Journal of Ardabil University of Medical Sciences

Vol. 22, No. 4, Winter 2023, Pages 393-408

Fabrication and Characterization of Betamethasone-loaded Oral Thin Films as a Novel Drug Delivery Platform for Oral Lichen Planus and Recurrent Mouth Ulcers

Khaki S [1], Hadizadeh N [2], Rezaie Shirmard L*[1]

1. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
2. Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
***Corresponding author**. Tel: +984533522435, Fax: +984533522455, E-mail: Lyla81@yahoo.com

Received: Jan 24, 2023 Accepted: Apr 3, 2023

ABSTRACT

Background & objectives: Due to the existence of various issues and limitations associated with traditional buccal drug delivery systems such as the disability to consume food whilst using topical drugs in the mouth cavity, unpredictable drug release profile, undesirable taste, low patient adherence to therapy, and accelerated drug removal with saliva, these conventional methods are now rapidly becoming replaced with oral thin films as more precise and novel oral drug delivery platforms. The current study aims to discuss the design and characterization of betamethasone-loaded oral thin films with the aim of improved drug delivery in mouth cavity diseases.

Methods: In this study, oral thin films with and without betamethasone were fabricated through the solvent casting method as a common, fast, and affordable technique prior to being evaluated for different physiochemical characteristics including weight, width, surface pH, disintegration period in vitro conditions, and swelling rates as well as drug release profiles at different intervals.

Results: Obtained oral films were demonstrated to possess adequate homogeneity, flexibility, and mechanical resistance. Accordingly, the average surface pH for films without and with betamethasone was equal to 6.75 and 6.66, respectively, which are in notable compatibility with the neutral pH of the oral cavity. Betamethasone-loaded films' disintegration duration appeared to be superior to that of films without betamethasone and was in close correlation with their higher swelling rates. Further experiments revealed 25-30% drug release in the initial 20 minutes, followed by more than 90% betamethasone release in 360 minutes in a sustained manner.

Conclusion: These results are indicative of betamethasone oral films' satisfactory physiochemical properties and potential applicability as a sufficient oral drug delivery platform in mouth cavity diseases such as oral lichen planus or recurrent mouth sores. By sticking to the mouth mucosa, these films can significantly reduce drug removal with saliva and thus ameliorate sufficient delivery of therapeutic agents to specific mouth lesions. Moreover, they can alleviate some of the issues and limitations of traditional topical oral drug delivery and improve treatment or control of disease symptoms.

Keywords: Oral Thin Films; Oral Drug Delivery; Mouth Sores; Betamethasone; Drug Delivery Systems

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]

[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.4.3.4]

[DOI: 10.52547/jarums.22.4.393]

ساخت و ارزیابی فیلم‌های دهانی بتامتازون به روش قالب‌گیری حلال به‌عنوان یک سیستم دارورسانی نوین در لیکن پلان و آفت‌های دهانی

صدف خاکی [۱]، نسترن‌هادی زاده [۲]، لیلا رضایی شیرمرد [۱]*

۱. گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
۲. گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
* نویسنده مسئول. تلفن: ۰٤۵۳۳۵۲۲٤۳۵ فاکس: ۰٤۵۳۳۵۲۲٤۵۵ پست الکترونیک: Lyla81@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به مشکلات روش‌های قدیمی دارورسانی دهانی همچون عدم امکان غذا خوردن هنگام مصرف دارو، پروفایل آزادسازی متغیر، طعم ناخوشایند، مقبولیت کم بیماران و شسته شدن دارو با بزاق، این روش‌ها به سرعت در حال جایگزینی با فیلم‌های نازک دهانی به عنوان سیستمی جدید و دقیق‌تر برای دارورسانی حفره دهانی هستند. در این مطالعه، فیلم‌های نازک دهانی بتامتازون با هدف دارورسانی کارآمدتر در بهبود علائم بیماری‌های دهانی ساخته شده‌اند.

روش‌کار: فیلم‌های نازک دهانی با و بدون بتامتازون با روش قالب‌گیری حلال تهیه شده و خصوصیات فیزیکوشیمیایی فیلم‌ها از جمله وزن، مقاومت، ضخامت، pH سطحی، زمان از هم باز شدن در محیط in vitro، تورم‌پذیری فیلم‌ها و همچنین پروفایل رهایش دارو از فیلم‌ها در زمان‌های مختلف در بزاق مصنوعی ارزیابی شده‌اند.

یافته‌ها: فیلم‌ها از یکنواختی مناسب، انعطاف‌پذیری و مقاومت مطلوب برخوردارند. نتایج آزمایشات به ترتیب حاکی از میانگین pH سطحی معادل ۶/۷۵ و ۶/۶۶ برای فیلم‌های بدون دارو و فیلم‌های حاوی بتامتازون هستند که با محیط خنثی بزاق سازگار است. زمان بازشدن فیلم‌ها نشانگر تورم پذیری بالاتر فیلم‌های لودشده با بتامتازون بوده و آزادسازی دارو در محیط آزمایشگاهی بیانگر رهایش ۳۰-۲۵ درصد دارو در ۲۰ دقیقه‌ی ابتدایی می‌باشد که به‌تدریج با افزایش تورم پلیمرهای هیدروفیل بیشتر شده و منجر به آزادسازی آهسته‌ی دارو درمدت ۳۶۰ دقیقه می‌شود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های حاضر حاکی از مناسب بودن ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی فیلم‌های دهانی بتامتازون و قابلیت استفاده آن‌ها به‌عنوان گزینه‌ای کارآمد و کاربردی در سیستم‌های دارورسانی دهانی بیماری‌های مانند لیکن پلان یا آفت‌های دهانی می‌باشد. این فیلم‌ها با چسبیدن به مخاط، جلوگیری از شسته شدن با بزاق و بهبود پروفایل آزادسازی دارو برخی ایرادات استفاده‌ی مستقیم پمادهای موضعی را برطرف نموده و می‌توانند به روند درمان بیماران کمک قابل توجهی بنمایند.

واژه‌های کلیدی: فیلم‌های نازک دهانی، بتامتازون، سیستم‌های نوین دارورسانی، دارورسانی حفره دهان

دریافت: ۱٤۰۱/۱۱/٤ **پذیرش:** ۱٤۰۲/۱/۱٤

مقدمه

فیلم‌های نازک دهانی روشی جدید برای دارورسانی موضعی به محفظه داخل دهان هستند [۱] که با بهبود پروفایل آزادسازی دارو در دهان، قابلیت پوشش‌دادن طعم نامطلوب، افزایش زمان باقی‌ماندن دارو در دهان و قابلیت کنترل سرعت رهایش دارو در دهه اخیر توجه چشمگیری را به خود جلب نموده‌اند [۲]. اشکال دارویی قدیمی‌تر دارورسانی دهانی (همچون استفاده مستقیم پمادهای موضعی استروئیدی یا ضدالتهابی در دهان) عمدتاً به دلایلی همچون عدم امکان غذا خوردن یا صحبت کردن هنگام مصرف دارو، طعم ناخوشایند [۵-۳]، حمل و

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.4.3.4]
[DOI: 10.52547/jarums.22.4.393]

نقل سخت به علت پایداری پایین در دماهای بالا و شسته‌شدن دارو با بزاق نه تنها منجر به تمایل مصرف کمتر از سوی بیماران شده، بلکه با کاهش دوز موثر رسانده شده به مناطق مورد نظر باعث شکست یا ناکارآمدی برنامه درمانی می‌شوند [۹-۶]. فیلم‌های نازک دهانی یکی از دقیق‌ترین و قابل پذیرش‌ترین اشکال دارورسانی دهانی هستند که با کاهش مشکلات ذکرشده و افزایش پای‌بندی بیماران به برنامه درمانی، دارای پاسخ درمانی مناسبی هستند [۱۰،۱۱] و در سال‌های اخیر موفقیت‌های چشمگیری در زمینه بیماری‌های دهان داشته‌اند [۱۲،۱۳]. در حال حاضر فناوری ساخت فیلم‌ها به‌طور چشمگیری در حال توسعه می‌باشد، به شکلی که شرکت‌های دارویی متعددی همانند فایزر، ملدکس و بایوفیلم محصولات متنوعی از فیلم‌های دهانی داروهای مختلف را وارد بازار کرده‌اند. با این وجود، این فناوری جدید بوده و دارای زمینه‌های پژوهشی فراوانی خصوصا در رابطه با بیماری‌های مزمن و التهابی دهانی می‌باشد. با توجه به این موارد، روش‌های دارورسانی موضعی قدیمی به صورت مداوم در حال جایگزینی با فیلم‌های نازک دهانی هستند که با قابلیت بارگذاری موثر دارو یا نانوذرات، در بیماری‌های دهانی متعددی از جمله آفت‌های دهانی و لیکن پلان دهانی قابل استفاده می‌باشند. پماد بتامتازون از جمله استروییدهای موضعی محبوب در کنترل علائم لیکن پلان و آفت‌های دهانی است [۱٤] که به دلایل ذکرشده از درصد ناکارآمدی بالایی در کنترل بیماری رنج می‌برد و می‌تواند با مصرف در قالب فیلم‌های دهانی منجر به بهبود روند درمانی و کنترل التهاب و زخم‌های اپیتلیالی لیکن پلان دهانی شود [۱۵،۱۶]. لیکن پلان دهانی [۱۷] نوعی اختلال مخاطی پوستی مزمن در بافت اپیتلیوم سنگفرشی طبقه‌ای است که می‌تواند غشای مخاطی دهانی، دستگاه تناسلی، پوست، ناخن‌ها و پوست کف سر تحت تاثیر قرار بدهد. لیکن پلان دهانی همتای مخاطی لیکن پلان پوستی است و با تحت تاثیر قرار دادن مخاط دهانی و ایجاد پاپول‌ها و پوسچول‌های دوطرفه [۱۸،۱۹]، منجر به درگیری دردناک مخاط دهانی شده و فاقد درمان بالینی قطعی می‌باشد.

