

تهیه و ارزیابی فیلم دو لایه مخاط چسب فنتولامین مزیلات جهت بازگشت بی‌حسی موضعی بافت نرم دهان

دکتر رحیم بحری نجفی*، محمد فاضل پورابوطالب^۱، دکتر ابوالفضل اصلانی^۲،
دکتر محمد پیکان پور^۳، دکتر امید فاخران اصفهانی^۴

چکیده

مقدمه: مدت بی‌حسی بافت نرم پس از تزریق داروی بی‌حسی در دندان‌پزشکی، اغلب طولانی است که سبب دشواری در بلع، تکلم، گاز گرفتن ناخواسته بافت نرم و اختلال موقت کیفیت زندگی می‌شود. تزریق داخل دهانی فنتول آمین مزیلات برای کاهش مدت بی‌حسی استفاده می‌شود. به منظور آسیب بافتی کمتر و کاهش درد، می‌توان از شکل دارویی مخاط چسب به جای شکل تزریقی استفاده کرد. در این مطالعه، فیلم دو لایه مخاط چسب فنتولامین مزیلات، دارای یک لایه مقاوم برای نفوذ یک طرفه دارو، طراحی و ارزیابی شد.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی، از پلیمرهای مخاط چسب به همراه دارو در لایه اول و از اتیل سلولز برای لایه دوم استفاده شد. از پلاستی سایزر و از هم پاشاننده و نیز ماده اسموتیک هم در لایه اول استفاده شد. فیلم‌های تهیه شده از نظر ویژگی‌های فیزیکی و داروسازی مانند انعطاف، ضخامت، چسبندگی *in vivo* زمان شروع از هم پاشیدن و انحلال، pH سطحی و مقدار دارو و روند آزادسازی در *in vitro* ارزیابی شدند. فرمولاسیون برگزیده، بر اساس معیارهای استاندارد موجود در مطالعات پیشین انتخاب شد.

یافته‌ها: با تهیه فرمولاسیون‌های مختلف (۴۴ فرمولاسیون)، بهترین فرمولاسیون مخلوط پلیمرهای پلی وینیل الکل و سدیم کربوکسی متیل سلولز و از هم پاشاننده سدیم استارچ گلیکولات، با ویژگی‌های فارماسیوتیکس مطلوب بود که بیشترین میزان آزادسازی (۹۶ درصد) را در پی داشت. پلیمر اتیل سلولز ۱۰۰ cps و حلال الکل به منظور ساخت لایه دوم (مقاوم) انتخاب شد. فرمولاسیون منتخب دارای ویژگی‌های استاندارد، بر اساس مطالعات پیشین بود.

نتیجه‌گیری: تهیه فیلم مخاط چسب فنتولامین مزیلات به منظور بازگشت بی‌حسی موضعی بافت نرم در دندان‌پزشکی، با ویژگی‌های دارویی مناسب امکان‌پذیر است.

کلید واژه‌ها: بی‌حسی موضعی، فنتول آمین مزیلات، داروسازی

* دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران (مؤلف مسؤل)
bahrir@pharm.mui.ac.ir

۱: دانشجوی داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲: استادیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳: دکترای داروسازی، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴: دستیار تخصصی، گروه پرودنتیکس، دانشکده دندان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

این مقاله حاصل پایان‌نامه دکتری داروسازی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شماره ۳۸۹۴۳۹ می‌باشد.

این مقاله در تاریخ ۹۲/۱/۲۴ به دفتر مجله رسیده، در تاریخ ۹۲/۴/۲۱ اصلاح شده و در تاریخ ۹۲/۵/۱۵ تأیید گردیده است.

مجله دانشکده دندان‌پزشکی اصفهان

۱۳۹۲ - (۴) ۹ - ۳۳۷ تا ۳۴۸

مقدمه

به منظور بی‌حسی بافت‌های دهان و دندان در دندان‌پزشکی از داروهای بی‌حسی حاوی آگونیست‌های آلفا آدرنرژیک مانند اپی نفرین استفاده می‌شود [۱]. آگونیست‌های آلفا آدرنرژیک، سبب انقباض عروق و در نتیجه کاهش جذب سیستمیک داروی بی‌حسی در محل تزریق می‌شود و بی‌حسی عمیق‌تر و طولانی‌تری برای پالپ دندان فراهم می‌کند [۱]. ماندگاری بی‌حسی بافت نرم متعاقب درمان دندان‌پزشکی (۳ تا ۵ ساعت) اغلب بیش از میزان لازم می‌باشد [۲]. از مهم‌ترین عوارض بی‌حسی طولانی مدت بافت نرم می‌توان به دشواری در بلع، صحبت کردن و شاید گاز گرفتن ناخواسته لب‌ها، زبان و گونه، به ویژه در کودکان، سالمندان و عقب ماندگان ذهنی اشاره کرد که می‌تواند به طور موقت کیفیت زندگی بسیاری از بیماران را کاهش دهد [۳]. یکی از راه‌های مقابله با بی‌حسی طولانی مدت بافت نرم، استفاده از آنتاگونیست‌های داروهای منقبض کننده عروقی می‌باشد. این داروها عروق خونی ناحیه را از انقباض خارج می‌کنند و جریان خون به محل تزریق افزایش می‌یابد و در نتیجه داروهای بی‌حسی موجود در بافت، سریع‌تر تخلیه می‌شوند. براینده این فرایندها باعث می‌شود که بی‌حسی بافت نرم و سخت ناحیه در مدت زمان کمتری از بین برود و حس طبیعی و استاندارد به بیمار بازگردد. یکی از داروهایی که قبلاً به این منظور مورد تأیید (FDA (Food and drug administration قرار گرفته است، داروی Oraverse® (فنتولامین مزيلات) می‌باشد [۴].

