

The Effect of Type and amount of Polymer on the Bioadhesive Properties and Drug Release of Diclofenac Sodium Buccoadhesive Films

Jafar Akbari¹,
Majid Saeedi²,
Katayoun Morteza-Semnani³,
Masood Ameri⁴

¹ Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Pharmaceutical Sciences Research Centre, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Professor, Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received January 8, 2013 ; Accepted May 11, 2014)

Abstract

Background and purpose: Buccal delivery of drug provides an attractive alternative to the oral route of drug administration and a convenient route of administration for both systemic and local drug delivery. Absorption of therapeutic agents from the oral cavity provides a direct entry for such agents into the systemic circulation, thereby avoiding first-pass metabolism and gastrointestinal degradation. The objective of this study was to develop and characterize mucoadhesive buccal films from diclofenac sodium.

Material and Methods: Buccal films containing diclofenac sodium were prepared using solvent casting method. Eudragit L₁₀₀₋₅₅ was used as film forming polymer, and HPMC K₄M and PVP K25 were used as mucoadhesive polymers. The effect of type and amount of polymer on drug release rate, swelling and erosion rate and the Mucoadhesion strength were evaluated.

Results: HPMC K₄M decreased the rate of drug release but adding PVP K25 increased the drug release. Adding hydrophilic polymers such as HPMC K₄M, and PVP K25, significantly increased the swelling percentage. Moreover, increase in HPMC K₄M amount, decreased the erosion percentage and increased the mucoadhesive strength.

Conclusion: Eudragit buccal films can be successfully used as a mucoadhesive carrier in buccal drug delivery systems for drugs with high first-pass metabolism. Also, this study proved the effect of hydrophilic polymers on drug release profile and other properties of the films.

Keywords: Buccal film, mucoadhesive, diclofenac, eudragit L₁₀₀₋₅₅

بررسی تأثیر نوع و مقدار پلیمر بر قدرت مخاط چسبی و سرعت آزادسازی دارو از فیلم‌های مخاط چسب داخل‌گونه‌ای دیکلوفناک سدیم

جعفر اکبری^۱مجید سعیدی^۲کتایون مرتضی سمنانی^۳مسعود عامری^۴

چکیده

زمینه و هدف: دارورسانی داخل‌گونه‌ای یک جایگزین مناسب برای تجویز دارو از راه خوراکی و یک روش مناسب تجویز، جهت عملکرد سیستمیک و موضعی دارو است. جذب عوامل درمانی از حفره‌ی دهان باعث ورود مستقیم این عوامل به گردش خون سیستمیک می‌شود. بنابراین اثر گذر اول کبدی و تخریب گوارشی ممانعت به عمل می‌آید. هدف از این مطالعه، توسعه و توصیف فیلم‌های داخل‌گونه‌ای دیکلوفناک سدیم بوده است.

مواد و روش‌ها: فیلم‌های داخل‌گونه‌ای دیکلوفناک سدیم با استفاده از روش تبخیر حلال تهیه شدند. اودراژیت ۵۵-۱۰۰ L به عنوان پلیمر تشکیل‌دهنده فیلم و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز K_۴M و پلی وینیل پیرولیدون K_{۲۵} به عنوان پلیمرهای مخاط چسب مورد استفاده قرار گرفتند. تأثیر مقدار و نوع پلیمر در سرعت آزادسازی دارو، سرعت تورم، فرسایش و قدرت مخاط چسبی فیلم‌ها بررسی شد.

یافته‌ها: افزودن هیدروکسی پروپیل متیل سلولز K_۴M باعث کاهش سرعت رهش دارو می‌شود اما اضافه نمودن پلی وینیل پیرولیدون K_{۲۵} باعث افزایش سرعت آزادسازی دارو می‌گردد. افزودن پلیمرهای هیدروفیل افزایش قابل توجهی در درصد تورم فیلم‌ها دارد. هم‌چنین افزودن هیدروکسی پروپیل متیل سلولز K_۴M باعث کاهش درصد فرسایش و افزایش قدرت مخاط چسبی می‌گردد.

استنتاج: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که فیلم‌های داخل‌گونه‌ای اودراژیت به خوبی می‌تواند به عنوان حامل مخاط چسب در دارورسانی داخل‌گونه‌ای سیستمیک برای داروهای با متابولیسم بالای گذر اول کبدی، مورد استفاده قرار گیرد. هم‌چنین نتایج به دست آمده از این مطالعه، اثر پلیمرهای هیدروفیل بر الگوی رهش دارو و دیگر خصوصیات فیلم‌ها را اثبات می‌کند.

واژه‌های کلیدی: فیلم داخل‌گونه‌ای، مخاط چسبی، دیکلوفناک، اودراژیت ۵۵-۱۰۰ L

مقدمه

راه‌های مختلف دارورسانی از قبیل خوراکی، تزریقی، استنشاقی و پوستی برای آزادسازی دارو به جریان خون سیستمیک مورد استفاده قرار می‌گیرد که در بین راه‌های تجویز دارو، دارورسانی خوراکی به

E-mail: akbari_j@yahoo.com

مؤلف مسئول: جعفر اکبری - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

۱. گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دانشجوی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۰/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۳/۱/۳۱ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۲/۲۱

دلیل مزیت‌هایی از جمله تجویز آسان و پذیرش از سوی بیماران، نسبت به سایر روش‌های تجویز، کاربرد بیشتری پیدا کرده است (۲،۱). دارورسانی خوراکی معیبه هم دارد که شامل حذف دارو پیش از جذب سیستمیک به دلیل وجود آنزیم‌های هیدرولیزکننده دستگاه گوارش به ویژه در معده و نیز اثر گذر اول کبدی می‌باشد. از طرفی در سال‌های اخیر آزادسازی عوامل درمانی از طریق راه‌های مخاطی بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در این میان دارورسانی از طریق مخاط دهان بیشتر مورد توجه قرار گرفته است (۳). دارورسانی از طریق مخاط دهان از سه طریق زیربانی، داخل گونه‌ای و لثه‌ای صورت می‌پذیرد. جذب عوامل درمانی از حفره دهان به دلیل وجود عروق خونی فراوان در حفره دهان، سبب ورود مستقیم این عوامل درمانی به گردش خون سیستمیک می‌شود (۴). در سال‌های اخیر برای دارورسانی داخل گونه‌ای اشکال مختلف مخاط چسب شامل قرص‌ها، فیلم‌ها، پچ‌ها، پمادها و ژل‌ها توسعه یافته‌اند که در این بین، فیلم‌های داخل گونه‌ای بیشتر مورد توجه واقع شده است (۵). فیلم‌های داخل گونه‌ای از نظر ماندگاری در مخاط دهان نسبت به ژل‌های داخل گونه‌ای بهتر هستند زیرا ژل‌ها به راحتی توسط بزاق از محل شسته و برداشته می‌شوند. همچنین به دلیل انعطاف پذیری و مصرف آسان به قرص‌های داخل گونه‌ای، ترجیح داده می‌شود (۶).