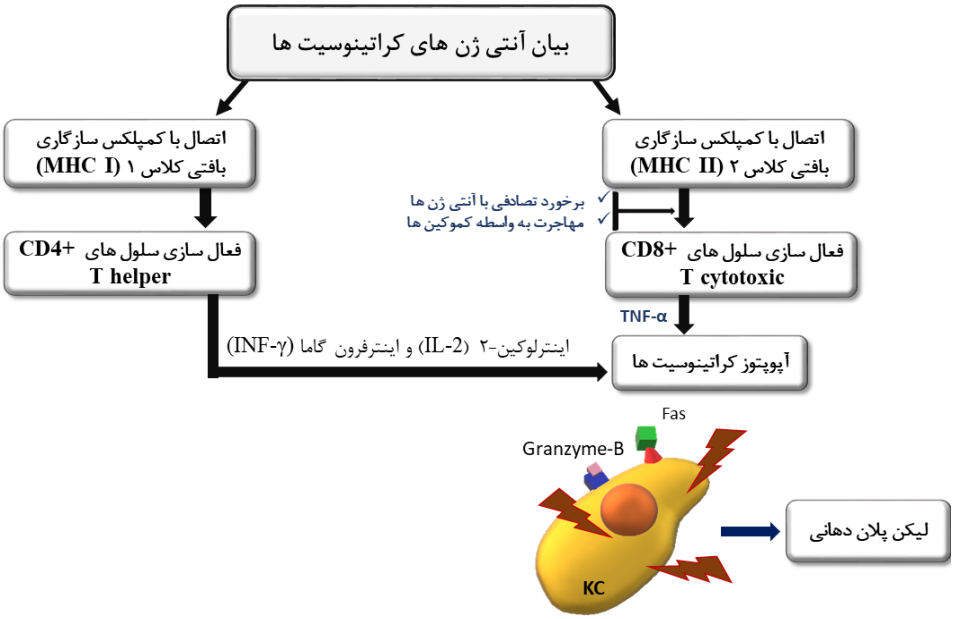
با وجود این که جزئیات مربوط به مسیر ایجاد این بیماری و آسیب‌شناسی آن تاکنون به طور کامل شناخته نشده است، تحقیقات مربوط با پاتوژنز این بیماری حاکی از نقش قابل توجه سیستم ایمنی بخصوص سلول‌های T8 می‌باشند. این سلول‌ها در واقع سلول‌های اتوماتیک سایتوتوکسیک بوده که باعث آپوپتوز سلول‌های پایه‌ای اپیتلیوم مخاط دهان می‌شوند که در ادامه خود منجر به بیان آنتی‌ژن‌های کراتینوسیت می‌شوند [۲۰]. همانطور که در شکل ۱ دیده می‌شود، سلول‌های T، (عمدتاً CD8+ و بعضی سلول‌های CD4) به‌دلیل برخورد تصادفی با آنتی‌ژن در هنگام مهاجرت، با واسطه کموکین به سمت کراتینوسیت‌های پایه به داخل اپیتلیوم مهاجرت می‌کنند. سلول‌های CD8+ مهاجر مستقیماً توسط آنتی‌ژن متصل به کمپلکس اصلی سازگاری بافتی MHC I روی کراتینوسیت یا از طریق لنفوسیت‌های CD4+ فعال شده و علاوه بر آن بیان MHC-II افزایش می‌یابد. در نهایت سلول‌های T CD4+, T CD8+ فعال شده که به نوبه خود در نهایت از طریق فاکتور نکروز تومور (TNF-α) و با واسطه Fas-FasL یا گرانزیم B ادامه منجر به فعال نمودن سلول‌های کراتینوسیت پایه می‌شود [۲۱،۲۲].

انتخاب‌های درمانی موجود جهت کنترل علائم آزاردهنده و پیشرونده لیکن پلان وابسته به درمان‌های استروئیدی می‌باشند که با سرکوب سیستم ایمنی در جهت کاهش التهاب و درد عمل می‌نمایند. عوارض جانبی داروهای استروئیدی سیستمیک تا حد زیادی با جایگزین شدن با دهانشویه‌ها و ژل‌های موضعی استروئیدی قابل برطرف‌شدن هستند، البته که مصرف آن‌ها در حفره دهانی مشکلات مربوط به خود را دارد. جریان پیوسته بزاق، استرس‌های مکانیکی و شسته‌شدن فعال دارو در

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.4.3.4]
[DOI: 10.52547/jarums.22.4.393]

دهان از جمله مشکلاتی هستند که به میزان زیادی منجر به کاهش زمان تماس دارو و عملکرد موثر آن با نواحی آسیب‌دیده و زخم‌شده می‌شود. توزیع غیرقابل پیش‌بینی دارو در این نواحی به میزان قابل توجهی از عملکر موثر دارو در حفره دهانی می‌کاهد و در نهایت می‌تواند منجر به شکست درمان و حتی پیشروی آن در طولانی مدت شود [۲۳،۲۴].

تاکنون روش‌ها و فرمولاسیون‌های متعددی از جمله قرص‌ها، فیلم‌ها، و چسب‌های دهانی در جهت کاهش این مشکلات پیشنهاد شده‌اند که به طور کلی در جهت افزایش مدت زمان نگهداری و تماس دارو با زخم طراحی شده‌اند. فیلم‌های دهانی به عنوان یکی از بهترین انتخاب‌های در دسترس، عاری از مشکلاتی همچون شکنندگی و یا نیاز به بسته‌بندی و حمل و نقل خاص هستند و برخلاف پمادهای موضعی و یا قطره‌ها و شربت‌ها، قادر به رساندن دوز مشخص و دقیقی از دارو به محل زخم می‌باشند [۲۵]. از سوی دیگر، فیلم‌های دهانی در فضای مرطوب دهانی به سرعت هیدراته شده و با جذب سریع رطوبت، دارورسانی را بدون نیاز به آب فراهم می‌کنند و از محبوبیت بالایی در بین بیمارانی که مشکل بلع دارند برخوردار هستند [۲۶]. خصوصیات مورد نظر در تهیه و طراحی فیلم‌های دهانی دارویی، وجود مواردی همچون ماندگاری معقول در حفره دهانی، مقرون به صرفه بودن، مقاومت کششی کافی، و خاصیت ترکنندگی و پخش‌کنندگی کافی می‌باشد. به این دلایل، در این مطالعه هدف بر ایجاد فیلم دهانی داروی بتامتازون با روش قالب‌گیری حلال بوده که می‌تواند در آینده به عنوان یک فرمولاسیون دهانی مطلوب برای بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی استفاده شود و فرایند دارورسانی به مخاط حفره دهان را تسهیل نماید.



