5	مناسب	۲/۱۸	۰/۳۳۰	۲۵۰	۰/۴۲
EH6	مناسب	۲/۴۲	۰/۳۷۴	۳۰۰	۰/۴۲
EH7	مناسب	۲/۶۵	۰/۳۹۱	۳۵۰	۰/۴۲
EN1	مناسب	۲/۲۰	۰/۳۲۰	۲۵۰	۰/۴۵
EN2	مناسب	۲/۴۵	۰/۳۶۵	۳۰۰	۰/۴۵
EN3	مناسب	۲/۶۶	۰/۳۸۱	۳۵۰	۰/۴۵

EH فرمولاسیون حاوی پلیمر پودر EUDRAGIT و HPMC؛ EN: فرمولاسیون حاوی پلیمر پودر EUDRAGIT و NaCMC

جدول شماره ۴: مقایسه پارامترهای کیتیکی مربوط به آزادسازی دارو در فیلم های مناسب

فیلم مخاط چسب	زمان (دقیقه)	مقدار n در نمای انتشار	R2	P value
EH4	۰-۶۰	۰/۲۴۴	۰/۹۳۳	۰/۰۲۱
	۶۰-۲۴۰	۰/۰۵۰	۰/۹۷۱	
EH5	۰-۶۰	۰/۲۱۳	۰/۹۵۱	۰/۰۱۶
	۶۰-۲۴۰	۰/۰۵۳	۰/۹۶۸	
EH6	۰-۶۰	۰/۲۰۲	۰/۹۶۱	۰/۰۳۲
	۶۰-۲۴۰	۰/۰۵۵	۰/۹۶۵	
EH7	۰-۶۰	۰/۱۹۷	۰/۹۵۴	۰/۰۱۹
	۶۰-۲۴۰	۰/۰۵۹	۰/۹۶۴	
EN1	۰-۶۰	۰/۲۱۷	۰/۹۴۲	۰/۰۲۸
	۶۰-۲۴۰	۰/۰۵۲	۰/۹۶۷	
EN2	۰-۶۰	۰/۲۰۳	۰/۹۶۱	۰/۰۳۱
	۶۰-۲۴۰	۰/۰۵۶	۰/۹۶۵	
EN3	۰-۶۰	۰/۱۹۷	۰/۹۵۴	۰/۰۱۳
	۶۰-۲۴۰	۰/۰۶۰	۰/۹۶۴	

EH فرمولاسیون حاوی پلیمر پودر EUDRAGIT و HPMC؛ EN: فرمولاسیون حاوی پلیمر پودر EUDRAGIT و NaCMC؛ مقایسه Pvalue با استفاده از آزمون آنالیز واریانس.



نمودار شماره ۲: پروفایل آزادسازی دارو در محیط *In vitro* برای فرمولاسیون های EN (فرمولاسیون های حاوی پلیمر پودر EUDRAGIT و NaCMC) مناسب

بحث:

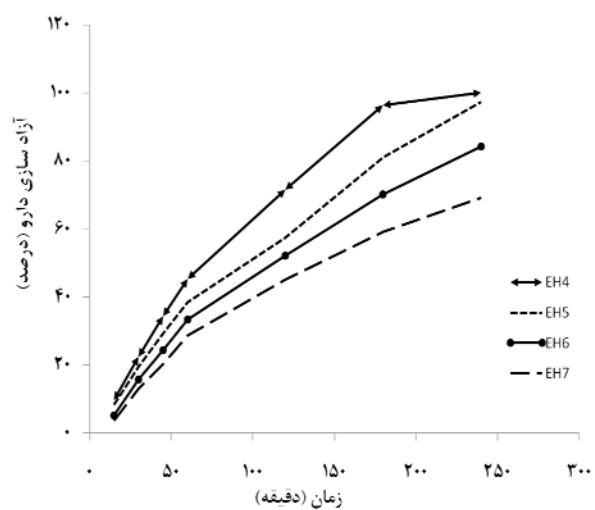
دارو رسانی از طریق مخاط یک مسیر مهم تجویز دارو می باشد که این سیستم دارورسانی کنترل شده می تواند در مخاطهای مختلف از جمله دهان، بینی، چشم، مقعد و واژن استفاده گردد. این سیستم شامل سیستم های مخاط چسب طولانی اثر به شکل قرص، پیچ و فیلم پلیمری به بازار دارویی ارائه شده است (۱۲، ۱۳). از بین اشکال مخاط چسب، فیلم های مخاط چسب دهانی به علت عدم نیاز به مصرف آب، عدم نیاز به جویدن، عدم احساس خفگی توسط بیمار، مزه ی مطبوع، پایداری بالا، مصرف راحت و افزایش زیست دستیابی، سبب افزایش پذیرش و همکاری بیماران شده و در حال تبدیل شدن به یکی از مهمترین اشکال دارویی هستند (۴).