در مطالعه‌ای برای تهیه فیلم‌های داخل گونه‌ای پروپرانولول هیدروکلراید از اودراژیت L۱۰۰ به عنوان پلیمر پایه استفاده شد و تأثیر دو پلیمر هیدروفلیل Carbopol ۹۳۴ و Polyvinylpyrrolidone K۳۰ بر سرعت رهش دارو بررسی شد. نتایج به دست آمده نشان داد که استفاده از Polyvinylpyrrolidone (PVP) به دلیل این که قادر به تشکیل لایه ژل مستحکم نمی‌باشد، سبب افزایش انحلال و افزایش سرعت آزادسازی دارو می‌شود (۷).

در مطالعه دیگری برای تهیه فیلم‌های کارودیلول،

از PVP K۳۰ و سدیم آلزینات استفاده شد. نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان می‌داد که افزایش مقدار PVP K30 در فرمولاسیون‌ها، سبب افزایش سرعت آزادسازی دارو از فیلم‌های داخل گونه‌ای می‌شود (۸). هم‌چنین در مطالعه‌ای که از HPMC K4M و PVA برای تهیه فیلم‌های داخل گونه‌ای سیپروفلوکساسین استفاده شد، نتایج نشان داد که افزایش مقدار HPMC K4M در فرمولاسیون‌ها باعث کند شدن رهش دارو می‌شود. هم‌چنین باعث افزایش قدرت مخاط چسبی و تورم فیلم‌ها می‌شود (۹). دیکلوفناک سدیم یک داروی ضد التهاب غیر استروئیدی قوی است که جهت درمان درد و التهاب در اختلالات روماتیسمی، عضلانی-اسکلتی و دردهای بعد از عمل‌های جراحی مورد استفاده قرار می‌گیرد. شاخص درمانی باریک دیکلوفناک ناشی از نیمه عمر بیولوژیکی کوتاه آن می‌باشد و به دلیل اثر گذر اول کبدی تنها حدود ۵۰ درصد از این دارو به صورت سیستمیک در دسترس می‌باشد. خصوصیات فیزیکی و شیمیایی دیکلوفناک از قبیل نیمه عمر کوتاه (۱/۵ تا ۲ ساعت) و وزن مولکولی پایین (۳۱۸/۱۳ دالتون)، باعث شده است که این دارو گزینه مناسبی برای دارورسانی داخل گونه‌ای باشد (۱۰،۱۱). هدف از این مطالعه تهیه فیلم‌های داخل گونه‌ای دیکلوفناک سدیم برای اثرات ضد دردی و ضد التهابی در حفره دهان می‌باشد که از اودراژیت ۵۵-۱۰۰ L به عنوان پلیمر پایه در تهیه فیلم‌ها استفاده شد. هم‌چنین پلیمرهای PVP K25 و K4M Hydroxypropyl به عنوان پلیمرهای مخاط چسب جهت فراهم آوردن فیلم‌هایی با خواص زیست چسبی مناسب و اصلاح سرعت آزادسازی دارو، به فیلم‌های اودراژیت اضافه شد.

مواد و روش‌ها

جهت انجام این مطالعه آزمایشگاهی، از دیکلوفناک سدیم تهیه شده از شرکت البرز دارو ایران، پلی وینیل پیرولیدون K25 و پتاسیم هیدروژن فسفات

جدول شماره ۱: میزان کلی مواد تشکیل دهنده فرمولاسیون ها بر حسب میلی گرم در هر پتری دیش

کد فرمولاسیون	Drug	اجزاء تشکیل دهنده فرمولاسیون (mg)		
		PVP K25	HPMC K4M	Eudragit L ₁₀₀₋₅₅
F ₁	۱۰۰	—	—	۱۳۰۰
F ₂	۱۰۰	—	۵۰	۱۲۵۰
F ₃	۱۰۰	—	۱۰۰	۱۲۰۰
F ₄	۱۰۰	—	۱۵۰	۱۱۵۰
F ₅	۱۰۰	۵۰	—	۱۲۵۰
F ₆	۱۰۰	۱۰۰	—	۱۲۰۰
F ₇	۱۰۰	۱۵۰	—	۱۱۵۰

بررسی سرعت آزادسازی دارو از فیلم ها

جهت بررسی سرعت آزادسازی دارو از فیلم های مخاطب چسب داخل گونه ای، از دستگاه انحلال شماره ۲ فارماکوپه ایالات متحده استفاده شد. محیط انحلال بافر فسفات با pH=۶/۲ برابر با ۶/۲ و به میزان ۹۰۰ میلی لیتر و دمای محیط ۳۷ درجه سانتی گراد بوده و دور دستگاه روی ۱۰۰ دور در دقیقه تنظیم شد. فیلم ها با وزن مشخص و برابر در محیط های انحلال انداخته شد و در فواصل زمانی ۱۵ دقیقه ای از محیط ها نمونه برداری صورت پذیرفت و جذب نوری نمونه ها توسط اسپکتروفتومتر در طول موج ۲۷۴/۵ نانومتر قرائت و توسط منحنی استاندارد غلظت ها محاسبه شد (۱۲).

تعیین میزان تورم فیلم ها

جهت بررسی میزان تورم فیلم ها از دستگاه شماره ۲ فارماکوپه ایالات متحده و بافر فسفات با pH برابر با ۶/۲ و سرعت چرخش ۱۰۰ دور در دقیقه و دمای ۳۷ درجه سانتی گراد استفاده شد. فیلم های خشک پس از توزین داخل سبدهای دستگاه انحلال قرار داده شد و در محیط انحلال غوطه ور شد. در فواصل زمانی مشخص سبدها از محیط انحلال خارج گردید و دوباره فیلم ها توزین شدند و میزان تورم فیلم ها از طریق فرمول زیر محاسبه گردید (۱۱):

$$\text{Water uptake\%} = (W_2 - W_1) / W_1$$

W_1 = وزن ابتدایی فیلم

W_2 = وزن فیلم خیس که همان لحظه از محیط بیرون

آورده شده

تهیه شده از شرکت مرک آلمان، اودراژیت ۵۵-۱۰۰ L تهیه شده از شرکت فارما پلیمر آلمان، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز K4M تهیه شده از شرکت Colorcon انگلستان و سدیم هیدروکساید، اتانول مطلق و گلیسرین تهیه شده از شرکت Scharlau اسپانیا، استفاده شد. کلیه آزمایشات سه مرتبه تکرار شد.