شکل ۱. مسیر پاتوژنز کلی لیکن پلان دهانی

روش کار

ساخت فیلم

این تحقیق یک نوع مطالعه کاربردی است که حاصل نتایج پایان نامه با کد اخلاق (IR.ARUMS.REC.1398.633) می‌باشد. در این پژوهش جهت ساخت فیلم دهانی پس از دریافت کد اخلاق، بتامتازون محصول شرکت مرک خریداری شد. موم زنبور عسل مرغوب به عنوان یک ترکیب

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.4.3.4]
[DOI: 10.52547/jarums.22.4.393]

هیدروفوب از شرکت مرک تهیه شد. پلی وینیل الکل و هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز نیز پلیمرهای هیدروفیلی هستند که برای ایجاد فیلم استفاده شدند و از شرکت مرک تهیه شدند. پلیمر HPMC قابلیت چسبیدن به مخاط دهان را دارد که همگام با هدف انجام این مطالعه بوده و بسیار مطلوب بود. گلیسرول نیز جهت افزایش انعطاف پذیری فیلم از شرکت مرک خریداری شد. در واقع گلیسرول در این جا نقش پلاستی سایزری دارد که با هدف بهبود خصوصیات مکانیکی فیلم مورد استفاده قرار گرفت [۲۷]. در ادامه، پلی وینیل پیرولیدون (PVP) به عنوان چسباننده و بوراکس نیز به عنوان امولسیفایر تهیه شدند. در این مطالعه، از روش سنتی و رایج قالب‌گیری حلال به عنوان روشی سریع و ارزان استفاده شده است. مواد و ترکیبات مورد نظر و مقادیر استفاده شده‌ی آن ها در جدول ۱ ذکر شده‌اند.

در ابتدا، دو گرم موم زنبور عسل درون ۱۲/۵ میلی‌لیتر کلروفرم درون بشر شماره ۱ ریخته شده و بر روی هیتر استیرر در دمای ۵۰ درجه سانتیگراد و سرعت ۲۵۰ دور در دقیقه تا بدست‌آمدن محلولی شفاف حل شد. در بشر شماره ۲ ، یک‌گرم PVA درون ۲۰ میلی‌لیتر آب مقطر بر روی هیتر استیرر در دمای ۱۰۰ درجه سانتی گراد و دور rpm ۲۰۰-۴۵۰ به صورت کامل حل شده و سپس یک گرم پودر HPMC و ۰/۷۵ گرم پودر PVP به آن افزوده شد. در مرحله بعد، در یک بشر ۱۰ میلی‌لیتری (بشر شماره ۳)، ۰/۳ گرم بوراکس درون ۲ سی‌سی گلیسرول به کمک همزن شیشه‌ای حل شده و در نهایت به بشر شماره ۲ که محتوی محلول آبی بود افزوده شد و دردمای اتاق به هم زده شد. در تمامی این مراحل دهانه بشرها به وسیله فویل آلومینومی پوشانده شدند. در مرحله بعد بشر محتوی محلول آلی که شامل موم زنبور عسل و کلرفرم بود به‌آرامی و درحال همزدن به بشر محتوی محلول آبی در دمای اتاق اضافه شده و تا زمانیکه یک امولسیون مناسب تشکیل شود هم زده شد. امولسیون تشکیل‌یافته بلافاصله درون پتری‌دیش‌های از قبل توزین‌شده ریخته شده و وزن فیلم قبل از خشک‌شدن ثبت شد. پتری دیش به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق در سطحی کاملاً تراز قرار داده شد تا حباب‌های هوا به طور کامل از آن خارج شود، سپس به مدت ۲۴ ساعت درون آون در دمای ۵۰ درجه خشک گردید. در نهایت وزن فیلم ثبت شده و به کمک تیغ بیستوری به قطعات مساوی ۱۵×۲۰ میلی‌مترمربع برش داده شد. برای انجام آزمایشات اولیه و غربالگری آماده‌سازی شد.

جدول ۱. مواد تشکیل دهنده فیلم‌ها به همراه مقادیر مربوطه

مواد تشکیل دهنده فیلم‌ها	موم زنبور عسل	PVA	HPMC	PVP	بوراکس
مقادیر (گرم)	۲	۱	۱	۰/۷۵	۰/۳

بررسی خصوصیات فیزیکی فیلم

ضخامت فیلم‌ها

از خط‌کش کولیس برای اندازه‌گیری ضخامت فیلم‌ها استفاده شد. ۵ فیلم از فیلم‌های ساخته شده با و بدون داروی بتامتازون (در دو سری ساخت) جهت بررسی ضخامت انتخاب شدند. از آن‌جایی که ضخامت و یکنواختی فیلم با یکنواختی مقدار داروی موجود در قسمت‌های مختلف ارتباط مستقیم دارد و ضخامت در همه قسمت‌های فیلم باید یکسان باشد، فیلم تهیه شده در سطحی تراز جهت خشک شدن به شکلی در آون قرار گرفت که هیچ‌گونه شیبی به هیچ سمتی نداشته باشد. ضخامت هر کدام از فیلم‌های انتخاب شده حداقل از ۵ نقطه مختلف (یک نقطه در مرکز و دو

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.4.3.4]
[DOI: 10.52547/jarums.22.4.393]

نقطه در هر طرف) فیلم اندازه گرفته شد و میانگین ضخامت این فیلم‌ها گزارش شد.

وزن فیلم‌ها

جهت ارزیابی وزن فیلم‌ها پنج فیلم با سطحی صاف و یکنواخت از هر دو نوع فرمولاسیون (با دارو و بدون داروی بتامتازون) انتخاب و با ترازوی دیجیتال وزن شدند. سپس میانگین وزن برای این پنج فیلم گزارش شد.

مقاومت فیلم

به کمک روش تاکردن، مقاومت کششی فیلم‌های تهیه‌شده مورد ارزیابی قرار گرفتند. سه عدد فیلم با زاویه ۱۸۰ درجه تا شکست کامل (پاره‌شدن فیلم) تا شدند. برای هر کدام از فیلم‌ها تعداد دفعات تاشدن مصداق مقاومت کششی است و میانگین آن‌ها به عنوان مقاومت کششی فیلم ساخته شده گزارش می‌شود. تحمل در مقابل تاشدن (مقاومت فیلم) از ۱+ تا ٤+ تعریف می‌شود [۲۸].

۱+: خشک و شکننده، بعد از کمتر از ۳ بار تاکردن در یک خط؛

۲+: با قوام و شکننده (استحکام نسبی)، بعد از تاکردن در کمتر از ۹ بار در یک خط؛

۳+: با فرمی مناسب و غیرشکننده، بعد از تاکردن بیش از ۹ بار در یک خط؛

٤+: بسیار منعطف، بدون قوام مناسب.

تعیین pH سطحی فیلم‌ها

برای تعیین pH سطحی فیلم‌ها، آن‌ها ۱۵ دقیقه داخل آب مقطر نگه داشته شدند تا زمان کافی برای تورم داشته باشند. سپس فیلم‌ها را از آب خارج کرده و کاغذ pH سنج (کاغذ تورنسل) را روی سطح متورم فیلم قرار داده تا pH سطحی اندازه‌گیری شود. برای افزایش دقت اندازه‌گیری و اطمینان از صحت مقادیر pH بدست آمده، از pH متر نیز برای اندازه‌گیری مجدد و دقیق‌تر استفاده شد. کاغذ تورنسل استفاده‌شده از شرکت مرک آلمان خریداری شده و دستگاه pH سنج از شرکت سارتوریوس آلمان تهیه شد.

تعیین زمان از هم باز شدن فیلم در محیط in-vitro

زمان بازشدن فیلم‌ها با استفاده از دستگاه مخصوص که حاوی بزاق مصنوعی است و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد تنظیم می‌شود، بررسی شد. بر اساس مطالعات گذشته [۲۹] برای این بخش از دستگاهی استفاده شد که یک گیره نگهدارنده فیلم داشت و به کمک یک وزنه ۳g روی فیلم فشار وارد می‌کند. دلیل انتخاب وزنه این است که براساس شواهد موجود، ۰/۰۳ نیوتن حداقل نیرویی است که توسط زبان انسان بر فیلم دهانی وارد می‌شود. نمونه درون ظرف به‌صورت بالا و پایین حرکت کرده و در مجاورت مایع (بزاق مصنوعی) با pH معادل ۶/۸ (مشابه pH حفره دهانی) قرار می‌گیرد. بزاق مصنوعی استفاده شده در آزمایشگاه ساخته و تهیه شده و شامل پتاسیم دی هیدروژن فسفات (kH_2PO_4) غلظت ۱۲mM، سدیم کلراید (NaCl) با غلظت ٤۰mM، کلسیم کلراید ($CaCl_2$) با غلظت ۱mM، سدیم هیدروکساید (NaOH) برای تنظیم pH مورد نظر و آب مقطر تا رسیدن به حجم یک لیتر بود[۲۹]. زمان پایانی زمانی است که گیره متصل به وزنه به ته ظرف برخورد کند و فیلم کاملاً متلاشی شود. این تست سه بار انجام شد (برای هر فیلم) و نتایج به صورت میانگین±انحراف معیار گزارش شد.

