

تهیه و بررسی فیلم دهانی سریع حل شونده‌ی جدید از سالبوتامول سولفات جهت درمان آسم

دکتر رحیم بحری نجفی^۱، دکتر سید ابوالفضل مصطفوی^۲، دکتر محمد رضا مدرس^۳،
علیرضا رستمی ده جلالی^۴، دکتر محمد پیکانپور^۵

چکیده

مقدمه: برای درمان بیماران مبتلا به آسم از اشکال مختلف دارویی مانند قرص، کپسول، شربت، آمپول و اسپری استفاده می‌شود. استفاده از قرص و کپسول بیشتر مورد توجه بیماران می‌باشد، ولی برخی از بیماران به علل مختلف برای بلع آن‌ها دچار مشکل می‌شوند و نمی‌توانند از این اشکال دارویی استفاده کنند. فیلم‌های دهانی که نیازی به جویدن و بلع ندارند جهت این بیماران پیشنهاد شده‌اند؛ چرا که به راحتی و بدون مصرف آب می‌توان آن‌ها را مصرف نمود. در این مطالعه تهیه‌ی فیلم‌های دهانی سریع حل شونده از سالبوتامول سولفات و مطالعات مربوط در خصوص آن‌ها انجام شد.

روش‌ها: ساخت فیلم‌های سریع رهش سالبوتامول با استفاده از پلیمرهای سدیم کربوکسی متیل سلولز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و پلی‌وینیل الکل و بهره‌مندی از گلیسرین به عنوان پلاستی‌سایزر و روش Casting method انجام شد. در نهایت فیلم‌ها از نظر ضخامت، یکنواختی، مقدار داروی آزاد شده و زمان از هم پاشیدن بررسی شدند.

یافته‌ها: با توجه به نتایج به دست آمده، فرمولاسیون‌های دارای پلی‌وینیل الکل و سدیم کربوکسی متیل سلولز از لحاظ خصوصیات فیزیکی، یکنواختی، ضخامت، عدم چروک شدگی، انعطاف‌پذیری، زمان از هم پاشیدن و مقدار داروی آزاد شده نسبت به دیگر فرمول‌های تهیه شده به طور معنی‌داری مناسب‌تر بودند. با استفاده از نرم‌افزار Design-Expert فرمولاسیون بهینه با درجه‌ی مطلوبیت ۰/۸۸۴ تعیین شد. این فیلم ظرف مدت ۶۰ ثانیه شروع به از هم پاشیدن نمود و داروی خود را بر اساس مدل غیر فیک (Anomalous) آزاد کرد.

نتیجه‌گیری: با توجه به آزادسازی سریع دارو و راحتی استفاده از آن، می‌توان فیلم سریع حل شونده‌ی سالبوتامول سولفات را جهت افراد سالخورده، اطفال و کسانی که مشکل بلع دارو دارند، پیشنهاد نمود.

واژگان کلیدی: سالبوتامول سولفات، فیلم سریع حل شونده، آسم، پلی‌وینیل الکل، سدیم کربوکسی متیل سلولز

مقدمه

۲۰۲۰ به ۴۰۰ میلیون نفر افزایش یابد (۲). در ایران میزان شیوع این بیماری، در جمعیت کودکان و نوجوانان ۱۰ تا ۱۵ درصد است (۳). سالبوتامول یک آگونیست گیرنده‌ی بتا ۲ است که به طور عمده به عنوان عامل گشاد کننده‌ی راه‌های هوایی برای رفع

آسم یک بیماری مزمن همراه با التهاب مجاری تنفسی و ریه‌ها است که به صورت حملات تنگی نفس بروز پیدا می‌کند (۱). ۳۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به آسم هستند و پیش‌بینی می‌شود این تعداد تا سال

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای به شماره‌ی ۳۸۹۱۴۴۲ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ استاد، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۳ استادیار، گروه اطفال، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۴ دانشجوی داروسازی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۵ داروساز، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: bahrir@pharm.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤو: دکتر رحیم بحری نجفی

حملات حاد آسم در اشکال قرص، اسپری و شربت استفاده می‌شود (۴).

فیلم‌های دارویی از جمله اشکال دارویی جامد هستند که وقتی در دهان قرار داده می‌شوند، بدون نوشیدن آب و جویدن در حدود یک دقیقه از هم پاشیده می‌شوند یا حل می‌شوند و داروی موجود در خود را آزاد می‌کنند. این شکل دارویی احساس خوشایندی برای بیمار ایجاد می‌کند؛ چرا که کل فیلم در دهان حل می‌شود و باقیمانده‌ای ندارد. همچنین این داروها اگر به صورت مخاط چسب یا آهسته رهش ساخته شوند بر روی مخاط مختلف مانند دهان و واژن در اندازه‌های مختلف استفاده می‌شوند (۵). برای ساخت فیلم‌های سریع حل شونده از پلیمرهای مختلفی مانند سدیم کربوکسی متیل سلولز (NaCMC) یا پروپیل متیل سلولز (Sodium carboxymethylcellulose Hydroxypropyl methylcellulose)، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) و پلی‌وینیل الکل (Polyvinyl alcohol) یا PVA استفاده می‌شود. از جمله ویژگی‌های این پلیمرها می‌توان به غیر سمی و غیر محرک بودن، زیست تخریب بودن، به راحتی از هم پاشیدن، مقرون به صرفه بودن، رهاسازی سریع دارو از فیلم و داشتن عمر قفسه‌ای مناسب اشاره کرد (۶-۷).