تهیه فیلم ها

برای تهیه فیلم های مخاطب چسب داخل گونه ای دیکلوفناک سدیم، روش تبخیر حلال مورد استفاده قرار گرفت. ابتدا مقادیر مورد نیاز از دارو، پلیمر پایه و پلیمر کمکی توزین شد (جدول شماره ۱). سپس ۳۰ سی سی اتانول مطلق در یک بشر ریخته و زیر دستگاه همزن برقی آماده اضافه نمودن سایر مواد گردید. ابتدا پلیمر پایه آرام آرام به بشر اضافه شد در حالی که دستگاه همزن با سرعت چرخش ۶۰۰ دور در دقیقه در حال هم زدن محتوای داخل بشر بود، پس از حل شدن پلیمر پایه در اتانول، پلیمر کمکی نیز به آرامی اضافه شد. پس از حل شدن پلیمر کمکی در محتوای بشر داروی وزن شده در مقدار کمی اتانول مطلق حل شده و به آرامی به بشر در حال هم خوردن، اضافه شد. عمل هم زدن تا حاصل شدن یک محلول شفاف، توسط دستگاه ادامه یافت. در پایان گلیسرین به مقدار ۱۶۰ میلی گرم به بشر حاوی محلول اضافه شد و عملیات هم زدن به منظور پراکندگی یکنواخت گلیسرین در محلول فیلم، ادامه یافت. پس از تهیه محلول فیلم، سطح داخلی پتری دیش تمیز با مقدار ناچیزی از سیلیکون چرب شد و به میزان ۲۵ سی سی از محلول تهیه شده در پتری دیش ریخته و در یک سطح هموار در دمای اتاق قرار داده شد تا اتانول موجود در پتری دیش تبخیر شود. پس از گذشت ۲۴ تا ۴۸ ساعت و تبخیر حلال، فیلم شفاف و نازک از پتری دیش جدا شد و تست های مربوطه انجام شد (۷). ضخامت فیلم های تهیه شده در محدوده ۰/۴۴۷۰ تا ۰/۴۹۷۳ میلی متر قرار داشت.

تعیین میزان فرسایش فیلم‌ها

میزان فرسایش فیلم‌ها هم همانند بررسی میزان تورم و با همان شرایط انجام شد. فقط در آخر پس از این که در فواصل زمانی مشخص سبدها بیرون آورده شد، در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد خشک شده و سپس مجدداً توزین شدند و میزان فرسایش با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد (۱۱):

$$\text{Erosion\%} = (W_1 - W_3 / W_1)$$

$$W_1 = \text{وزن ابتدایی فیلم}$$

$$W_3 = \text{وزن فیلم پس از خشک شدن}$$

تعیین قدرت مخاط چسبی فیلم‌ها

برای تعیین قدرت چسبندگی فیلم‌های مخاط چسب از دستگاهی متشکل از دو قرقره، یک لیوان پلاستیکی سبک، یک آمپول دکانتاسیون و یک ظرف حاوی سدیم آلزینات ۱۰ درصد استفاده شد. در این روش ابتدا با استفاده از چسب مایع یک قطعه نخ به طول مناسب و ثابت به فیلم وصل شد و از سمت دیگر، این نخ به لیوان پلاستیکی متصل گردید. جهت جلوگیری از اعمال نیروی وزن ظرف، قبل از قرار دادن فیلم به سطح ژل سدیم آلزینات، از یک صفحه بالا برنده در زیر لیوان پلاستیکی استفاده شد. برای انجام این آزمایش، سطح فیلم با آب تر شده و بر سطح ژل قرار گرفت و به مدت دو دقیقه صبر نموده تا این چسبندگی به خوبی صورت پذیرد. سپس بعد از پایین بردن صفحه متحرک زیر لیوان پلاستیکی، این لیوان آویزان می‌ماند و آب توسط آمپول دکانتاسیون، قطره قطره به درون لیوان می‌ریخت تا زمانی که فیلم از سطح ژل سدیم آلزینات جدا شود. سپس لیوان پلاستیکی و آب درون آن توزین شده و توسط فرمول زیر، قدرت مخاط چسبی فیلم‌ها محاسبه می‌شد:

$$\text{وزن ظرف و آب داخل آن} \times 1000 / \pi r^2 = \text{قدرت مخاط چسبی}$$

در این فرمول، g شتاب جاذبه بر حسب متر بر

مجدور ثانیه، I شعاع فیلم بر حسب متر و π برابر با ۳/۱۴ می‌باشد. هم‌چنین وزن ظرف و آب داخل آن بر حسب گرم است (۱۳).

اسپکتروسکوپی

جهت بررسی برهمکنش احتمالی میان دارو و اجزای فرمولاسیون از روش Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) استفاده شد. به این منظور از دستگاه Perkin-Elmer Spectrum One ساخت آلمان استفاده شد. جهت تهیه دیسک‌های ۱۰ میلی‌متری مورد نیاز برای انجام آزمایش، هر یک از نمونه‌ها به نسبت یک به پنج با پتاسیم برماید مخلوط شد و به مدت ۱۵ ثانیه تحت فشار سه تا شش تن قرار گرفت. دقت اسکن $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ و محدوده اسکن $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ بود.

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

جهت بررسی تغییرات احتمالی در فرم تبلور یا آمورف دارو از روش DSC استفاده شد (Perkin-Elmer pyris ساخت آلمان). برای انجام این تست، ۵ میلی‌گرم از هر نمونه برداشته شده و به صورت پرس شده به پن‌های آلومینیومی دستگاه منتقل گردید. دستگاه با سرعت ۱۰ درجه سانتی‌گراد در هر دقیقه دما را افزایش داده و به این ترتیب، نمونه‌ها در محدوده ۳۰ تا ۳۰۰ درجه سانتی‌گراد تحت تأثیر گرما قرار گرفتند. سرعت جریان بخار نیتروژن موجود در دستگاه ۵۰ میلی‌لیتر در هر دقیقه بود.

بررسی کینتیک رهش دارو

بررسی کینتیک آزادسازی دارو بر اساس چهار مدل درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پیاس انجام پذیرفت. جهت بررسی کینتیک آزادسازی، داده‌های حاصل به مدل‌های درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پیاس پردازش شد و بر اساس تعیین ضریب (t^2) و مجموع مربعات تفاضل (SS)، مدل‌های کینتیک مورد بررسی قرار گرفتند.

جهت بررسی داده‌های حاصل از آزمون رهش دارو از آنالیز واریانس و آزمون توکی (Tukey Test) استفاده گردید و ارزش P کوچک‌تر از ۰/۰۵ به عنوان مبنای نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از بررسی روند رهش دارو از فیلم‌ها در نمودارهای شماره ۱ و ۲ قابل مشاهده می‌باشد. در فرمولاسیون F_1 از اودراژیت ۵۵-۱۰۰ به تنهایی استفاده گردید. نتایج به دست آمده از بررسی سرعت آزادسازی دارو از فرمولاسیون F_1 نشان می‌دهد که پس از گذشت یک ساعت، ۷۰/۴۵ درصد دارو از فیلم آزاد شده است. در فرمولاسیون F_2 ، F_3 و F_4 به ترتیب از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز K_4M به میزان ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم برای تغییر دادن خصوصیات فیلم‌های اودراژیت استفاده شده است. بررسی‌ها نشان می‌دهد که پس از گذشت یک ساعت، ۶۲/۱۴۷ درصد دارو از فرمولاسیون F_3 و ۴۹/۹۲۱، F_2 درصد دارو از فرمولاسیون F_3 و ۴۶/۸۲۲ درصد دارو از فرمولاسیون F_4 آزاد شده است و این مقادیر کم‌تر از داروی آزاد شده از فرمولاسیون F_1 می‌باشد ($p < 0.01$). در فرمولاسیون‌های F_5 و F_6 به جای هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، با همان مقادیر پلی وینیل پیرولیدون K25 برای تغییر دادن خصوصیات فیلم‌های اودراژیت استفاده شد. برای این فرمولاسیون‌ها بررسی‌ها نشان می‌دهد که پس از گذشت یک ساعت، ۷۸/۳۳۵ درصد دارو از فرمولاسیون F_5 ، ۸۶/۵۸۸ درصد دارو از فرمولاسیون F_6 و ۹۷/۴۱ درصد دارو از فرمولاسیون F_7 آزاد شده است و این مقادیر بیش‌تر از داروی آزاد شده از فرمولاسیون F_1 می‌باشد ($p < 0.01$).