تست تورم پذیری فیلم‌ها[1]

پس از آن که فیلم‌ها به قطعات مساوی ۱۵×۲۰ میلی‌مترمربع تقسیم شدند، وزن اولیه فیلم‌ها به دقت تعیین شده (w1) و فیلم‌ها در داخل الکی از جنس استیل قرار داده شدند. الک محتوی فیلم در ظرف محتوی بزاق مصنوعی غوطه‌ور شده و در زمان‌های ۵، ۱۰، ۲۰، ٤۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه فیلم از داخل الک خارج، آب اضافی آن با دستمال کاغذی گرفته شده و

[1] Swelling Test

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.4.3.4]
[DOI: 10.52547/jarums.22.4.393]

مجدداً توزین گردید تا زمانی که افزایش وزن ثابت شود. این وزن (w2) به عنوان وزن ثانویه ثبت گردید و درصد تورم محاسبه شد [۳۰].

میزان تورم‌پذیری فیلم طبق فرمول زیر محاسبه گردید:

$$\text{درصد تورم}^{1} : \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100$$

W_t وزن فیلم در زمان t

W_0 وزن فیلم در زمان ۰ (وزن فیلم خشک)

ارزیابی خصوصیات سطحی فیلم

برای ارزیابی خصوصیات شکلی و مورفولوژی سطحی فیلم‌های ساخته شده از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) با مدل میکروسکوپ XL 30 ساخت شرکت فیلیپس و دتکتور استفاده شد. نمونه‌ها با بزرگنمایی مختلف و ولتاژ ۲۵ کیلو ولت مشاهده شدند.

تعیین مقدار و آنالیز بتامتازون

مقدار داروی بارگذاری شده در فیلم‌های ساخته شده به کمک دستگاه HPLC اندازه‌گیری شد. برای انجام این تست ابتدا فیلم‌ها به پنج قطعه با ابعاد ۱۵×۲۰ میلی‌مترمربع با وزن و اندازه یکسان برش داده شده و در داخل پتری دیش حاوی ۲۰ میلی‌لیتر بزاق مصنوعی با دمای ۳۷ درجه سانتی گراد قرار گرفتند. سپس بشرها با سرعت ۱۰۰ دور در دقیقه به مدت ٤۲۰ دقیقه (تا زمانی که فیلم کاملاً باز شود) درون بنماری قرار گرفته و هم زده شدند. مقدار یک سی‌سی از هرکدام از نمونه‌ها برداشته شده و پس از دو مرتبه فیلتر طبق روش تنظیم شده در فارماکوپه USP به HPLC تزریق شدند. مقدار داروی بتامتازون بارگذاری شده در هر فیلم به کمک نمودار استاندارد و معادله رگرسیون برای کالیبراسیون تعیین شدند. تنظیم روش انجام HPLC نیز از روی مستندات USP برای سنجش بتامتازون انجام شد، به این صورت که ابتدا فاز متحرک با استفاده استونیتریل و آب دیونیزه که با ست فیلتراسیون فیلتر شده بودند، با نسبت ۲:۳ تنظیم شد. ستون مورد استفاده در این متد C18 بود و جریان بر روی ۱ ml/min و دتکتور UV بر روی طول موج ۲۵٤ نانومتر تنظیم شد [۳۱].

تعیین یکنواختی محتوای دارو

در این قسمت، برای حصول اطمینان از توزیع یکنواخت بتامتازون در فیلم تست یکنواختی محتوا انجام شد. سه نمونه از فیلم‌ها به قطعات مساوی ۵×۳ میلی‌مترمربع که حاوی ۰/۸ میلی‌گرم بتامتازون بودند تقسیم شده و به دقت وزن شده و به پنج قطعه مساوی تقسیم شدند. در ادامه، هر قطعه از فیلم‌ها درون ۵ میلی‌لیتر بزاق قرار گرفته و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و دورگردش ۵۰ rpm، به مدت ۶ ساعت روی هیتر استیرر قرار داده شدند. در آخر، محلول‌های بدست‌آمده فیلتر شده و نمونه جهت آنالیز به HPLC تزریق شد.

بررسی رهش دارو از فیلم‌ها

در بررسی الگوی آزادسازی دارو در محیط برون‌تنی از محیط حاوی ۲۰ سی‌سی بزاق مصنوعی (دما: ۳۷ درجه سانتی‌گراد و pH: ۶/۸) استفاده شد. از آن جایی که محلولیت بتامتازون (ملح سدیم فسفات) در بزاق ۱/۵۲ mg/ml می‌باشد، بر اساس مقدار داروی هر فیلم (٤ mg) شرایط سینک تنظیم برقرار شد. در زمان‌های ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۵۰، ۲٤۰، ۳۰۰ و ۳۶۰ دقیقه، هر دفعه ۱ میلی‌لیتر از ظرف حاوی مدیوم برداشته شده و به جهت حفظ شرایط سینک با مدیوم تازه جایگزین شد. سپس طبق پروتکل HPLC برای داروی بتامتازون در USP، مقدار دارو در زمان‌های مختلف تعیین مقدار شد و نمودار مربوطه در اکسل رسم شد.

یافته‌ها

در این مطالعه برای نتیجه‌گیری و ارائه یافته‌های این تحقیق، مقادیر به صورت M±SD بیان شده و برای رسم نمودارها از برنامه اکسل استفاده شد. نتایج

[1] Percentage of Swelling

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.4.3.4]
[DOI: 10.52547/jarums.22.4.393]

مربوط به بررسی خصوصیات فیزیکی و ظاهری فیلم حاکی از وجود سطح یکنواخت و صاف، عدم وجود چروک یا حباب و همچنین وجود یکنواختی و همواری مطلوب بودند. یکنواختی و همچنین وزن فیلم‌ها بسیار به هم نزدیک بوده و اختلاف قابل توجی نداشتند. در بررسی‌های نهایی، فیلم‌هایی از نظر ضخامت یکنواخت حساب می‌شوند که اختلاف ضخامت نقاط اندازه‌گیری‌شده آن‌ها کمتر از ۵٪ باشند. میانگین وزن و ضخامت برای هر دو نوع فیلم تهیه شده (با داروی بتامتازون و بدون دارو) محاسبه شده و در جدول ۲ نشان داده شده‌اند.

جدول ۲. نتایج مربوط به ویژگی‌های فیزیکی فیلم‌های بررسی شده

فیلم	ویژگی	میانگین
قرمز (با دارو)	ضخامت (میکرومتر)	۲۰۸/۶ ± ۱۲/۳
	وزن (میلی گرم)	۰/۳۳۸ ± ۰/۰۳
سفید (بدون دارو)	ضخامت (میکرومتر)	۲۰۳/۳ ± ۱۱/۵
	وزن (میلی گرم)	۰/۳۳ ± ۰/۰۳

در رابطه با نتایج حاصل شده از تست بررسی مقاومت فیلم‌ها، تحمل فیلم در مقابل تاشدن از + تا ٤+ تعریف شده و برای سه فیلم جداگانه ارزیابی شده و در جدول ۳ خلاصه شده است.

۱+: خشک و شکننده، بعد از کمتر از ۳ بار تاکردن در یک خط؛

۲+: با قوام و شکننده (استحکام نسبی)، بعد از تاکردن در کمتر از ۹ بار در یک خط؛

۳+: با فرمی مناسب و غیرشکننده عدد تاکردن بیش از ۹ بار در یک خط؛

٤+: بسیار منعطف، بدون قوام مناسب.

در خصوص بررسی pH سطحی فیلم‌ها، نتایج مربوطه در جدول ٤ خلاصه شده‌اند. pH فیزیولوژیک مربوط به بزاق در محدوده ٧/٤-٥/٨ می‌باشد. قابل توجه است که اگر pH فیلم‌های دهانی متفاوت با این محدوده باشد باعث تحریک موضعی موکوز دهانی می‌شوند. کاهش pH بزاق به کمتر از ۵/۵ برای بافت‌های نرم و سخت دهان بخصوص برای عاج و مینای دندان زیان‌آور است. بنابراین فیلم‌های نهایی باید خنثی باشند تا سبب تحریک و سوزش و حساسیت در حفره دهان و مخاط آن نشوند. pH سطحی فیلم‌ها از نظر وجود عوارض جانبی احتمالی به دنبال اسیدی یا قلیایی بودن فیلم‌ها مورد بررسی قرار داده شدند و نتایج بدست آمده حاکی از ایده‌آل بودن pH سطح فیلم‌ها برای قرارگرفتن در محیط خنثی بزاق بود.