بسیاری از بیماران سالخورده و اطفال از مصرف قرص و کپسول به خاطر ترس از خفه شدن پرهیز می‌کنند. به همین دلیل نسل جدیدی از اشکال دارویی دهانی شامل قرص‌ها و فیلم‌های دهانی پا به عرصه‌ی ظهور گذاشتند که نیازی به جویدن و بلع ندارند و بیماران به راحتی و بدون مصرف آب می‌توانند آن‌ها را مصرف کنند (۸). همچنین داروهایی که به علت وجود اسید معده، آنزیم‌های گوارشی و گذر اول

کبدی قادر به تجویز از طریق خوراکی نیستند، ممکن است از طریق این اشکال دارویی جدید ساخته و مصرف شوند (۸، ۵). تاکنون داروهای فراوانی به صورت فیلم سریع حل شونده‌ی دهانی ساخته و عرضه شده‌اند که می‌توان به اندانسترون، فولیک اسید، زولمی تریپتان، دکسترومتورفان و لوراتادین اشاره نمود (۵). روش‌های متنوعی برای تهیه‌ی فیلم‌ها وجود دارد که می‌توان به Solvent casting، Hot melt Extrusion، Semisolid casting و Rolling spray Solid dispersion extrusion اشاره نمود (۸).

بر روی فیلم‌های تهیه شده آزمایشات متعددی انجام می‌گیرد تا خصوصیاتمانند ویژگی‌های فیزیکی، ضخامت، یکنواختی سطح، زمان از هم پاشیدن و تعیین مقدار دارو و روند آزادسازی دارو مشخص شود.

هدف از این تحقیق، ساخت فیلم‌های سریع رهش از سالبوتامول سولفات بود تا سختی‌های ناشی از مصرف دیگر اشکال دارویی مثل قرص و اسپری برای بیمار کاهش و همکاری وی در مصرف دارو افزایش یابد.

روش‌ها

ابتدا پودر سالبوتامول سولفات ساخت شرکت Neuland هندوستان، از شرکت داروپخش خریداری شد. پودر HPMC ساخت شرکت Dow آمریکا، پودر NaCMC، پودر PVA 40000cps و گلیسرین ساخت شرکت MERCK آلمان از بازار داخل تهیه شدند.

جهت ساخت فیلم‌های سریع رهش سالبوتامول به روش Casting method از پلیمرهای NaCMC، PVA و HPMC استفاده شد. این پلیمرها دارای

برای تعیین نوع و میزان بهینه‌ی پلیمرها از نرم‌افزار Design-Expert نسخه‌ی ۷/۱/۵ (Stat ease, Inc, USA) استفاده شد. جدول ۱ بیان‌کننده‌ی درصد هر یک از پلیمرها در کل میزان پلیمرهای به کار رفته در ۲۴ فرمولاسیون طراحی شده توسط نرم‌افزار برای تعیین نوع و نسبت پلیمرهای مناسب است. فرمولاسیون‌های حاوی NaCMC و PVA با عنوان PN، فرمولاسیون‌های حاوی HPMC و PVA با عنوان PH و فرمولاسیون‌های حاوی NaCMC و HPMC با عنوان NH نامگذاری شده‌اند.

تعیین ضخامت و یکنواختی فیلم‌ها

ضخامت و یکنواختی فیلم با یکنواختی مقدار داروی موجود در قسمت‌های مختلف آن، ارتباط مستقیم دارد. بنابراین قبل از قرار دادن پلیت در آون برای خشک شدن، کف آون با یک صفحه‌ی شیشه‌ای تراز شد؛ به طوری که به هیچ سمتی شیب نداشته باشد تا ضخامت فیلم یکسان شود.

حلالیت مناسب در آب (که حلال سالبوتامول سولفات هم می‌باشد) هستند، در زمان کوتاهی از هم می‌پاشند و احساس خوشایندی در دهان ایجاد می‌کنند (۶-۷). ابتدا پلاستی سایزر گلیسرین در نیمی از آب فرمول (۱۰ میلی‌لیتر) حل شد. سپس با استفاده از همزن مغناطیسی و حرارت ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، پلیمرها به آن افزوده شدند و تا تشکیل موسیلاژ به هم زده شدند. سپس حرارت قطع شد و سالبوتامول و رنگ خوراکی در بقیه‌ی آب فرمول حل و به مخلوط اولیه اضافه گردید و هم زده شد. محلول تهیه شده تا خروج حباب‌ها در دمای محیط نگهداری شد. مدت نگهداری گاه تا یک شبانه روز طول می‌کشد. محلول نهایی تهیه شده به پلیت دایره‌ای شکل با مساحت ۴۰/۶۹ سانتی‌متر مربع منتقل شد و به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۴۰ درجه‌ی سانتی‌گراد در آون (Owen) فن‌دار خشک شد. در انتها فیلم‌های تهیه شده به کمک قالب در ابعاد ۳ × ۲ برش داده شدند (۵، ۸-۹).