نتایج حاصل از بررسی میزان تورم فیلم‌ها به شرح زیر می‌باشد. فرمولاسیون F_1 که در تهیه آن فقط از پلیمر اودراژیت استفاده شده است، در مدت ۳۰ دقیقه

بر اساس مدل درجه صفر، مقدار داروی حل شده به میزان داروی اولیه وابسته نیست:

$$Q_t = K_0 \cdot t$$

در این رابطه Q_t ، مقدار داروی حل شده تا زمان t و K_0 ، ثابت سرعت درجه صفر می‌باشد (۱۱). بر اساس مدل درجه یک، تغییرات مقدار تام دارو نسبت به زمان با توان اول مقدار داروی حل نشده نسبت مستقیم دارد. این رابطه به صورت زیر نیز بیان می‌شود:

$$\ln M = \ln M_0 - K_1 \cdot t$$

در این رابطه M ، مقدار داروی حل نشده در زمان t ، M_0 مقدار داروی تام و k_1 ثابت سرعت درجه یک است. مدل هیگوشی در بیان رهش دارو از ماتریکس‌های همگن به کار می‌رود. در این حالت رهش دارو به وسیله نفوذ مواد محلول در ماتریکس کنترل و محدود می‌شود و مکانیسم آزادسازی از دیفوزیون پیروی می‌کند. در این مدل مقدار داروی حل شده با ریشه دوم زمان در ارتباط است. در صورتی که غلظت دارو در ماتریکس را با A ، حلالیت اشباع را با C_s و ضریب انتشار را با D نشان دهیم، این رابطه به صورت زیر بیان می‌گردد (۱۴، ۱۵).

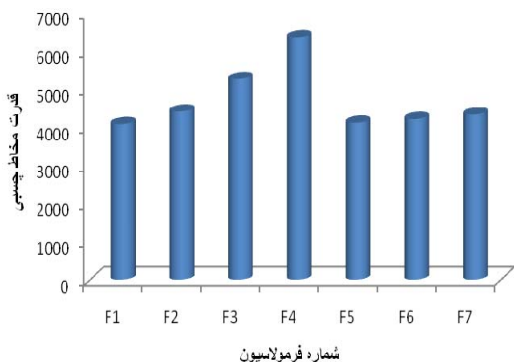
$$Q_t = [D \cdot C_s (2A - C_s)] t^{0.5} = K \cdot t^{0.5}$$

بر اساس مدل پیاس، جزء داروی آزاد شده وابسته به توان n زمان می‌باشد و به صورت زیر بیان می‌گردد:

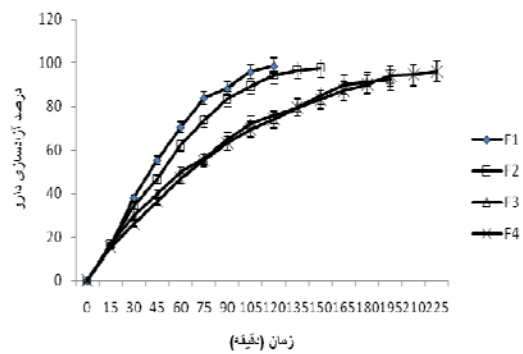
$$M_t / M_\infty = K_p \cdot t^n$$

در این رابطه n ، معرف مکانیسم رهش دارو می‌باشد. به طور خلاصه در تفسیر این امر می‌توان این‌گونه بیان نمود که اگر n برابر با ۰/۵ باشد، مکانیسم آزادسازی دارو از قانون انتشار فیک پیروی می‌کند. اگر n بین ۰/۵ تا ۱ باشد، هر دو پدیده‌ی انتشار و فرسایش در آزادسازی دارو مؤثر می‌باشد و اگر n برابر با ۱ باشد، رهش دارو از مدل درجه صفر پیروی نموده و مستقل از زمان می‌باشد (۱۶).

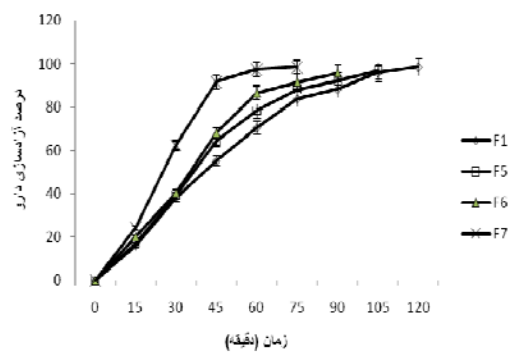
فرمولاسیون ۵۳/۹۱ درصد است. فرمولاسیون‌های F_2 ، F_3 در مدت ۱۵۰ دقیقه و F_4 در مدت ۱۸۰ دقیقه، به طور کامل وارد محیط انحلال می‌شوند و پس از گذشت یک ساعت درصد فرسایش این سه فرمولاسیون به ترتیب ۴۷/۵۱، ۳۸/۸۸۸ و ۳۰/۹۴۸ درصد می‌باشد ($p < 0/05$). هم‌چنین پس از گذشت یک ساعت درصد فرسایش فرمولاسیون‌های F_5 ، F_6 و F_7 به ترتیب ۶۱/۴۳۳، ۶۳/۸۵۴ و ۶۸/۳۱۹ درصد می‌باشد ($p < 0/05$). نتایج به دست آمده از بررسی قدرت مخاط چسبی فرمولاسیون‌ها در نمودار شماره ۳ آورده شده است. در فرمولاسیون F_1 که تنها از اودراژیت در تهیه آن استفاده شد، نیروی مخاط چسبی برابر 4091 N/m^2 می‌باشد. با اضافه کردن مقادیر هیدروکسی پروپیل متیل سلولز به فرمولاسیون‌های F_2 ، F_3 و F_4 ، شاهد افزایش قدرت مخاط چسبی بودیم. با افزایش ۵۰ میلی گرم هیدروکسی پروپیل متیل سلولز K_4M میزان نیروی مخاط چسبی به 4422 N/m^2 افزایش می‌یافت. هم‌چنین این مقدار برای فرمولاسیون‌های F_3 و F_4 که میزان بیش‌تری هیدروکسی پروپیل متیل سلولز K_4M دارند، به ترتیب 5274 N/m^2 و 6373 N/m^2 محاسبه شد ($p < 0/01$). اما برای فرمولاسیون‌های F_5 ، F_6 و F_7 برخلاف فرمولاسیون‌های F_2 ، F_3 و F_4 ، با افزایش مقدار پلی وینیل پیرولیدون تفاوت چندانی در قدرت مخاط چسبی فیلم‌ها مشاهده نشد ($p > 0/05$).