جدول ۳. نتایج مربوط به تست مقاومت فیلم‌ها

شماره فیلم	فیلم شماره ۱	فیلم شماره ۲	فیلم شماره ۳
تعداد دفعات تا شدن	٤	۷	۵
مقاومت کششی	با قوام و شکننده	با قوام و شکننده	با قوام و شکننده

جدول ٤. نتایج pH سطحی فیلم‌ها

نوع فیلم	فیلم شماره ۱	فیلم شماره ۲	فیلم شماره ۳	میانگین
pH فیلم بدون دارو	۶/۵۱	۶/۷۳	۷/۰۰	۶/۷۵ ± ۰/۲۵
pH فیلم با دارو	۶/٤۳	۶/٤٤	۷/۱۲	۶/۶۶ ± ۰/٤۰

در تست بعدی، زمان بازشدن فیلم‌ها بررسی شده و نتایج آن در جدول ۵ خلاصه شده‌اند. قابل توجه است که زمان بازشدن فیلم‌ها متناسب با میزان تورم‌پذیری آن‌ها می‌تواند تغییر کند زیرا در واقع فیلم‌ها به

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.4.3.4]
[DOI: 10.52547/jarums.22.4.393]

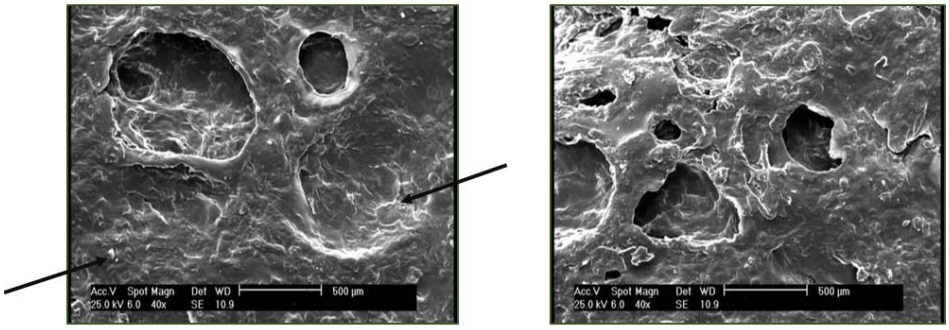
واسطه پلیمرهای هیدروفیلی مانند HPMC در تماس با آب متورم می‌شوند و در نهایت کاملاً از هم باز می‌شوند. همگام با این موضوع، فیلم‌های حاوی دارو که میزان (درصد) تورم بالایی داشتند در زمان کوتاه‌تری نسبت به فیلم‌های بدون دارو به طور کامل باز شدند، بصورتی که زمان بازشدن برای فیلم‌های بدون دارو ۴۰۰ دقیقه و برای فیلم‌های حاوی دارو ۳۷۰ دقیقه بدست آمد. در ارتباط با تورم‌پذیری فیلم‌ها، تست مربوطه برروی سه فیلم بارگذاری شده با داروی بتامتازون و همچنین ۳ فیلم بدون محتوای دارویی انجام پذیرفت. نتایج این بخش نشانگر افزایش تورم پذیری در فیلم‌های بارگذاری شده با دارو بودند.

جدول ۵. نتایج تورم پذیری فیلم‌ها

	فیلم بدون محتوای دارویی			فیلم با محتوای دارویی		
نوع و شماره فیلم	۱	۲	۳	۱	۲	۳
درصد تورم پذیری	٪۵۹/۵۲	٪۵۸/۴۳	٪۵۶/۲۴	٪۷۰/۲۰	٪۷۳/۹۸	٪۷۸/۰۷

به کمک تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی (SEM) نحوه توزیع دارو در فیلم بررسی شد. تصویربرداری میکروسکوپی از سطح فیلم‌ها به مطالعه چگونگی توزیع دارو و تبلور مجدد دارو در فیلم کمک می‌کند. تصویربرداری از فیلم‌های بدون دارو و دارای داروی بتامتازون در دستگاه میکروسکوپ الکترونی روبشی نشان‌دهنده ساختار متخلخل فیلم‌های دهانی بود که مرتبط با ظرفیت بالای جذب آب می‌باشد. از این موضوع می‌توان نتیجه گرفت که زمان مناسب ازهم‌پاشیدگی فیلم در محیط دهان، به مقادیر بزاق دهان وابسته است. مقایسه عکس‌های SEM گرفته‌شده از فیلم‌های بدون داروی بتامتازون و فیلم‌های حاوی بتامتازون با بزرگنمایی مختلف در شکل ۲ نشان داده شده و حاکی از وجود بی‌نظمی و ناهمواری‌های بیشتری در فیلم‌های بدون دارو در مقایسه با فیلم‌های حاوی دارو می‌باشد.

مقایسه تصاویر میکروسکوپی فیلم های دهانی حاوی بتامتازون و فیلم های دهانی بدون بتامتازون



1. تصویر SEM از فیلم های بدون بتامتازون

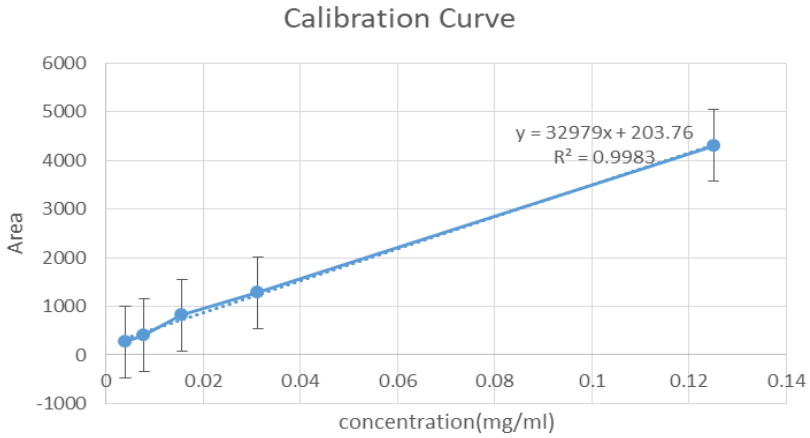
2. تصویر SEM از فیلم های لود شده با بتامتازون

شکل ۲. مقایسه تصاویر بدست آمده از تصویربرداری میکروسکوپی روبشی (SEM)

در بخش بعدی، از روش HPLC جهت شناسایی و تعیین مقادیر بتامتازون استفاده شد و نتایج آن در نمودار شکل ۳ نشان داده شده است. فاز متحرک شامل (فاز A) استونیتریل و (فاز B) آب دیونیزه با نسبت A:65% و B:35% می‌باشد. ستون مورد استفاده C18 و جریان روی ۱ml/min و دتکتور uv به

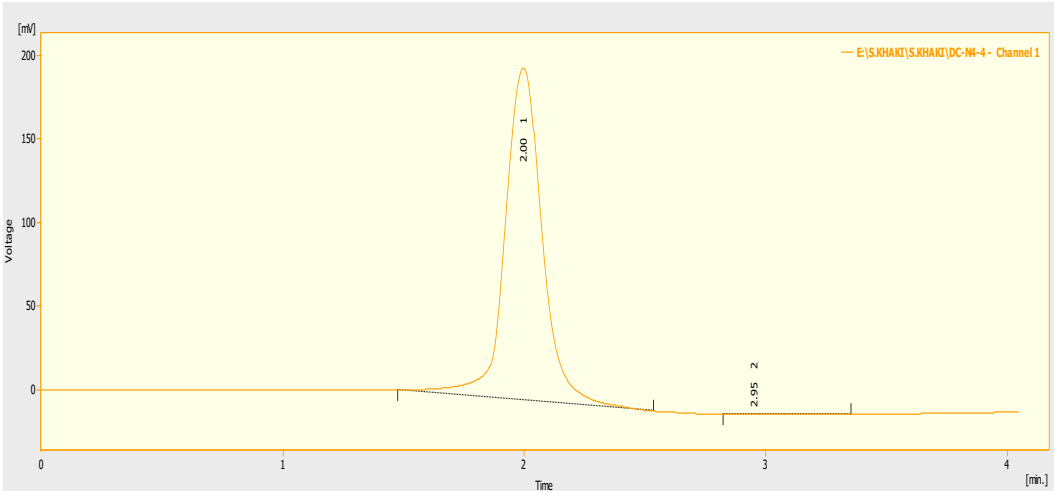
[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.4.3.4]
[DOI: 10.52547/jarums.22.4.393]

طول موج ۲۵۴ نانومتر تنظیم شد. جهت تعیین معادله کالیبراسیون از ۵ غلظت استاندارد بتامتازون استفاده شد و بعد از تزریق به دستگاه HPLC و محاسبات مربوطه معادله با R^2=۰/۹۹۸۳ بدست آمد [۳۲].