جدول ۱. درصد استفاده شده از هر پلیمر از مجموع پلیمرهای به کار رفته در هر فرمولاسیون

کد	HPMC درصد	PVA درصد	کد	NaCMC درصد	PVA درصد	کد	HPMC درصد	NaCMC درصد
PH-1	---	۱۰۰	PN-1	---	۱۰۰	NH-1	---	۱۰۰
PH-2	---	۱۰۰	PN-2	---	۱۰۰	NH-2	---	۱۰۰
PH-3	۲۵	۷۵	PN-3	۲۵	۷۵	NH-3	۲۵	۷۵
PH-4	۵۰	۵۰	PN-4	۵۰	۵۰	NH-4	۵۰	۵۰
PH-5	۵۰	۵۰	PN-5	۵۰	۵۰	NH-5	۵۰	۵۰
PH-6	۷۵	۲۵	PN-6	۷۵	۲۵	NH-6	۷۵	۲۵
PH-7	۱۰۰	---	PN-7	۱۰۰	---	NH-7	۱۰۰	---
PH-8	۱۰۰	---	PN-8	۱۰۰	---	NH-8	۱۰۰	---

NaCMC: Sodium carboxymethylcellulose
PH: فرمولاسیون‌های حاوی HPMC و PVA

HPMC: Hydroxypropyl methylcellulose

PVA: Polyvinyl alcohol

PN: فرمولاسیون‌های حاوی NaCMC و PVA

NH: فرمولاسیون‌های حاوی NaCMC و HPMC

ضخامت فیلم‌ها به کمک یک میکرومتر دیجیتالی (مدل GB/T14899-94، ساخت چین) با حساسیت ۰/۰۱ میکرومتر حداقل در پنج نقطه‌ی مختلف فیلم (یک نقطه در مرکز و یک نقطه در هر طرف) اندازه‌گیری شد تا از یکنواختی آن اطمینان حاصل شود. فیلم‌هایی از نظر ضخامت یکنواخت بودند که اختلاف ضخامت در نقاط اندازه‌گیری شده‌ی آن‌ها کمتر از ۵ درصد بود. علاوه بر یکنواختی ضخامت، فیلم‌ها از نظر ظاهری (وجود حباب، شکاف، ترک، چروک شدگی و انعطاف پذیری) به صورت چشمی بررسی شدند (۸-۱۰).

تعیین زمان از هم پاشیدن فیلم‌ها در محیط *In vitro*

زمان از هم پاشیدن فیلم یا Disintegration time به لحظه‌ای گفته می‌شود که فیلم شروع به ترک خوردن، شکسته شدن یا از هم پاشیدن می‌کند. تعیین این شاخص به صورت چشمی و به کمک یک زمان‌سنج (Timer) انجام شد. به این صورت که فیلم بریده شده در یک پتری دیش حاوی ۲۵ میلی‌لیتر آب مقطر قرار گرفت و بر روی یک دستگاه بن ماری گردان (KB Lee 2020 Daiki orbital water bath) با سرعت چرخش ۵۰ دور در دقیقه با دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد تکان داده شد. سپس زمانی که فیلم شروع به ترک خوردن یا شکسته شدن نمود، به عنوان زمان از هم پاشیدن ثبت گردید (۱۱).

تعیین مقدار داروی موجود در فیلم‌ها

قرص سالبوتامول دارای ۲ میلی‌گرم دارو و شربت آن نیز دارای ۲ میلی‌گرم دارو در هر ۵ میلی‌لیتر می‌باشد. بنابراین فیلم‌ها به گونه‌ای طراحی شدند که هر قطعه ۲ × ۳ سانتی‌متری از آن‌ها دارای ۲ میلی‌گرم دارو بود. به این ترتیب در مطالعات بعدی مقایسه‌ی اشکال

دارویی مختلف با یکدیگر آسان‌تر خواهد بود. برای تعیین مقدار داروی موجود، ابتدا یک قطعه از فیلم در ۱۰ میلی‌لیتر بافر فسفات با pH = ۶/۸ حل شد. زمان حل شدن کمتر از ۲ دقیقه بود. سپس محلول حاصل به یک بالن ژوژه با حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر منتقل گردید و با بافر فسفات به حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر رسانده شد. در ادامه میزان جذب نمونه‌ها به کمک دستگاه اسپکتروفتومتری (UV-1650 PC, Shimadzu، ساخت ژاپن) در طول موج ۲۷۶ نانومتر خوانده شد و با استفاده از نمودار استاندارد ($R^2 = 0/9928$) تعیین مقدار انجام گرفت (۱۲).