نمودار شماره ۳: نمودار ستونی مقایسه‌ی قدرت مخاط چسبی فرمولاسیون‌ها



نمودار شماره ۱: روند آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های F_1 ، F_2 ، F_3 ، F_4



نمودار شماره ۲: روند آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های F_1 ، F_5 ، F_6 ، F_7

به حداکثر میزان تورم خود می‌رسد که این مقدار برای این فرمولاسیون، ۱۵۱/۷۹۷ درصد می‌باشد. در فرمولاسیون‌های F_2 ، F_3 و F_4 با افزایش مقدار هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، حداکثر میزان تورم نیز افزایش می‌یابد و این مقادیر به ترتیب برای فرمولاسیون‌های F_2 ، F_3 و F_4 ، ۱۹۴/۳۱۲، ۲۲۱/۵۰۶ و ۲۳۵/۳۵۹ می‌باشد ($p < 0/05$). هم‌چنین در فرمولاسیون‌های F_5 ، F_6 و F_7 نیز با افزایش مقدار پلی وینیل پیرولیدون درصد تورم فیلم‌ها افزایش می‌یابد. به طوری که حداکثر میزان تورم فرمولاسیون‌های F_5 ، F_6 و F_7 به ترتیب، ۱۸۶/۳۰۹، ۲۱۳/۱۱۴ و ۲۲۰/۴۲۱ می‌باشد ($p < 0/05$).

نتایج به دست آمده از بررسی میزان فرسایش فیلم‌ها نشان می‌دهد که فرمولاسیون F_1 که در تهیه آن فقط از پلیمر اودراژیت استفاده شده است، در مدت ۹۰ دقیقه تقریباً به طور کامل وارد محیط انحلال می‌شود. هم‌چنین پس از گذشت یک ساعت درصد فرسایش این

بحث

دارورسانی از طریق مخاط یکی از روش‌های بسیار مؤثر در بهبود فراهمی زیستی داروها می‌باشد که در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است. جذب عوامل درمانی از حفره دهان، منجر به ورود مستقیم این عوامل به گردش خون سیستمیک می‌شود، در نتیجه تحت تأثیر گذر اول کبدی و تخریب گوارشی قرار نمی‌گیرد. اشکال مختلف مخاط چسب شامل قرص‌ها، فیلم‌ها، پچ‌ها، دیسک‌ها، چسب‌ها، پمادها و ژل‌ها می‌باشد که در میان این اشکال تجویز داخل گونه‌ای، فیلم‌ها توسعه بیش‌تری پیدا کرده‌اند.

از بین ۲۰ فرمولاسیونی که در این مطالعه تهیه شد، هفت فرمولاسیون که دارای خصوصیات ظاهری مناسبی بودند برای بررسی‌های بعدی انتخاب شده و از نظر سرعت آزادسازی دارو، درصد تورم، درصد فرسایش، قدرت مخاط چسبی و امکان تداخل بین دارو و پلیمر مورد بررسی قرار گرفتند. الگوی رهش دارو از ماتریکس‌های پلیمری تحت تأثیر نوع پلیمر قرار می‌گیرد. هم‌چنین مقدار پلیمر نیز می‌تواند سرعت آزادسازی را تحت تأثیر قرار دهد. به بیان دیگر، نسبت دارو- پلیمر مهم‌ترین فاکتور در تغییر سرعت آزادسازی دارو به حساب می‌آید. مکانیسم‌های احتمالی که به وسیله آن، دارو از ماتریکس‌های پلیمری می‌تواند آزاد گردد عبارتند از انتشار Fickian، انتشار non-Fickian و آزادسازی درجه صفر. اگرچه در عمل دارو از ماتریکس‌های پلیمری توسط ترکیبی از این مکانیسم‌ها آزاد می‌گردد (۱۷).

در مقایسه آزادسازی دارو از چهار فرمولاسیون نخست می‌توان این‌گونه بیان کرد که با اضافه کردن هیدروکسی پروپیل متیل سلولز به اودراژیت روند آزادسازی دارو از پلیمر در مقایسه با فرمولاسیون F₁ به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. در حقیقت با افزایش مقدار هیدروکسی پروپیل متیل سلولز در فرمولاسیون‌های F₂، F₃ و F₄، این پلیمر آب را به خود

جذب کرده و یک لایه ژل در اطراف فیلم ایجاد می‌نماید. این لایه ژلی با استحکام بالا سبب کندتر شدن فرایند انتشار دارو از فیلم می‌شود (۱۷).

در فرمولاسیون‌های F₅، F₆ و F₇ از پلیمر پلی‌وینیل پیرولیدون استفاده شده است. با افزایش مقدار این پلیمر به اودراژیت، سرعت آزادسازی دارو از پلیمر در مقایسه با فرمولاسیون F₁ به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. در واقع این پلیمر می‌تواند با جذب آب منجر به تسریع انحلال دارو گردد. هم‌چنین در طی فرایند انحلال دارو، پلیمرهای هیدروفیل می‌توانند حل شوند و باعث افزایش میزان تخلخل در فیلم و تسریع رهش دارو شوند. بنابراین می‌توان گفت که پلی‌وینیل پیرولیدون نمی‌تواند یک لایه ژل مستحکم در اطراف فیلم ایجاد نماید و فقط باعث افزایش میزان ترشدن فیلم‌ها و افزایش تخلخل فیلم‌ها می‌شود. در مطالعه‌ای برای تهیه فیلم‌های داخل گونه‌ای آمیلوراید از HPMC K₄M و Carbopol ۹۳۴ استفاده شد. نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که افزایش مقدار HPMC K₄M در فرمولاسیون‌ها باعث کاهش سرعت رهش دارو از فیلم‌ها می‌گردد زیرا یک ژل محکم در اطراف فیلم‌ها تشکیل می‌شود (۱۸). هم‌چنین در مطالعه دیگری برای تهیه فیلم‌های داخل گونه‌ای دیکلوفناک سدیم از HPMC K₄M و PVA استفاده شد. نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که استفاده از PVA باعث آزادسازی سریع دارو می‌شود در حالی که HPMC K₄M باعث کند شدن رهش دارو می‌گردد (۱۹).