شکل ۳. نمودار کالیبراسیون بتامتازون

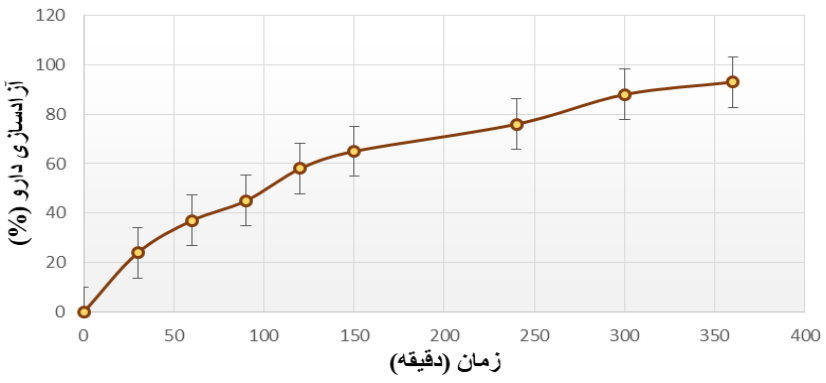
در ادامه برای اندازه‌گیری مقدار دارو در محیط شبیه‌سازی‌شده (بزاق مصنوعی) از منحنی کالیبراسیون روش HPLC استفاده شد و با توجه به معادله بدست‌آمده از آن، مقدار دارو در فیلم‌های ساخته شده محاسبه شد. میانگین محتوی دارو در فیلم‌ها طبق فارماکوپه در محدوده ۱۱۵-۸۵ درصد قابل قبول می‌باشد. طبق نتایج به دست آمده و بر اساس شکل ٤، محتوای دارو در همه فیلم‌ها بین ۹۸-۹٤ درصد متغیر بود. این موضوع نشانگر توزیع یکنواخت دارو در فیلم پلیمری می‌باشد[۳۳].



شکل ٤. تعیین مقدار دارو موجود در فیلم

در مرحله بعد، پروفایل رهش دارو ارزیابی شد. نتایج این بخش در شکل ۵ نشان داده شده و حاکی از آزادسازی حدود ۳۰-۲۵ درصد دارو در ۲۰ دقیقه اول در محیط آزمایشگاهی بود که به احتمال بالا مربوط به سطح فیلم می‌باشد. با گذشت زمان میزان تورم پلیمرهای هیدروفیل مثل HPMC افزایش می‌یابد و در نتیجه آزادسازی دارو بیشتر می‌شود به شکلی که بعد از گذشت مدت زمان ۶ ساعت بیش از ۹۰ درصد دارو آزاد شده است. بررسی‌های رهش در مورد این پلیمرها نشان داده که حلالیت پلیمر در آب یکی از اصلی‌ترین عوامل موثر در رهش دارو می‌باشد.

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.4.3.4]
[DOI: 10.52547/jarums.22.4.393]



شکل ۵. پروفایل آزادسازی دارو درمحیط in-vitro

باتوجه به یکنواختی جامعه نمونه‌ها و یکسان‌بودن روش اندازه‌گیری و شرایط آزمایش، مقادیر تقریباً یکسان هستند.

بحث

یکی از اهداف سیستم‌های دارورسانی جدید، طراحی اشکال دارویی با کمترین عوارض جانبی و بیشترین اثر درمانی است که بیمار با دریافت دوز کمتری از دارو با سرعت بیشتری درمان شود. فیلم‌های دهانی یکی از اشکال دارویی موضعی هستند که اخیراً تحقیقات زیادی روی آن‌ها در حال انجام است [۳۴،۳۵]. فیلم‌های دهانی با هدف قراردادن مخاط دهان بدون نیاز به مصرف آب، جویدن و بلعیدن، عدم احساس خفگی توسط بیمار و افزایش زیست دستیابی از راه مهار گذر اول کبدی باعث افزایش پذیرش و همکاری بیمارن مخصوصاً جمعیت بیماران خردسال و سالمند شده است و درحال تبدیل‌شدن به یکی از مهمترین اشکال نوین دارورسانی هستند [۳۶]. به‌عنوان شبکه‌های پلیمری پیچیده خوراکی، فیلم‌های نازک دهانی پلتفرم‌های چند جزئی جهت رهاسازی کنترل‌شده دارو هستند که اصلی‌ترین بخش آن‌ها پلیمرهای آبدوست می‌باشند. پلیمرها علاوه بر نقش پررنگی که به‌عنوان اجزای ضروری فرمولاسیون در صنایع دارویی و زیست پزشکی دارند، از نقش منحصر به فردی در طراحی و ساخت دستگاه‌ها و سیستم‌های پیچیده دارورسانی نیز برخوردار می‌باشند [۳۷]. در این مطالعه فیلم‌های دهانی حاوی داروی بتامتازون با استفاده از HPMC، PVA، موم زنبورعسل، بوراکس و گلیسرول با روش تبخیر حلال تهیه شدند و دارای خصوصیاتی همچون توزیع یکنواخت دارو، pH سطحی خنثی، تورم‌پذیری مناسب، خصوصیات ظاهری و مکانیکی مناسب می‌باشند. PVA یک پلیمر محلول در آب است که با هیدرولیز جزئی یا کامل پلی وینیل استات تهیه می‌شود که به عنوان یکی از پلیمرهای تشکیل‌دهنده فیلم استفاده شده است. فیلم‌های بتامتازون به واسطه بارگذاری بخشی از دارو در سطح فیلم شروع اثر سریعی داشته و در ادامه با آزادسازی آهسته رهش طی مدت ۶ ساعت به آزادسازی دارو ادامه می‌دهند. نکته قبل توجه در این فیلم‌ها امکان تغییر سرعت رهاسازی دارو می‌باشد که به راحتی با کمک تغییر ترکیب درصد پلیمرهای هیدروفیل و هیدروفوب انجام‌پذیر است [۳۸].

فیلم‌های دهانی در مقایسه با فرم‌های دارورسانی خوراکی انعطاف پذیری و قابلیت بلع بهتری داشته و از امکان حمل و نقل راحت‌تری دارند. درخصوص اشکال دارویی مایع، نکاتی همچون اندازه‌گیری دقیق و تکان دادن قبل از مصرف باید مورد توجه واقع شوند. علاوه بر این، حجم مصرفی موثر آنان نیز از اهمیت قابل توجهی برخوردار است زیرا مقادیر کم ممکن

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.4.3.4]
[DOI: 10.52547/jarums.22.4.393]

است منجر به ناکامل بودن روند درمان شود درحالی‌که مقادیر زیاد آن‌ها ممکن است به عدم پذیرش از سوی بیماران منجر گردد. برخلاف مایعات، فیلم‌های نازک دهانی به علت دارابودن مقدار دقیقی از دارو در هر قطعه دقت دارورسانی با دوز مشخص را بهبود می‌بخشند. بسته به دستگاه بسته‌بندی، دستیابی به انعطاف‌پذیری بالا با دوز بالا نیز امکان‌پذیر است، زیرا می‌توان از پخش‌کننده نوار الکترونیکی استفاده کرد که به سادگی با کنترل یک سیستم الکترونیکی با نمایشگر، امکان توزیع نوارهای جداگانه با دوزهای قابل تنظیم را فراهم می‌کند [٣٩]. علاوه بر این، پایداری ضعیف اشکال دارویی مایع، به‌ویژه مخلوط‌های مبتنی بر آب نیز یکی دیگر از مشکلات آن‌ها می‌باشد، در حالی که اکثر فرمولاسیون‌های فیلم‌های نازک دهانی از پایداری بهتری برخوردار بوده و نیاز به افزودن مواد جانبی جهت بهبود ماندگاری ندارند [٤٠]. از نقطه‌نظر بالینی، برخی از فیلم‌های دهانی ممکن است فراهمی زیستی خوراکی داروها را با متابولیسم گذر اول کبدی، با افزایش جذب ماده دارویی از طریق مخاط دهان و کاهش دوز لازم برای دستیابی به اثر درمانی، بهبود بخشند، که ممکن است به کاهش عوارض جانبی بیانجامد. با این وجود، این مسیر جذب ممکن است در درمان‌های دارویی که شروع سریع آن ضروری است نیز سودمند باشد [٤١].

تحقیقات متعددی در جهت مطالعه و ارزیابی فیلم‌های دهانی با استفاده از داروهایی همچون دیفن‌هیدرامین و ایبوپروفن و داروهای کورتیکواستروییدی از جمله تریامسینولون استونايد به روش تبخیر حلال به منظور درمان بیماری دهانی مانند آفت راجعه و لیکن پلان دهانی انجام شده‌اند. در یک تحقیق انجام شده در سال ٢٠١٨، ترکیبی از پلیمرهای HPMC و PVA به‌عنوان پلیمرهای تشکیل‌دهنده فیلم به همراه پلیمر گلیسرول به عنوان پلاستی سایزر در ساخت فیلم‌های دهانی دگزامتازون استفاده شده است [٤٢].