برای تهیه ی ایوپروفرن به صورت فیلم های دهانی مخاط چسب آهسته رهش، تحقیقات متعددی انجام شده است. برای نمونه در یک تحقیق، با چندین پلیمر از جمله یودراژیت RSPO، یودراژیت E100، یودراژیت NE40D و یودراژیت PVP به عنوان پلیمرهای تشکیل دهنده ی فیلم و از پلیمرهای HPMC و Methocel K15M به عنوان پلیمرهای مخاط چسب و همچنین از PG و Triethanolamine به عنوان پلاستی سایزر استفاده شده است (۷). در فیلم دهانی مخاط

بررسی شد. فرمولاسیون های EH1، EH2 و EH3 (فرمولاسیون های حاوی پلیمر پودر EUDRAGIT و HPMC) از نظر ظاهر نامناسب و بقیه فرمولاسیون ها نتایج قابل قبول تری داشتند بدین معنی که فیلم ها از لحاظ ظاهری دارای سطحی یکنواخت، نرم و بدون حباب بوده تا آنالیزهای فارماسیوتیکی روی آن ها انجام شود (جدول شماره ۳).

مکانیسم آزادسازی دارو از اشکال دارویی پلیمری نسبت آن و نتایج بررسی پارامترهای کینتیکی مربوط به آزادسازی دارو از فیلم های مورد بررسی نشان داد که فیلم طراحی شده EN1 (فرمولاسیون های حاوی پلیمر پودر EUDRAGIT و NaCMC) در مدت زمان مناسب به میزان مناسب دارو آزاد می کند (جدول شماره ۴).

حجم کلی هر سل فرانس برابر ۲۸ میلی لیتر است، بنابراین اگر کل داروی موجود در فیلم آزاد شود، غلظتی معادل ۱/۲۵ میلی گرم در هر میلی لیتر ایجاد می شود. آزمایشات روی نمونه ها انجام شد و پس از آنالیز نتایج مشخص شد که از فرمولاسیون EN1 ۹۹ در صد دارو طی مدت ۴ ساعت از فیلم نهایی آزاد می شود (نمودار های شماره ۱ و ۲).



نمودار شماره ۳: پروفایل آزادسازی دارو در محیط *In vitro* برای فرمولاسیون های EH (فرمولاسیون های حاوی پلیمر پودر EUDRAGIT و HPMC) مناسب

در ناحیه ی Upper gum (ناحیه بین لثه و لب بالایی) اختلالی در فعالیت‌های روزمره فرد و خوردن و آشامیدن ایجاد نمی‌کنند (چسبندگی EN1 بالاتر بوده و نسبت به EH5 پایداری بیشتری در محل اتصال دارد)؛ همچنین در صورت تمایل فرد، قابلیت خارج شدن از دهان را دارد و اتصال آن به بافت مخاط آنقدر محکم نیست که موقع جدا شدن به بافت مخاط آسیب بزند.

فرمولاسیون EN1 به دلیل چسبندگی مناسب، نوسانات کم در آزادسازی به عنوان فرمولاسیون برتر انتخاب شد. مقدار پلیمر یودراژیت RL100 در این فیلم ۱/۵ گرم در ۱۵ میلی لیتر حلال است که با افزایش یا کاهش در این میزان پلیمر پایداری و دیگر ویژگی های فیزیکی شیمیایی نامطلوبی پیدا می کند.