بررسی آزادسازی دارو از فرمولاسیون منتخب در محیط *In vitro*

آزادسازی دارو در محیط بافر فسفات با pH = ۶/۸ در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد بررسی شد. فیلم در قطعات بریده شده‌ی ۲ × ۳ سانتی‌متری روی فیلترهای ۰/۴۵ میکرون در دستگاه سل فرانز با سرعت ۱۰۰ دور در دقیقه قرار گرفت. در فواصل زمانی معین ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰ و ۲۴۰ ثانیه، نمونه‌های ۱ میلی‌لیتری برداشته شد و به همان مقدار بافر جدید هم‌دمای اضافه گردید. جذب نمونه‌های جمع‌آوری شده، پس از کسر جذب مربوط به نمونه‌ی بلانک توسط دستگاه اسپکتروفتومتری خوانده شد و توسط نمودار استاندارد تعیین مقدار صورت گرفت (۱۳). شکل ۱ نشان دهنده‌ی پروفایل رهش دارو می‌باشد.

تعیین پارامترهای مربوط به کینتیک آزادسازی دارو از فرمولاسیون منتخب

معادله‌ی Korsmeyer-Peppas برای بررسی کینتیک و مکانیسم آزادسازی دارو از اشکال دارویی پلیمری

دارو و کمترین زمان از هم پاشیدن بود. میزان این پارامتر می‌تواند بین صفر تا یک متغیر باشد. هر چه میزان مطلوبیت به یک نزدیک‌تر باشد بدین معنا است که بیشترین مقدار داروی ممکن در فیلم وارد شده و فیلم در سریع‌ترین حالت ممکن از هم می‌پاشد.

داده‌های جمع‌آوری شده با نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۷ (version 17, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های One-way ANOVA و Tukey's post hoc تجزیه و تحلیل گردید. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

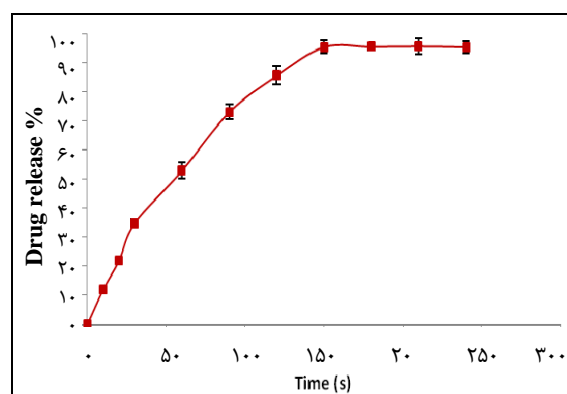
یافته‌ها

فیلم‌ها از نظر ویژگی‌های ظاهری (وجود حباب، شکاف یا ترک، یکنواختی پخش اجزای فرمول، چروک شدگی از اطراف و انعطاف پذیری) بررسی شدند. فیلم‌های حاوی دو پلیمر HPMC و NaCMC، هنگامی که مقادیر بالاتر از ۵۰ درصد کل پلیمرها را تشکیل دهد، ویژگی‌های ظاهری مناسبی نداشتند. افزایش در مقدار HPMC نسبت به NaCMC در فرمولاسیون‌های این گروه باعث افزایش زمان از هم پاشیدن شد. هیچ کدام از فیلم‌های حاوی دو پلیمر NaCMC و PVA به صورت همراه با هم، دچار حباب، شکاف، ترک و چروک شدگی نشدند. فیلم‌هایی که ویژگی‌های ظاهری مناسبی داشتند، وارد ادامه‌ی مراحل تحقیق شدند. پس از اندازه‌گیری ضخامت فیلم‌هایی که ویژگی‌های ظاهری قابل قبولی داشتند، مشخص شد که اختلاف ضخامت در پنج نقطه اندازه‌گیری شده و در همه‌ی آن‌ها از ۵ درصد کمتر بوده است. خصوصیات فیلم‌های منتخب از قبیل زمان از هم پاشیدن، میانگین ضخامت و مقدار داروی

مورد استفاده قرار می‌گیرد. فرمول این معادله به شرح ذیل است:

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

در این معادله M_t مقدار داروی آزاد شده تا زمان t ، K_m ثابت رهش دارو که نشان دهنده‌ی ویژگی‌های ساختاری سیستم می‌باشد و n نمای انتشار که بیان‌کننده‌ی مکانیسم آزادسازی دارو می‌باشد، هستند. در جدول ۲ نسبت آن با مکانیسم آزادسازی دارو بیان شده است (۱۴-۱۵).



شکل ۱. پروفایل آزادسازی دارو از فرمولاسیون منتخب (N = ۳)

جدول ۲. مقایسه‌ی نمای انتشار و مکانیسم آزادسازی دارو

مکانیسم آزادسازی دارو	N
انتشار فیک	۰/۵
Anomalous	۰/۵ < n < ۱
انتقال Cass II (درجه‌ی صفر)	۱
انتقال Super Cass II	n > ۱

تعیین میزان مطلوبیت فرمولاسیون نهایی

نرم‌افزار Design-Expert نتیجه‌ی نهایی را همراه با یک پارامتر به نام فاکتور مطلوبیت Desirability factor ارائه کرد که نشان دهنده‌ی میزان مطلوبیت فرمولاسیون نهایی بر اساس بیشترین مقدار

آزاد شده از فیلم در جداول ۳-۵ گزارش شده است. مقادیر کم در فیلم‌های حاوی مقادیر بالای PVA باعث بهبود انعطاف پذیری فیلم و مانع از شکنندگی پاشیدن فیلم‌ها افزایش یافته بود. وجود NaCMC با پاشیدن زمان از هم