اخیراً در مطالعه‌ای توسط لیم و همکاران [٢] فیلم‌های نازک دهانی شامل کلرهگزیدین (ترکیب اصلی) به همراه یک ترکیب دارویی جانبی دیگر (بتامتازون، لیدوکایین و یا دیکلوفناک) به روش قالب‌گیری حلال تهیه شدند. در این تحقیق سرعت آزادسازی کلرهگزیدین در تمامی فیلم‌ها نسبتاً پایین بود، درحالی‌که آزادسازی ترکیبات دارویی جانبی این فیلم‌ها (لیدوکایین یا بتامتازون) از سرعت بالاتری برخوردار بود. خواص آنتی‌باکتریال این فیلم‌ها در بافت لثه جداسازی شده از خوک بررسی شده و حاکی از اثربخشی بسیار بالا و اثرات درمانی قابل‌توجهی علیه بیوفیلم‌های باکتریایی بافت دهان و لثه بوده است.

در طی مطالعه‌ای دیگر مشخص شد که موم زنبورعسل در ترکیب با اولئیک اسید خواص پلاستی سایزی نشان داده و باعث افزایش الاستیسیته و کشش فیلم‌های نهایی شد که ویژگی بسیار مطلوبی است [٣۶]. فیلم‌های ساخته شده از این پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر خصوصیات فارماسیوتیکسی مناسب و دلخواهی را نشان دادند. برش دادن و انتقال فیلم‌های دهانی ساخته شده از موم زنبورعسل آسان است، چسبندگی قابل قبولی دارد و با اتصال به ناحیه بین لثه و لب بالایی اختلالی در فعالیت‌های روزانه فرد و خوردن و آشامیدن ایجاد نمی‌کند و به علاوه، در صورت تمایل فرد قابلیت خارج شدن سریع و آسان از دهان فرد را دارد و اتصال آن به بافت به قدری نیست که موقع جداشدن به بافت آسیب بزند. قابل ذکر است که این فرایند چندین محدودیت دارد، به‌طور مثال پلیمر موم زنبور عسل بسیار آبگریز (هیدروفوب) بوده و باید در حلال‌های آلی مثل کلروفرم، اتر، بنزن، تتراکلروکربن و استون حل شود که ممکن است عوارضی را به دنبال داشته باشد. همچنین، زمان زیادی برای تهیه یک محلول شفاف و یکنواخت از پلیمر لازم است و حباب‌های هوای

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.4.3.4]
[DOI: 10.52547/jarums.22.4.393]

محبوس شده در محلول پلیمر و دارو به سختی خارج می شوند.

فرایند خشک شدن فیلم‌ها نیز فرایند نسبتاً زمانبری است. بررسی خصوصیاتی همچون وزن، ضخامت و مقاومت فیلم‌ها در فیلم‌های حاوی بتامتازون نشان می‌دهد که فیلم‌های ساخته‌شده قوام نسبی دارند (باقوام و شکننده). اندازه‌گیری pH سطحی فیلم‌ها نشان داد که در محدوده pH سطحی حفره دهانی بود و باعث تحریک محیط مخاط دهان نمی‌شود. بر اساس مطالعات گذشته هرچه درصد تورم پلیمرهای فیلم بیشتر باشد دارو با سرعت بیشتری آزاد می‌شود [۴۳]. آنالیز نمونه‌های تهیه شده با میکروسکوپ الکترونی نیز نشان می‌دهد که بی‌نظمی‌ها و ناهمواری‌های فیلم‌های بدون دارو در مقایسه با فیلم‌های حاوی دارو بیشتر است که به نظر می‌رسد بارگذاری دارو در فیلم این ناهمواری‌ها را کاهش داده و فضاهای خالی سطح فیلم را پر نموده است. علاوه بر این‌ها، ارزیابی‌های انجام شده نشان‌دهنده پراکندگی یکنواخت و عالی دارو در تمام فیلم بوده‌اند. پلیمرهای تشکیل دهنده فیلم شامل موم زنبورعسل، PVA، PVP، HPMC می‌شوند که خود باعث ایجاد خواص مخاط چسبی فیلم و نیز آزادسازی آهسته دارو از فیلم می‌گردد. علاوه بر این، نتایج حاصل شده از آزمایشات تورم پذیری نشانگر بیشتربودن تورم‌پذیری و جذب آب در فیلم‌های بارگذاری شده با بتامتازون بوده‌اند. از آن جایی که پلیمرهای هیدروفیل فیلم آب را جذب می‌کنند و مولکول‌های آب پیوند قوی با گروه هیدروکسیل برقرار می‌کنند، تورم پذیری بیشتر این فیلم‌ها توجیه می‌شود. طبق مطالعات پیشین که بر روی اثر پلاستی سایزر در ساخت فیلم‌های دهانی انجام شده بود گلیسرول به‌عنوان بهترین گزینه جهت ایفای نقش پلاستی سایزی انتخاب شده است بدون آنکه باعث تغییری در زمان بازشدن فیلم داشته باشد [۴۴].

محدودیت‌های پژوهش

در این مطالعه تمامی فیلم‌های تهیه‌شده دارای مقادیر و نسبت‌های یکسانی از مواد تشکیل‌دهنده بودند و فیلم‌ها با نسبت‌های متفاوت ساخته نشده بودند. برای بررسی فیلم‌ها با مقادیر و نسبت‌های مختلف از مواد سازنده می‌توان از نرم افزار Design Expect به جهت بهینه سازی فرمولاسیون با کیفیت بالا استفاده نمود که در این مطالعه به علت محدودیت‌های مالی و زمانی قابل انجام نبود.

نتیجه‌گیری

بیماری‌های دهانی همچون لیکن پلان یا آفت دهانی با درگیری مخاط دهان منجر به ایجاد زخم‌ها و زوائد دردناکی در دهان بیماران شده که قدرت بلع یا صحبت‌کردن آن‌ها را می‌تواند تحت تاثیر قرار بدهد. بتامتازون یکی از رایج‌ترین داروهای موضعی برای کنترل علائم این بیماری‌ها است که در بسیاری از موارد به‌علت پروفایل رهایش غیرقابل پیش‌بینی آن در نتیجه شسته‌شدن با بزاق، طعم نامطلوب و تمایل پایین بیماران به استفاده از این فرمولاسیون‌ها، پاسخ درمانی مطلوب را نشان نمی‌دهد. در این مطالعه، فیلم‌های دهانی حاوی بتامتازون به استفاده از پلیمرهای PVA, HPMC, PVP و موم زنبورعسل ساخته شدند. بررسی‌های فیزیکی و شیمیایی نشان‌دهنده مناسب‌بودن ویژگی‌های این فیلم‌ها مانند تورم‌پذیری و ضخامت برای استفاده به عنوان سیستم‌های دارورسانی دهانی بوده است. همچنین نتایج مربوط به رهاسازی دارو در محیط آزمایشگاهی نشان‌دهنده پروفایل رهاسازی دارو آهسته و تدریجی در مدت زمان ۳۶۰ دقیقه بود. با توجه نتایج بدست‌آمده می‌توان نتیجه گرفت که فیلم‌های دهانی با استفاده از پلیمرهای PVA, HPMC, PVP و موم زنبورعسل به کمک داروی بتامتازون می‌تواند یک گزینه کاربردی در توسعه سیستم‌های دارورسانی

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.4.3.4]
[DOI: 10.52547/jarums.22.4.393]

دهانی در لیکن پلان یا آفت‌های دهانی باشد که البته به تحقیقات گسترده‌تری نیاز دارد.

کد اخلاق

این تحقیق یک نوع مطالعه کاربردی بود که حاصل نتایج پایان نامه با کد اخلاق IR.ARUMS.REC.1398.633 می‌باشد.

References

1- Karki S, Kim H, Na SJ, Shin D, Jo K, Lee J. Thin films as an emerging platform for drug delivery. Asian J Pharm Sci. 2016 Oct; 11(5):559–74.

2- Lim SY, Dafydd M, Ong JJ, Ord-McDermott LA, Board-Davies E, Sands K, et al. Mucoadhesive thin films for the simultaneous delivery of microbicide and anti-inflammatory drugs in the treatment of periodontal diseases. Int J Pharm. 2020 Jan; 573.

3- Scholz OA, Wolff A, Schumacher A, Giannola LI, Campisi G, Ciach T, et al. Drug delivery from the oral cavity: focus on a novel mechatronic delivery device. Drug Discov Today. 2008 Dec; 13(5–6):247–53.

4- Sankar V, Hearnden V, Hull K, Juras DV, Greenberg M, Kerr A, et al. Local drug delivery for oral mucosal diseases: Challenges and opportunities. Oral Dis. 2011 Apr; 17(1):73–84.