نتیجه گیری:

بهترین فرمولاسیون با چسبندگی مناسب و سرعت آزادسازی مورد نظر شامل ۳۵ میلی گرم ایوپروفن و ۲۳ میلی گرم سدیم کربوکسیل متیل سلولوز (NaCMC) و ۲۵۰ میلی گرم پلیمر یودراژیت (EDRAGIT RL100) بود که ایوپروفن را در طول ۴ ساعت آزاد می‌کرد. با توجه به مزایای این شکل دارویی، به نظر می‌رسد این فرمولاسیون بتواند مورد توجه و استفاده ی بسیاری از داروسازان و بیماران قرار گیرد.

تشکر و قدردانی:

هزینه این طرح پژوهشی با حمایت های مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تامین شده است که بدینوسیله از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان قدردانی و تشکر بعمل می آید.

چسب تهیه شده در مطالعه حاضر، زمان آزاد سازی دارو سریع می باشد و در دقایق ابتدایی میزان زیادی از دارو آزاد می شود و این مسئله از کیفیت دارو می‌کاهد. این فیلم از پلیمر یودراژیت RL100 به عنوان پلیمر تشکیل دهنده ی فیلم و پلیمرهای HPMC و سدیم کربوکسیل متیل سلولوز نیز جهت افزایش چسبندگی استفاده شد. با این حال فرمولاسیون های EH1، EH2 و EH3 تهیه شده از پلیمر HPMC به میزان یکسان و یودراژیت به میزان کمتر از ۱۰۰۰ میلی گرم از لحاظ خصوصیات فیزیکی و ظاهری غیر قابل قبول بودند. پلیمر HPMC (از پلیمرهای هیدروفیل محلول در آب) به همراه یودراژیت به میزان بیشتر از ۱۰۰۰ میلی گرم موجب افزایش ویسکوزیته سیستم و کاهش خلل و فرج و ظاهر مناسب فیلم در فرمولاسیون های EH4، EH5، EH6 و EH7 شد.

با افزایش مقدار پلیمر یودراژیت شکل ظاهری مناسب تر و رهش دارو آهسته تر خواهد شد به طوری که فرمولاسیون EN1 در زمان ۴ ساعت دارو را آزاد کرد اما EN2 و EN3 در همین زمان به ترتیب ۸۶ و ۶۸ درصد دارو را آزاد نمودند.

به طوری که از بررسی داده‌های کینتیکی بدست آمد مکانیسم آزادسازی دارو از کلیه فرمولاسیون‌ها در ۶۰ دقیقه اول درجه صفر بوده و در بازه ی زمانی بعدی از مدل درجه یک پیروی نموده است و فرمولاسیون های EN1 و EH5 توانسته اند فرمول نهایی مطلوب باشند. تهیه ی این فرمولاسیون‌ها به راحتی و طی زمان اندکی صورت می‌گیرد و به راحتی خشک می‌شود. فیلم حاصل از آن‌ها ضخامت مناسبی دارد (ضخامت EN1 کمتر و مناسب تر است) و برش زدن و انتقال آن به دهان آسان است. چسبندگی قابل قبولی دارند، با اتصال

منابع:

1. Puratchikody A, Prasanth VV, Mathew ST, Kumar BA. Development and characterization of mucoadhesive patches of salbutamol sulfate for unidirectional buccal drug delivery. Acta Pharma. 2011; 61(2): 157-70.
2. Galey WR, Lonsdale H, Nacht S. The in vitro permeability of skin and buccal mucosa to selected drugs and tritiated water. J Invest Dermatol. 1976 Dec; 67(6): 713-7.