جدول ۳. خصوصیات فیلم‌های حاوی پلی‌وینیل الکل و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (PH) (N = ۳)

کد	ضخامت (میلی‌متر) انحراف معیار ± میانگین	زمان از هم پاشیدن (ثانیه) انحراف معیار ± میانگین	مقدار داروی موجود (میلی‌گرم) انحراف معیار ± میانگین
PH-1	۰/۱۲۵ ± ۰/۰۱۱	۶۴ ± ۵/۵۶	۱/۸۵ ± ۰/۰۵۶
PH-2	۰/۱۲۴ ± ۰/۰۱۱	۵۶ ± ۶/۵۵	۱/۸۶ ± ۰/۰۳۶
PH-3	۰/۱۴۵ ± ۰/۰۰۸	۱۹۰ ± ۷/۵۴	۱/۸۲ ± ۰/۰۳۱
PH-4	۰/۱۳۸ ± ۰/۰۰۵	۳۸۸ ± ۱۵/۰۹	۱/۹۲ ± ۰/۰۳۰
PH-5	۰/۱۴۱ ± ۰/۰۰۹	۳۸۷ ± ۲۱/۰۵	۱/۸۷ ± ۰/۰۳۵
PH-6	۰/۱۳۶ ± ۰/۰۱۰	۶۸۵ ± ۲۷/۸۳	۱/۹۴ ± ۰/۰۳۶
PH-7	۰/۱۴۹ ± ۰/۰۰۸	۱۰۳۵ ± ۷۴/۴۱	۱/۸۴ ± ۰/۰۴۱
PH-8	۰/۱۴۱ ± ۰/۰۱۰	۱۰۲۷ ± ۵۶/۴۴	۱/۹۰ ± ۰/۰۳۵

N: تعداد نمونه ساخته شده از هر فرمول

جدول ۴. خصوصیات فیلم‌های حاوی هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و سدیم کربوکسی متیل سلولز (NH) (N = ۳)

کد	ضخامت (میلی‌متر) انحراف معیار ± میانگین	زمان از هم پاشیدن (ثانیه) انحراف معیار ± میانگین	مقدار داروی موجود (میلی‌گرم) انحراف معیار ± میانگین
NH-6	۰/۱۷۵ ± ۰/۰۰۵	۹۵۴ ± ۲۳/۶۴	۱/۸۱ ± ۰/۰۳۷
NH-7	۰/۱۷۱ ± ۰/۰۱۶	۱۰۸۹ ± ۷۱/۵۸	۱/۸۸ ± ۰/۰۵۲
NH-8	۰/۱۶۹ ± ۰/۰۰۸	۱۰۳۳ ± ۵۶/۳۲	۱/۸۵ ± ۰/۰۴۵

N: تعداد نمونه ساخته شده از هر فرمول

جدول ۵. خصوصیات فیلم‌های حاوی پلی‌وینیل الکل و سدیم کربوکسی متیل سلولز (PN) (N=۳)

کد	ضخامت (میلی‌متر) انحراف معیار ± میانگین	زمان از هم پاشیدن (ثانیه) انحراف معیار ± میانگین	مقدار داروی موجود (میلی‌گرم) انحراف معیار ± میانگین
PN-1	۰/۱۱۴ ± ۰/۰۰۹	۵۵ ± ۳/۶۰	۱/۹۶ ± ۰/۰۱۵
PN-2	۰/۱۲۰ ± ۰/۰۰۷	۵۲ ± ۲/۵۱	۱/۸۴ ± ۰/۰۳۰
PN-3	۰/۱۱۲ ± ۰/۰۱۰	۱۱۰ ± ۸/۱۸	۱/۹۰ ± ۰/۰۲۰
PN-4	۰/۱۲۶ ± ۰/۰۱۲	۱۶۴ ± ۱۰/۱۴	۱/۸۴ ± ۰/۰۳۰
PN-5	۰/۱۲۱ ± ۰/۰۰۷	۱۶۶ ± ۱۰/۹۶	۱/۸۴ ± ۰/۰۳۲
PN-6	۰/۱۳۴ ± ۰/۰۱۰	۱۸۳ ± ۱۳/۲۰	۱/۹۴ ± ۰/۰۱۵

N: تعداد نمونه ساخته شده از هر فرمول

تنها حاوی HPMC در ترکیب خود بودند، از نظر زمان از هم پاشیدن تفاوت داشتند. وجود HPMC به صورت معنی داری زمان از هم پاشیدن فیلم‌ها را افزایش می‌داد، اما عدم وجود PVA در فرمولاسیون‌ها باعث افزایش معنی دار در زمان از هم پاشیدن شد. همراه بودن HPMC و NaCMC به صورت معنی داری زمان از هم پاشیدن فیلم‌ها را افزایش می‌دهد.

به کمک نرم افزار Design-Expert نتایج حاصل از بررسی‌ها آنالیز شد. طبق نتایج به دست آمده، در فرمولاسیون Optimum، ۹۰/۵ درصد کل پلیمرهای به کار رفته (۵۰۰ میلی‌گرم در کل حجم آب فرمولاسیون) را PVA و ۹/۵ درصد را NaCMC تشکیل می‌داد. این فرمولاسیون ۰/۱۱۳ میلی‌متر ضخامت داشت و ظرف مدت نزدیک به یک دقیقه از هم می‌پاشید. میزان مطلوبیت این فرمول ۰/۸۸۴ بود.