در پدیده تورم، پلیمر در تماس با یک محیط آبی مثل محیط انحلال آزمایشگاه و یا مایعات دستگاه گوارش، آب را جذب کرده و متورم می‌شود و یک لایه ژلی در اطراف ماتریکس تشکیل می‌دهد. این لایه ژلی مستحکم آزادسازی دارو از ماتریکس پلیمری را کنترل می‌کند. در ماتریکس‌های هیدروفیل آزاد شدن دارو یا از طریق انتشار از لایه ژلی و یا از طریق فرسایش ماتریکس صورت می‌گیرد. ماهیت دارو است که

نیروی مخاط چسبی نمایانگر نیرویی است که باعث چسبیدن فیلم‌های مخاط چسب به مخاط می‌شود. پلیمرهای مناسب برای مخاط چسبی می‌بایست دارای گروه‌های تشکیل دهنده ی پیوند هیدروژنی باشند و خصوصیات ترپذیری و قابلیت تورم مناسب داشته باشند. سطح مخاط توسط موسین پوشیده شده است و موسین در pH فیزیولوژیک دارای بار منفی است. از طرفی تشکیل پیوندهای هیدروژنی بین گروه‌های عاملی هیدروفیل پلیمرهای مخاط چسب و لایه موکوسی شرط لازم برای مخاط چسبی مناسب و طولانی می‌باشد و هر چهقدر نقاط پیوند بیش تر باشد، افزایش قدرت مخاط چسبی مشاهده می‌شود (۲۱).

هم‌چنین پلیمرهایی که دارای وزن مولکولی و ویسکوزیته بالاتر باشند، قدرت مخاط چسبی بیش‌تری دارند. در مطالعه‌ای قرص‌های مخاط چسب کلاریترومایسین با استفاده از Carbopol ۹۳۴، HPMC K₁₅M و HPMC K₄M تهیه شد. بررسی‌های انجام شده در رابطه با قدرت مخاط چسبی این قرص‌ها نشان داد که پلیمری که دارای بیشترین وزن مولکولی و ویسکوزیته باشد، بالاترین قدرت مخاط چسبی را دارند. هیدروکسی پروپیل متیل سلولز دارای گروه‌های هیدروکسی و کربوکسی می‌باشد که در مخاط چسبی بسیار مهم هستند. در مورد قدرت مخاط چسبی باید این نکته هم ذکر شود که قدرت مخاط چسبی می‌تواند تحت تأثیر غلظت پلیمر مخاط چسب قرار بگیرد (۲۲).

از بررسی نتایج به دست آمده از داده‌های مربوط به قدرت مخاط چسبی در این مطالعه می‌توان گفت که قدرت مخاط چسبی فرمولاسیون‌هایی که در آن از پلی‌وینیل پیرولیدون به عنوان پلیمر مخاط چسب استفاده شده به مراتب کمتر از فرمولاسیون‌هایی است که در آن هیدروکسی پروپیل متیل سلولز به کار رفته است. در بررسی کینتیک رهش دارو از فیلم‌های دیکلوفناک مشاهده شد که در فرمولاسیون F₁ که حاوی پلیمر اودرژیت می‌باشد، کینتیک غالب در رهش دارو، مدل

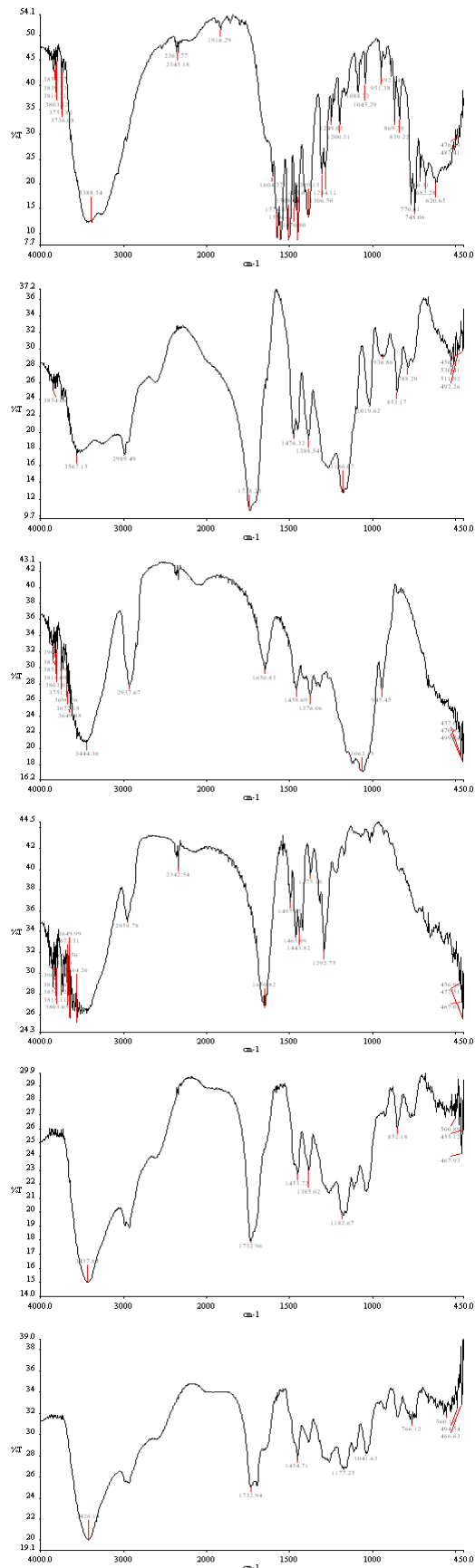
مشخص کننده آن است که کدام فرآیند کنترل‌کننده رهش دارو از سیستم ماتریکسی باشد. برای داروهای محلول، معمولاً رهش دارو از طریق انتشار از لایه ی ژلی صورت می‌گیرد اما در مورد داروهای با حلالیت کم، فرسایش ماتریکس کنترل‌کننده آزادسازی دارو از ماتریکس است. به بیان دیگر، در کل مجموعه ای از سه فرآیند انحلال، تورم و فرسایش رهش دارو از سیستم‌های ماتریکسی هیدروفیل را کنترل می‌کند. ابتدا رشته‌های پلیمری آب را جذب می‌کند و هیدراته می‌شود، سپس از هم گسسته و از سطح ماتریکس جدا می‌شود و عمل فرسایش به این صورت تسریع می‌شود. با کنترل سرعت فرسایش ماتریکس می‌توان کاری انجام داد که لایه ژلی تشکیل شده در اطراف سیستم ماتریکسی دوام مناسبی داشته باشد و دارو عمدتاً از طریق انتشار از لایه ژلی آزاد گردد. عوامل مختلفی در سرعت فرسایش ماتریکس اثر دارد که می‌توان به سرعت به هم خوردن محیط انحلال و pH محیط (به ویژه برای پلیمرهای یونی) اشاره نمود (۲۰). در تفسیر نتایج حاصل از تورم و فرسایش فیلم‌ها می‌توان اینگونه بیان نمود که با افزودن پلیمرهای هیدروفیل هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و پلی‌وینیل پیرولیدون به فرمولاسیون‌ها، به دلیل جذب آب توسط این پلیمرهای هیدروفیل میزان تورم افزایش می‌یابد. در فرمولاسیون‌های F₂، F₃ و F₄ با افزایش مقدار هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، به دلیل تشکیل لایه ژل با استحکام بالا در اطراف فیلم‌ها، میزان فرسایش نسبت به فرمولاسیون F₁ کاهش می‌یابد. در فرمولاسیون‌های F₅، F₆ و F₇ برخلاف فرمولاسیون‌های F₂، F₃ و F₄، مدت زمان مورد نیاز برای اینکه فیلم‌ها به طور کامل وارد محیط انحلال شوند، افزایش نیافته و همان ۹۰ دقیقه می‌باشد. در واقع چون PVP نمی‌تواند یک لایه ژل مستحکم اطراف فیلم‌ها ایجاد نماید و باعث افزایش تخلخل می‌شود، پس نه تنها میزان فرسایش کم نمی‌شود بلکه نسبت به فرمولاسیون F₁ افزایش می‌یابد.