(Phentolamine mesilate) یک مهار کننده غیر انتخابی گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک است. این دارو برای فشار خون، نکروز پوستی ناشی از ترشح بیش از حد نور اپی نفرین و برای تشخیص و درمان بیماران فئوکروما سایتوما استفاده می‌شود [۴]. اولین اثر PA (Phentolamine mesilate) همانند دیگر مهار کننده‌های آلفا، گشاد کردن عروق است [۳]. تزریق ۰/۸ mg از PA در محل تزریق بی‌حسی می‌تواند بدون عوارض جانبی قابل توجه، به بازگشت سریع حس طبیعی به بافت‌های دهانی کمک کند [۵].

Oraverse® به شکل کارتریج دندان‌پزشکی تولید شده است. استفاده از این شکل دارویی نیاز به تزریق مجدد در محل

مورد نظر دارد که سبب آسیب بافتی بیشتر می‌شود. استفاده از فیلم مخاط چسب PA برای بازگشت بی‌حسی، نسبت به شکل آمپول آن می‌تواند از وارد ساختن آسیب بافتی به بیمار و شاید کاهش درد متعاقب در فک بکاهد. همچنین بیمار می‌تواند نسبت به شروع یا قطع درمان در خارج از مطب اقدام نماید.

یکی از اهداف تهیه سیستم‌های دارورسانی جدید، فراهم نمودن شکل دارویی با حداقل عوارض و بیشترین اثر درمانی می‌باشد. برای این منظور یکی از شکل‌های دارویی که تحقیقات زیادی بر روی آن در حال انجام می‌باشد، فیلم‌های دارویی است که می‌توان آن‌ها را به شکل‌های مختلف آهسته رهش، سریع حل شونده و با رهش کنترل شده تهیه نمود. فیلم‌های متنوعی نظیر فیلم مخاط چسب تریامسینولون برای درمان آفت و بیماری‌های التهابی دهان و نیز فیلم مخاط چسب سالیبوتامول، فاموتیدین، سیپروفلوکساسین مورد مطالعه و ارزیابی قرار گرفته‌اند [۹-۶].

فیلم مخاط چسب لیدوکائین جهت ایجاد بی‌حسی بافت نرم دهان مورد مطالعه و درجه نفوذ و آزادسازی آن مورد ارزیابی قرار گرفته است [۱۰]، اما تاکنون برای بازگشت بی‌حسی، شکل دارویی مخاط چسبی طراحی نشده است.

در این مطالعه فیلم‌ها با استفاده از پلیمرهای مخاط چسب و از هم پاشاننده‌ها و پلاستی سایزرها و افزایشنده‌های نفوذ مختلف ساخته شد. فیلم‌های تهیه شده از نظر ویژگی‌های ظاهری، زمان از هم پاشیدن و انحلال، pH سطحی، محتوای دارویی فیلم، میزان و کینتیک آزادسازی دارو، مورد ارزیابی قرار گرفتند. برای آزادسازی یک طرفه دارو به منظور کاهش جذب سیستمیک و داشتن عوارض جانبی کمتر، یک لایه مقاوم بر روی فیلم قرار داده شد [۱۱]. هدف این مطالعه، تهیه و ارزیابی فیلم مخاط چسب PA با ابعاد $2 \times 1 \text{ cm}^2$ است که بتوان از آن برای بازگشت بی‌حسی و افزایش کیفیت زندگی بیماران، بدون ایجاد آسیب بافتی جدید استفاده کرد.

مواد و روش‌ها

مواد و دستگاه‌های به کار رفته

کلیه مواد و وسایل مورد استفاده در این مطالعه همراه با نام مخفف و مشخصات در جدول ۱ ارایه شده‌اند. در این مطالعه

هر قطعه فیلم $2 \times 1 \text{ cm}^2$ بود که بر اساس مقدار داروی تجویزی تزریقی می‌باشد [۱۴].