حجم کلی هر سل فرانس برابر ۲۸ میلی‌لیتر بود. بنابراین اگر کل داروی موجود در فیلم آزاد شود، غلظتی معادل ۷۱/۴۳ میکروگرم در میلی‌لیتر ایجاد می‌شود. آزمایشات روی ۳ نمونه انجام شد و پس از آنالیز نتایج مشخص گردید که ۹۳ درصد از دارو طی مدت ۱۵۰ ثانیه از فیلم نهایی آزاد می‌شود که نتایج حاصل در شکل ۱ گزارش شده است. با توجه به مقدار n که برابر با ۰/۷۳ به دست آمد و اطلاعات موجود در جدول ۲ می‌توان به این نتیجه رسید که دارو از فرمولاسیون منتخب با مکانیسم غیر فیزیکی (Anomalous) آزاد می‌شد.

بحث

اشکال دارویی جامد دهانی در ابتدا فقط به صورت قرص و کپسول وجود داشتند. پس از پیشرفت‌های صورت گرفته قرص و کپسول‌های دارای رهش کنترل

طبق نتایج حاصل از بررسی‌های آماری، فرمولاسیون‌های PH3 و NH6، PN6 تفاوت معنی داری در مقدار داروی موجود داشتند. در هر دو فرمولاسیون NH6 و PH6، ۷۵ درصد پلیمرها را HPMC تشکیل می‌داد، با این وجود تفاوت معنی داری در مقدار داروی آزاد شده از آن‌ها وجود داشت. می‌توان نتیجه گرفت که پلیمرهای دوم که در این فرمول‌ها ۲۵ درصد مابقی را تشکیل می‌دهند می‌توانند در آزادسازی داروی تغییر معنی داری ایجاد کنند. فرمولاسیون‌های حاوی PVA تنها، با فرمولاسیون‌های حاوی HPMC و NaCMC از نظر ضخامت تفاوت معنی داری داشتند. در واقع وجود دو پلیمر HPMC و NaCMC به صورت معنی داری ضخامت فیلم‌ها را افزایش داد. همچنین این فرمول‌ها با کلیه فرمولاسیون‌های دیگر از نظر زمان از هم پاشیدن تفاوت داشتند. می‌توان نتیجه گرفت که اگر PVA تنها پلیمر موجود در فرمول باشد زمان از هم پاشیدن فیلم، به صورت معنی داری از همه فرمول‌های دیگر کمتر است.

فرمولاسیون‌های PH3 و PN3 حاوی مقادیر یکسان PVA بودند ولی از نظر ضخامت تفاوت داشتند. در واقع پلیمرهای HPMC و NaCMC که همراه PVA در این دو فرمول بودند باعث تغییر معنی دار در ضخامت فیلم‌ها می‌شوند. فرمولاسیون‌هایی که دارای ترکیبی از HPMC و NaCMC بودند با فرمولاسیون‌هایی که PVA در ساختار خود داشتند، از نظر ضخامت تفاوت معنی دار داشتند. همچنین آن‌هایی که حاوی ۱۰۰ درصد HPMC بودند، از نظر ضخامت با همه اعضای گروه PN اختلاف معنی داری داشتند. فرمولاسیون‌هایی که حاوی PVA و NaCMC بودند با فرمولاسیون‌هایی که

شده پا به عرصه‌ی ظهور گذاشتند. با انجام تحقیقات بیشتر قرص‌های سریع حل شونده مطرح شدند و به تازگی فیلم‌های سریع حل شونده مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند (۹). فیلم‌های سریع حل شونده مزایای زیادی نسبت به قرص‌های سریع حل شونده دارند، از جمله این که حمل و نقل و نگهداری قرص‌ها به علت احتمال شکسته شدن آن‌ها، سخت می‌باشد. به علاوه مراحل ساخت آن‌ها پیچیده و پرهزینه است، ولی فیلم‌های سریع حل شونده این مشکلات را ندارند (۹، ۵). فیلم‌های سریع رهش دهانی به علت عدم نیاز به مصرف آب، عدم نیاز به جویدن، عدم احساس خفگی توسط بیمار، مزه‌ی مطبوع، پایداری بالا، مصرف راحت، ورود سریع دارو به بدن و افزایش زیست دستیابی، سبب افزایش پذیرش و همکاری بیماران می‌شوند و در حال تبدیل شدن به یکی از مهم‌ترین اشکال دارویی هستند (۵). این اشکال دارویی خصوصیات بسیار مناسبی جهت تجویز دارو برای افراد سالخورده و اطفال دارند. با توجه به مزایای فیلم‌های سریع رهش دهانی، به نظر می‌رسد این اشکال دارویی مورد توجه و استفاده‌ی بسیاری از بیماران قرار خواهند گرفت (۸).

نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر نشان داد که هیچ کدام از فیلم‌های حاوی دو پلیمر PVA و NaCMC به صورت توأم، دچار حباب، شکاف، ترک و چروک شدگی نشدند. بنابراین بهترین ترکیب زمانی است که از این دو پلیمر استفاده شود. با توجه به این که اختلاف ضخامت در پنج نقطه‌ی اندازه‌گیری شده، در همه‌ی فیلم‌های دارای خصوصیات ظاهری مناسب، از ۵ درصد کمتر بود، می‌توان نتیجه گرفت که فیلم‌ها از نظر ضخامت، یکنواخت هستند. بنابراین داروی وارد

شده به فرمولاسیون، به طور یکنواخت در همه‌ی قسمت‌های فیلم‌های ساخته شده پخش شده است. با توجه به این که فیلم نهایی، ظرف مدت یک دقیقه از هم می‌پاشد و پلیمرهای به کار رفته، محلول در آب هستند و در بزاق دهان به طور کامل حل می‌شوند، بنابراین فیلم پس از آزاد کردن دارو، در دهان باقیمانده نخواهد داشت. بدین ترتیب بیمار می‌تواند به آسانی این شکل دارویی را مصرف کند. نتایج حاصل از بررسی میزان داروی موجود در فیلم نشان داد که مقدار داروی مورد نظر (۲ میلی‌گرم سالبوتامول) به خوبی وارد فرمولاسیون منتخب شده است. فرمولاسیون نهایی سالبوتامول را به خوبی و طبق مدل غیر فیکسی از خود آزاد می‌کند. آزادسازی دارو از طریق غیر فیکسی به این معنا است که دارو علاوه بر مکانیسم انتشار، از طریق فرایند دیگری به نام Chain relaxation هم از فیلم آزاد می‌شود (۱۵-۱۴).

طبق مطالعات صورت گرفته، برای تهیه‌ی سالبوتامول سولفات به صورت فیلم‌های دهانی سریع یا آهسته رهش، تحقیقات متعددی انجام شده است (۱۶، ۱۳-۱۲، ۹). برای نمونه Mashru و همکاران در یک تحقیق، با PVA به عنوان پلیمر و مقادیر زیادی از مانیتول به عنوان پرکننده، موفق به طراحی و ساخت فیلم سریع رهش سالبوتامول سولفات شدند (۱۳). همچنین Patel و Poddar در یک تحقیق با PVA، پلی‌وینیل پیرولیدون و کیتوزان به عنوان پلیمر، موفق به طراحی و ساخت فیلم‌های آهسته رهش سالبوتامول سولفات شدند که داروی خود را در مدت ۵ ساعت آزاد می‌کنند (۱۰).

Singh و همکاران در یک تحقیق، با NaCMC و کارباپول به عنوان پلیمر، موفق به طراحی و ساخت

همکاران از همین پلیمر برای ساخت فیلم استفاده کردند، با این تفاوت که در فرمول نهایی آن‌ها مانیتول به عنوان پرکننده نقش فراوانی داشت (۱۳). Patel و Poddar نیز از همین پلیمر در کنار دیگر پلیمرها برای ساخت فیلم‌های آهسته رهش سالبوتامول استفاده کردند (۱۰).

در مجموع با توجه به آزادسازی سریع دارو از فیلم بهینه و راحتی استفاده از آن، می‌توان فیلم سریع حل شونده‌ی سالبوتامول سولفات را جهت افراد سالخورده، اطفال و کسانی که مشکل بلع دارو دارند و یا نمی‌توانند دارو را به صورت تزریقی مصرف نمایند، پیشنهاد نمود.

تشکر و قدردانی

هزینه‌های این طرح تحقیقاتی، در قالب پایان‌نامه‌ی دکترای داروسازی، توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین شده است.

فیلم‌های سالبوتامول سولفات با رهش کنترل شده، گردیدند که ۹۹ درصد داروی خود را در مدت ۸ ساعت آزاد می‌کند (۱۲).

Gohel و همکاران با PVA و HPMC اقدام به طراحی و ساخت فیلم حل شونده‌ی دهانی سالبوتامول سولفات کردند (۱۶). پلیمر HPMC که در تحقیق آن‌ها استفاده شده است، باعث تولید محلول کلوییدی ویسکوز می‌شود که افزایش زمان و انرژی مصرفی طی فرآیند ساخت را در پی خواهد داشت. در مقابل NaCMC در غلظت به کار رفته در تحقیق حاضر، محلولی شفاف با ویسکوزیته‌ی کم ایجاد می‌کند. همچنین HPMC ممکن است رطوبت هوا را در مقادیر بالا به خود جذب کند که با توجه به محلول در آب بودن پلیمرها، ممکن است باعث حل شدن تدریجی فیلم شود و ویژگی‌های ساختاری آن را به هم بزند (۱۷، ۷-۶). در تحقیقات مشابه نیز پلیمر PVA استفاده‌ی زیادی داشته است. Mashru و