پپاس می‌باشد که بررسی توان این معادله نشان دهنده غیر متعارف بودن سیستم از دیدگاه مکانیسم رهش است. افزودن پلیمر HPMC به فرمولاسیون فیلم ضمن کاهش رهش، سبب تغییر کینتیک آزادسازی نیز می‌گردد، به گونه ای که در فرمولاسیون F_2 کینتیک رهش از مدل درجه یک تبعیت می‌کند. در فرمولاسیون‌های F_3 و F_4 افزایش میزان HPMC سبب تبعیت از مدل پپاس می‌گردد و بررسی توان مدل پپاس، مخلوطی از مکانیسم‌های فرسایش و دیفوزیون را در این امر دخیل می‌داند. استفاده از پلیمر PVP نیز در این فیلم‌ها کینتیک آزادسازی را به سمت مدل درجه یک سوق می‌دهد. در هر سه فرمولاسیون F_5 ، F_6 ، F_7 ، مدل درجه یک، مدل غالب در آزادسازی دارو است.

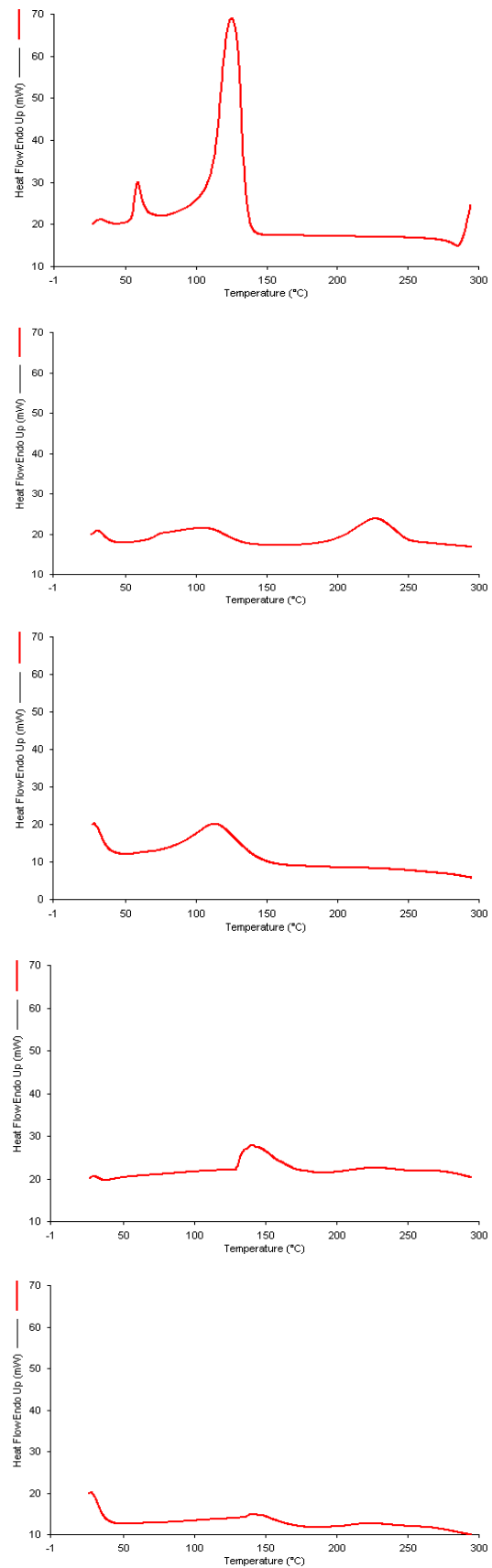
ترموگرام دیکلوفناک سدیم دارای یک پیک اندوترم نوک تیز می‌باشد که در $285/7$ درجه سانتی‌گراد شروع می‌شود و مربوط به نقطه ذوب دارو می‌باشد. در ابتدای ترموگرام نیز دو اندوترم در محدوده 50 تا 130 درجه سانتی‌گراد دیده می‌شود. پیک اول کوچک، ناشی از اتلاف اولیه آب موجود در نمونه دارو است و پیک دوم ناشی از ذوب کریستال‌های سولواته دیکلوفناک سدیم است که بخش عمده‌ای از آب متصل به خود را از دست می‌دهد (۲۳). همان‌گونه که در ترموگرام مربوط به اودراژیت $55-100$ L مشاهده می‌شود، یک اندوترم پهن از محدوده حدود 60 تا 65 درجه سانتی‌گراد دیده می‌شود که مربوط به دمای شیشه‌ای شدن پلیمر است. در محدوده بالاتر از 220 درجه سانتی‌گراد نیز اندوترم مربوط به تخریب ساختار پلیمر دیده می‌شود (۲۴). بررسی ترموگرام HPMC K₄M نیز یک پیک اندوترم در محدوده 100 درجه سانتی‌گراد نشان می‌دهد که مربوط به تبخیر آب موجود در پلیمر است و پس از آن پیک شاخصی دیده نمی‌شود (۲۵). بررسی ترموگرام F_1 که حاوی اودراژیت و دیکلوفناک سدیم است پیک‌های پهنی در محدوده 125 درجه سانتی‌گراد نشان می‌دهد که مربوط به دارو

است و پیک پهن تخریب اودراژیت در حدود 235 درجه سانتی‌گراد دیده می‌شود. نتایج نشان می‌دهد پیک مربوط به نقطه ذوب دارو در بالاتر از 280 درجه سانتی‌گراد، به دماهای بالاتر شیفت یافته است که ناشی از توزیع دارو در پیکره پلیمر و ایجاد حالت محلول در بافت فیلم می‌باشد. این نتایج به شکل مشابهی در ترموگرام‌های F_3 و F_6 نیز دیده می‌شود. نتایج حاکی از عدم برهمکنش شیمیایی بین مواد جانبی و دارو است. ترموگرام‌های مربوطه در تصویر شماره ۱ نشان داده شده است.