3. Peh KK, Wong CF. Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical, and bioadhesive properties. *J Pharm Pharm Sci.* 1999; 2(2): 53-61.
4. Arya A, Chandra A, Sharma V, Pathak K. Fast dissolving oral films: an innovative drug delivery system and dosage form. *Int J Chem Tech Res.* 2010; 2(1): 576-83.
5. Bahri-Najafi R, Rezaei Z, Shabab L, Peykanpour M. Preparation and pharmaceuticals evaluation of nicotine mucoadhesive tablet for smoking cessation. *Pharm Sci.* 2012; 18(2): 93-102.
6. Jones DS, Woolfson AD, Brown AF. Textural, viscoelastic and mucoadhesive properties of pharmaceutical gels composed of cellulose polymers. *Int J Pharm.* 1997; 151(2): 223-33.
7. Perioli L, Ambrogi V, Angelici F, Ricci M, Giovagnoli S, Capuccella M, et al. Development of mucoadhesive patches for buccal administration of ibuprofen. *J Control Release.* 2004 Sep; 99(1): 73-82.
8. Patel RS, Poddar S. Development and characterization of mucoadhesive buccal patches of salbutamol sulphate. *Curr Drug Deliv.* 2009 Jan; 6(1): 140-4.
9. Goudanavar PS, Bagali RS, Patil SM, Chandashkhara S. Formulation and in-vitro evaluation of mucoadhesive buccal films of Glibenclamide. *Der Pharm Lett.* 2010; 2(1): 382-7.
10. Gavaskar B, Kumar SV, Sharan G, Rao YM. Overview on fast dissolving films. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2010; 2(3): 29-33.
11. Patel Geeta M, Anita P. A novel effervescent bioadhesive vaginal tablet of ketoconazole: formulation and invitro evaluation. *Int J Pharm.* 2008; 2(1): 656-67.
12. Malke S, Shidhaye S, Kadam V. Formulation and evaluation of oxcarbazepine fast dissolve tablets. *Indian J Pharm Sci.* 2007; 69(2): 211.
13. Rasool BKA, Khan S. In vitro evaluation of miconazole mucoadhesive buccal films. *Int J Applied Pharm.* 2010; 2(4): 23-6.

Designing of the ibuprofen mucoadhesive film for relief the oral pain and inflammation

Bahri-Najafi R (PhD)¹, Yari A (PhD)^{1*}, Tavakoli N (MSc)¹, Keshvari M (MSc)²

¹Pharmacology Dept., Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran;

²Physiology Research Centre, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran.

Received: 11/Apr/2013

Revised: 22/Sep/2013

Accepted: 23/ Sep/2013

Background and aim: Mucoadhesive formulations are the novel drug delivery systems that are available in the forms of tablets and films. Films with mucoadhesive properties could prolong the residence time on the mucosa and provide a high concentration gradient for passive drug permeation, leading to the improvement of drug absorption. The aim of this study was to provide a mucoadhesive drug delivery system for local delivery of Ibuprofen for relief oral pain and inflammation through oral route.

Methods: In this experimental study, films were prepared by casting method using various compositions of EUDRAGIT RL100, Sodium carboxy methyl cellulose (NaCMC) as polymer and Glycerin and Propylene glycol as plasticizer. Their pharmaceutical characteristics such as physical features, weight, diameter, the degree of adhesion, the rate of drug release and the strength of loading were evaluated. Statistical analysis was conducted using variance analysis and Tukey test in SPSS software.

Results: There was no difference between the formulations speed release of Ibuprofen. Using more than 1000 mg EUDRAGIT increase the viscosity of the system and reduce the appearance of pores and creation for films, but films made by pharmaceuticals EUDRAGIT and NaCMC were more acceptable in terms of appearance and features.

Conclusion: The best formulation with excellent adherence and proper speed up the release was for 35 mg of ibuprofen and 200 mg NaCMC and 1500 mg EUDRAGIT which was selected due to high viscosity, adhesion strength and proper damping of drug release (4 hours). Therefore it appears that this formulation could be regarded for many patients.

Keywords: Ibuprofen, Inflammation, Mucoadhesive oral film, Pain.

Cite this article as: Bahri-Najafi R, Yari A, Tavakoli N, Keshvari M. Designing of the ibuprofen mucoadhesive film for relief the oral pain and inflammation. J Shahrekord Univ Med Sci. 2014 Feb, March; 15(6): 132-140.

*Corresponding author:

Pharmacology Dept., Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran, Tel: 00989137810322,
E-mail: hami_k0@yahoo.com