References

- Girodet PO, Ozier A, Bara I, Tunon de Lara JM, Marthan R, Berger P. Airway remodeling in asthma: new mechanisms and potential for pharmacological intervention. *Pharmacol Ther* 2011; 130(3): 325-37.
- Ownby DR. Pet dander and difficult-to-control asthma: The burden of illness. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31(5): 381-4.
- Aghvamy M, Mohammadzadeh SH, Gallalmanesh M, Zare R. Assessment the Education Compariment to Two Ways: Groupe Education and Computer Education on Quality of Life in the Children 8-12 Years Suffering from Asthma in the Valiasr Hospital of Zanjan. [In Persian]. *J Zanjan Univ Med Sci* 2011; 19(74): 78-85.
- Razzouk H, dos SL, Giudicelli J, Queiros M, de Lurdes CM, Castro A, et al. A comparison of the bronchodilatory effect of 50 and 100 microg salbutamol via Turbuhaler and 100 microg salbutamol via pressurized metered dose inhaler in children with stable asthma. *Int J Pharm* 1999; 180(2): 169-75.
- Arya A, Chandra A, Sharma V, Pathak K. Fast dissolving oral films: an innovative drug delivery system and dosage form. *Journal of ChemTech Research* 2010; 2(1): 576-83.
- Punitha S, Girish Y. Polymers in mucoadhesive buccal drug delivery system – A review. *Int J Res Pharm Sci* 2010; 1(2): 170-86.
- Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57(11): 1666-91.
- Malke Sh, Shidhaye S, Desai J, Kadam V. Oral Films - Patient Compliant Dosage Form For Pediatrics. *The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology* 2010; 11(2).
- Siddiqui N, Garg G, Kumar Sharma P. 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.
- Patel RS, Poddar SS. Development and

- characterization of mucoadhesive buccal patches of salbutamol sulphate. *Curr Drug Deliv* 2009; 6(1): 140-4.
11. Chen M, Tirol G, Schmitt R, Chien C, Dualeh A. Film Forming Polymers in Fast Dissolve Oral Films. Proceedings of the AAPS Annual Meeting. Bound Brook, NJ: The Dow Chemical Company; 2006.
 12. Singh S, Soni R, Rawat MK, Jain A, Deshpande SB, Singh SK, et al. In vitro and in vivo evaluation of buccal bioadhesive films containing salbutamol sulphate. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2010; 58(3): 307-11.
 13. Mashru RC, Sutariya VB, Sankalia MG, Parikh PP. Development and evaluation of fast-dissolving film of salbutamol sulphate. *Drug Dev Ind Pharm* 2005; 31(1): 25-34.
 14. Kanjickal DG, Lopina ST. Modeling of drug release from polymeric delivery systems--a review. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2004; 21(5): 345-86.
 15. Dash S, Murthy PN, Nath L, Chowdhury P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol Pharm* 2010; 67(3): 217-23.
 16. Gohel MC, Parikh RK, Aghara PY, Nagori SA, Delvadia RR, Dabhi MR. Application of simplex lattice design and desirability function for the formulation development of mouth dissolving film of salbutamol sulphate. *Curr Drug Deliv* 2009; 6(5): 486-94.
 17. Dixit RP, Puthli SP. Oral strip technology: overview and future potential. *J Control Release* 2009; 139(2): 94-107.

Preparation and Evaluation of a New Salbutamol Fast-Dissolving Oral Film for Asthma Treatment

Rahim Bahri-Najafi Pharm D, PhD¹, Seyed Abolfazl Mostafavi Pharm D²,
Mohammad Reza Modarresi MD³, Ali Reza Rostami-Dehjalali⁴,
Mohammad Peikanpour Pharm D⁵

Abstract

Background: 300 million people are suffering from asthma worldwide. Since some patients have difficulty swallowing tablets and capsules, oral films stepped into the market. This drug form is easily consumed without the need for drinking water. Additionally, fast-dissolving oral films release their drugs more rapidly. Ondansetron, folic acid, zolmitriptan, dextrometorphan and loratadin are some examples of this kind of formulation.

Methods: In this study, the salbutamol oral films were made by sodium carboxymethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose and polyvinyl alcohol as the base polymer and glycerin as the plasticizer by casting method. The prepared films were evaluated for pharmaceutical properties such as thickness, disintegration time, assay, and drug release. The Design-Expert 7.1.5 software (Stat-Ease, Inc., USA) was used for designing and evaluating the formulations. Design was validated by extra design checkpoint formulations.

Findings: The survey of the films shows that the formulation containing polyvinyl alcohol and sodium carboxymethylcellulose had desirable pharmaceutical properties and was selected as the optimum formulation with desirability factor of 0.884. This formulation began to disintegrate within 60 seconds and 93 percent of drug was released within 150 seconds. The release kinetic of this formulation best fitted the Non-Fickian profile.

Conclusion: According to the desirable specifications of fast-dissolving salbutamol oral film comprising immediate drug release and being comfortable to use, the compliance of patients in asthma treatment would greatly improve.

Keywords: Salbutamol, Drug delivery systems, Asthma, Polyvinyl alcohol, Carboxymethylcellulose sodium

* This paper is derived from a medical doctorate thesis No. 389442 in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Associate Professor, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Professor, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy and pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³ Assistant Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine AND Child Growth and Development Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁴ Student of Pharmacy, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁵ Pharmacist, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Rahim Bahri-Najafi Pharm D, PhD, Email: bahrir@pharm.mui.ac.ir