طیف FT-IR دیکلوفناک سدیم دارای یک پیک در عدد موج 3388 cm^{-1} است که مربوط به N-H کششی، محدوده $3150-3050$ cm^{-1} مربوط به C-H آروماتیک کششی، عدد موج 1470 cm^{-1} و 1604 cm^{-1} مربوط به C=C آروماتیک کششی، پیک 1576 cm^{-1} مربوط به C=O کربوکسیل کششی و یک پیک در عدد موج 748 cm^{-1} مربوط به C-Cl کششی می‌باشد (۲۶). طیف FT-IR اودراژیت $55-100$ L دارای یک پیک در محدوده $3000-2850$ cm^{-1} است که مربوط به C-H کششی، محدوده $3400-2400$ cm^{-1} مربوط به OH گروه کربوکسیلیک اسید، یک پیک در عدد موج 1738 cm^{-1} مربوط به C=O استری گروه کربوکسیلیک، پیک 1705 cm^{-1} مربوط به C=O گروه کربوکسیلیک اسید و در محدوده $1300-1000$ cm^{-1} دارای یک پیک مربوط به C-O کششی می‌باشد. طیف FT-IR پلی‌وینیل پیرولیدون K25 دارای یک پیک در محدوده cm^{-1} $3000-2850$ مربوط به C-H کششی، عدد موج 1650 cm^{-1} مربوط به C=O آمیدی کششی و یک پیک در عدد موج 1292 cm^{-1} مربوط به C-N کششی می‌باشد. طیف FT-IR هیدروکسی پروپیل متیل سلولز K₄M دارای یک پیک در عدد موج 3444 cm^{-1} مربوط به OH کششی، عدد موج 2930 cm^{-1} مربوط به C-H کششی، پیک 1650 cm^{-1} مربوط به C=C کششی و محدوده $1300-1000$ cm^{-1} مربوط به C-O کششی می‌باشد. طیف‌های مربوطه در تصویر شماره ۲ نشان داده شده است.



تصویر شماره ۲: طیف‌های FTIR (a) دیکلوفناک سدیم، (b) اودراژیت L100-55 (c)، HPMC K4M (d)، PVP K25 (e) و F3 (f) و F6



تصویر شماره ۱: طیف‌های DSC (a) دیکلوفناک سدیم، (b) اودراژیت L100-55 (c)، HPMC K4M (d)، F3 (e) و F6

سپاسگزاری

این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه دوره دکترای حرفه‌ای آقای مسعود عامری می‌باشد. بدین وسیله از حمایت مالی حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تشکر می‌گردد.

در بررسی مخلوط دارو و پلیمرها تغییر مهمی در موقعیت پیک‌ها مشاهده نشد و این امر نشان می‌دهد که تداخل گروه‌های عاملی مواد، از نوع واکنش شیمیایی مشاهده نمی‌شود. این مطلب نتایج مربوط به تفسیر ترموگرام های DSC را ثابت می‌کند.

References

1. Prajapati V, Bansal M, Kumar Sh. Mucoadhesive buccal patches and use of natural polymer in its preparation. *Inter J Pharm Res* 2012; 4: 582-589.
2. Chaudhary R, Qureshi MDS, Patel J, Panigrahi UP, Giri IC. Formulation development and in-vitro evaluation of mucoadhesive buccal patches of methotrexate. *Inter J Pharm Sci Res* 2010; 1: 357-65.
3. Hearnden V, Sankar V, Hull K, Juras D, Greenberg M. New development and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease. *Adv Drug Delivery Rev* 2012; 64: 16-28.
4. Juninger HE, Hoogstraate JA, Verhoef JC. Recent advances in buccal drug delivery and absorption: in vitro and in vivo studies. *J Control Rel* 1999; 62: 149-159.
5. Salamat-Miller N, Chitchang M, Johnston T. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Adv Drug Del Rev* 2005; 57: 1666-1691.
6. Anders R, Merkle HP. Evaluation of laminated mucoadhesive patches for buccal drug delivery. *Int J Pharm* 1989; 49: 231-240.
7. Patel V, Prajapati B, Patel M. Effect of hydrophilic polymers on bioadhesive eudragit patches of propranolol HCl using factorial design. *AAPS Pharm Sci Tech* 2007; 8: E1-E8.
8. Patel JM, Patel VB, Muley S. Formulation and evaluation of polymeric buccoadhesive film of carvedilol. *Curr Pharm Res* 2012; 2: 546-552.
9. Choudhury A, Das S, Dhangar S, Kapasiya S, Kanango A. Development and characterization of buccoadhesive film of ciprofloxacin HCl. *Inter J Pharm Res* 2010; 2: 1050-1057.
10. Sweetman SC. Martindale. The complete drug reference. 36th ed., London: Pharmaceutical Press: 2009.
11. Balasubramanian J, Narayanan N, Kumar M, Kumar N, Azhagesh, RK. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films of diclofenac sodium. *Indian J Innov Dev* 2012; 1: 68-73.
12. Akbari J, Saeedi M, Enayatifare R, Saghebdoost M. Development and evaluation of mucoadhesive chlorhexidine tablet formulations. *Trop J Pharm Res* 2010; 9: 321-327.
13. Akbari J, Nokhodchi A, Farid D, Adrangui M, Siahi-Shadbad MR, Saeedi M. Development and evaluation of buccoadhesive propranolol hydrochloride tablet formulations: effect of fillers. *IL Farmaco* 2004; 59: 155-161.

14. Swarbrick J. Encyclopedia of pharmaceutical technology. 4th ed. New York: Maecel Dekker: 1991.
15. Beveja SK. A novel method to measure the swelling front in swelling controlled-release system. *Inter J Pharm* 1991; 47: 156.
16. Dash S, Murthy PN, Nath L, Chowdhury P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Polonia. PharmDrug Res* 2010; 67: 217-223.
17. Ritger PL, Peppas NA. A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *J Control Rel* 1987; 5: 37-42.
18. Kumar P, Chhabra G, Pathak K. Development and statistical optimization of buccoadhesive films of amiloride HCl: In-vitro and ex-vivo evaluation. *Ind J Pharm Edu Res* 2012; 46: 145-154.
19. Abha D, Sheeja K, Bhagyashri J. Design and evaluation of buccal film of diclofenac sodium. *Int J Pharm Bio Sci* 2011; 1: 17-30.
20. Sinha Roy D, Rohera D. Comprative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release from their matrices. *Eur J Pharm* 2002; 16: 193-199.
21. Yellanki S, Bigala R, Ali syed J, Kumar S, Goranti S. Design and in vitro evaluation of mucoadhesive minitablets for nasal drug delivery of sumatriptan. *Asian J Pharm Clin Res* 2010; 3: 218-220.
22. Allad K, Suram R, Bela M, Ramaesh S, Narendra Y. Formulation and characterization for claritromycin controlled release tablets. *J Chem Pharm Res* 2011; 3: 648-690.
23. Bartolomei M, Bertocchi P, Antoniola E, Rodomont A. Physico-chemical characterization and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium: comparison with anhydrous form. *J Pharm Biomed Anal* 2006; 40: 1105-1113.
24. Qiao M, Zhang L, Ma Y, Zhu J, Xiao W. A novel electrostatic dry coating process for enteric coating of tablets with eudragit L100-55. *Eur J Pharm Biopharm* 2013; 83: 293-300.
25. Ochoa L, Igartua M, Hernandez RM, Gascon AR, Pedraz JL. Preparation of sustained release hydrophilic matrices by melt granulation in a high-shear mixer. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2005; 8: 132-140.
26. Bharathi A, Kalyana N, Ramana G, Veeranjanyulu M, Sirisha A, Kamala P. Formulation and in vitro evaluation of diclofenac sodium sustained release matrix tablets using melt granulation technique. *Int J Res Pharm Bio Sci* 2011; 2: 788-808.