5- Senel S, Hincal A. Drug permeation enhancement via buccal route: Possibilities and limitations. J Control Release. 2001 May; 72(1–3):133–44.

6- Song G, Banov D, Bassani AS, Valdez BC. Evaluation of the safety, cell migration, and mucoadhesive properties of a mucoadhesive polymer blend in human oral mucosa. AAPS Pharm Sci Tech. 2017 Jul; 18(5):1617–23.

7- Garipova VR, Gennari CGM, Selmin F, Cilurzo F, Moustafine RI. Mucoadhesive interpolyelectrolyte complexes for the buccal delivery of clobetasol. Polymers (Basel). 2018 Jan; 10(1):85.

8- Said Z, Murdoch C, Hansen J, Madsen LS, Colley HE. Corticosteroid delivery using oral mucosa equivalents for the treatment of inflammatory mucosal diseases. Eur J Oral Sci. 2021 Mar; 129(2):e12761.

9- Ghodake PP, Karande KM, Osmani A, Bhosale RR, Harkare BR, Kale BB. Mouth dissolving films: Innovative vehicle for oral drug delivery. Int J Pharma Res Rev. 2013 Oct; 2(10):41–7.

10- Lee JW, Park JH, Robinson JR. Bioadhesive-based dosage forms: The next generation. J Pharm Sci. 2000 Jul; 89(7):850–66.

11- Veuillez F, Kalia YN, Jacques Y, Deshusses J, Buri P. Factors and strategies for improving buccal absorption of peptides. Eur J Pharm Biopharm. 2001 Mar; 51(2):93–109.

12- Alves TFR, Rios AC, Silva Pontes KD, Portella DL, Aranha N, Severina P, et al. Bilayer mucoadhesive buccal film for mucosal ulcers treatment: Development, characterization, and single study case. Pharmaceutics [Internet]. 2020 Jul; 12(7):657.

13- Ways TMM, Lau WM, Khutoryanskiy VV. Chitosan and its derivatives for application in mucoadhesive drug delivery systems. Polymers (Basel). 2018 Mar; 10(3):267.

14- Lodi G, Manfredi M, Mercadante V, Murphy R, Carrozzo M. Interventions for treating oral lichen planus: corticosteroid therapies. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Feb; 2(2):CD001168.

15- Edmans JG, Clitherow KH, Murdoch C, Hatton PV, Spain SG, Colley HE. Mucoadhesive electrospun fibre-based technologies for oral medicine. Pharmaceutics. 2020 Jun; 12(6):504.

16- Cilurzo F, Gennari CGM, Selmin F, Epstein JB, Gaeta GM, Colella G, et al. A new mucoadhesive dosage form for the management of oral lichen planus: Formulation study and clinical study. Eur J Pharm Biopharm. 2010 Nov; 76(3):437–42.

17- Gupta S, Jawanda MK. Oral lichen planus: An update on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management. Indian J Dermatol. 2015 May-Jun; 60(3):222–9.

18- Kurago ZB. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: An overview. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016 Jul; 122(1):72–80.

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]

[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.4.3.4]

[DOI: 10.52547/jarums.22.4.393]

19- Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: Recurrent aphthous stomatitis. Br J Oral Maxillofac Surg. 2008 Apr; 46(3):198–206.
20- Ismail SB, Kumar SKS, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. J Oral Sci. 2007 Jun; 49(2):89–106.
21- Silva EL, Lima TB, Rados PV, Visioli F. Efficacy of topical non-steroidal immunomodulators in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig. 2021 Sep; 25(9):49–69.
22- Aghamajidi A, Raoufi E, Parsamanesh G, Jalili A, Salehi-Shadkami M, Mehrali M, et al. The attentive focus on T cell-mediated autoimmune pathogenesis of psoriasis, lichen planus and vitiligo. Scand J Immunol. 2021 Apr; 93(4): 353–369.
23- Sandhu S, Klein BA, Al-Hadlaq M, Chirravur P, Bajonaid A, Xu Y, et al. Oral lichen planus: comparative efficacy and treatment costs-a systematic review. BMC Oral Health [Internet]. 2022 May; 22(1):161–170.
24- Rotaru D, Chisnoiu R, Picos A, Picos A, Chisnoiu A. Treatment trends in oral lichen planus and oral lichenoid lesions (Review). Exp Ther Med. 2020 Dec; 20(6):1–5.
25- Samiee N, Taghavi Zenus A, Mehdipour M, Shokri J. Treatment of oral lichen planus with mucoadhesive mycophenolate mofetil patch: A randomized clinical trial. Clin Exp Dent Res. 2020 Oct; 6(5):506–11.
26- Sevinç Özakar R, Özakar E. Current overview of oral thin films. Turkish J Pharm Sci. 2021 Feb; 18(1):111–21.
27- Arya A, Chandra A, Sharma V, Pathak K. Fast dissolving oral films: An innovative drug delivery system and dosage form. Int J ChemTech Res. 2010 Jan-Mar; 2(1):576–83.
28- Elshafeey AH, El-Dahmy RM. Formulation and development of oral fast-dissolving films loaded with nanosuspension to augment paroxetine bioavailability: In vitro characterization, ex vivo permeation, and pharmacokinetic evaluation in healthy human volunteers. Pharmaceutics. 2021 Nov; 13(11):1869.
29- Panraksa P, Udomsom S, Rachtanapun P, Chittasupho C, Ruksiriwanich W, Jantrawut P. Hydroxypropyl methylcellulose e15: A hydrophilic polymer for fabrication of orodispersible film using syringe extrusion 3d printer. Polymers (Basel). 2020 Nov; 12(11):1–14.
30- Kumar GP, Phani AR, Prasad RGSV, Sanganal JS, Manali N, Gupta R, et al. Polyvinylpyrrolidone oral films of enrofloxacin: Film characterization and drug release. Int J Pharm. 2014 Aug; 471(1–2):146–52.
31- Najafi RB, 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 Spring; 15(6): 132–40. [Full text in Persian]
32- Vairale AS, Sivaswaroop P, Bandana S. Development and validation of stability-indicating HPLC method for betamethoasone dipropionate and related substances in topical formulation. Indian J Pharm Sci. 2012 Mar-Apr; 74(2):107–15.
33- Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis. Biomed Reports. 2019 Jun; 11(2):47–50.
34- Diaz-Salmeron R, Toussaint B, Huang N, Ducournau EB, Alviset G, Dufay SG, et al. Mucoadhesive poloxamer-based hydrogels for the release of HP-β-CD-complexed dexamethasone in the treatment of buccal diseases. Pharmaceutics. 2021 Jan; 13(117):1-26.
35- Singh M, Tiwary AK, Kaur G. Investigations on interpolymer complexes of cationic guar gum and xanthan gum for formulation of bioadhesive films. Res Pharm Sci. 2010 Jul-Dec; 5(2):79–87.
36- Vetchý D, Landová H, Gajdziok J, Doležel P, Daněk Z, Štembírek J. Determination of dependencies among in vitro and in vivo properties of prepared mucoadhesive buccal films using multivariate data analysis. Eur J Pharm Biopharm. 2014 Apr; 86(3):498–506.
37- Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Oral films: Current status and future perspectives. J Control Release. 2015 May; 206:1–19.
38- Khairnar GA, Sayyad FJ. Development of buccal drug delivery system based on mucoadhesive polymers. Int J PharmTech Res. 2010 Jan; 2(1):719–35.
39- Wening K, Breitkreutz J. Oral drug delivery in personalized medicine: Unmet needs and novel approaches. Int J Pharm. 2011 Feb; 404(1–2):1–9.

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.4.3.4]
[DOI: 10.52547/jarums.22.4.393]

40- Hoffmann EM, Breitenbach A, Breitkreutz J. Advances in orodispersible films for drug delivery. Expert Opin Drug Deliv. 2011 Mar; 8(3):299–316.
41- Puthli SP, Dixit RP. Oral strip technology: Overview and future potential. J Control Release. 2009 Oct; (139):94–107.
42- Pechová V, Gajdziok J, Muselík J, Vetchý D. Development of orodispersible films containing benzydamine hydrochloride using a modified solvent casting method. AAPS PharmSci Tech. 2018 Aug; 19(6):2509–18.
43- Saxena A, Tewari G, Saraf SA. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal patch of acyclovir utilizing inclusion phenomenon. Brazilian J Pharm Sci. 2011 Dec; 47(4):887–97.
44- Vuddanda PR, Montenegro-Nicolini M, Morales JO, Velaga S. Effect of plasticizers on the physico-mechanical properties of pullulan based pharmaceutical oral films. Eur J Pharm Sci. 2017 Jan; 96:290–8.

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-08-03]
[DOR: 20.1001.1.22287280.1401.22.4.3.4]
[DOI: 10.52547/jarums.22.4.393]