لایه دوم به دو صورت، با حل نمودن اتیل سلولز ۱۰۰ cps در الکل و دیگری با حل نمودن اتیل سلولز ۱۰ cps در مخلوط الکل و تولوئن تهیه شد. ۲ میلی‌لیتر از آن‌ها بر روی لایه اول ریخته شد و با گذاشتن در دمای اتاق خشک شد.

در مجموع، ۴۴ فرمولاسیون طراحی شد. در طراحی جداول، ابتدا طبق جدول ۲، فرمولاسیون‌هایی با انواع و مقادیر مختلف پلیمرها و پلاستی سایزها تهیه و ارزیابی شد. سپس فرمولاسیون‌های منتخب، طبق جدول ۳ با از هم پاشاننده‌های مختلف و ماده اسموتیک، ارزیابی شد. مقادیر پلیمر HPMC بر اساس مطالعه فیلم مخاط چسب فاموتیدین و مقادیر پلیمر PVA و NaCMC بر اساس مطالعات انجام گرفته در تهیه فیلم مخاط چسب سالیوتامول صورت گرفت [۷، ۸]. مقدار از هم پاشاننده‌ها و ماده اسموتیک بر اساس مطالعات انجام گرفته در تهیه فیلم مخاط چسب سیپروفلوکساسین و مونته لوکاست طراحی شد [۹، ۱۲]. فرمولاسیون‌های لایه دوم (مقاوم) طبق جدول ۴ تهیه شد. فرمولاسیون‌های نهایی دو لایه طبق جدول ۵ تهیه شد. نتایج ارزیابی جدول‌های ۲، ۳ و ۵ در جدول ۶ ذکر شده است. بررسی ظاهری فیلم‌ها به طور ماکروسکوپی انجام شد که باید دارای سطح صاف، نرم، شفاف و بدون حباب باشد.

تجربی برای تهیه فیلم مخاط چسب فنتولامین مزپلات از روش Solvent casting استفاده شد. برای تهیه فیلم‌ها از فنتولامین مزپلات به عنوان ماده مؤثر همراه پلیمرهای مخاط چسب شامل HPMC (Hydroxy propyl methyl cellulose)، NaCMC (Sodium carboxy methyl cellulose)، PVA (Poly vinyl alcohol) در نسبت‌های مختلف به کار برده شد. همچنین از گلیسرین و پروپیلن گلیکول به عنوان پلاستی سایزر و سدیم کلراید به عنوان ماده اسموتیک استفاده شد. علاوه بر این از SSG (Sodium starch glycolate)، MCC (Micro crystalin cellulose)، (Sodium lauryl sulphate) SLS به عنوان از هم پاشاننده در مقادیر مختلف استفاده شد [۹، ۱۲]. PG (Propylen glycol) و SLS به عنوان افزاینده نفوذ نیز به شمار می‌آیند [۱۳].

برای ساخت فیلم‌ها، مقدار مورد نظر از پلیمرها در نیمی از حجم حلال (آب مقطر) افزوده و موسیلاژ تهیه شد. باقی‌مانده حلال که حاوی دارو و پلاستی سایزر و ماده اسموتیک و از هم پاشاننده می‌باشد، به موسیلاژ افزوده و به وسیله همزن مغناطیسی مخلوط شدند. به منظور جلوگیری از ایجاد حباب، محلول حاصل ۲۴ ساعت در دمای اتاق نگهداری شد. سپس محلول نهایی به پلیت شیشه‌ای منتقل و در دمای اتاق به مدت ۴۸ ساعت خشک شد. مقدار داروی بارگیری شده $1/0.8 \text{ mg}$ در

جدول ۱. مشخصات مواد و وسایل به کار رفته در مطالعه حاضر

نام ماده	نام و مشخصات کارخانه سازنده
Phentolamine mesilate (PA)	(Sigma, Germany)
Hydroxy Propyl Methyl Cellulose 6cps (HPMC)	(Dow, United State)
Sodium carboxy methyl cellulose (NaCMC)	(Merck, Germany)
Polyvinyl alcohol 40000cps (PVA)	(Merck, Germany)
Ethyl cellulose 10,100 CPS (EC)	(Dow, United State)
Glycerin (Gly)	(Merck, Germany)
Sodium Lauryl Sulphate (SLS)	(Daru Pakhsh, Iran)
Micro crystalin cellulose (MCC)	(Amin, Iran)
Sodium starch glycolate (SSG)	(Amin, Iran)
Tolouen	(Merck, Germany)
UV/ VIS double-beam spectrophotometer	(UV-1650 PC, Shimadzu, Japan)
Franz cell device attached bath	(Gallenkamp thermo stirrer 100, EEC)
pH Meter	(632 METROHM, Switzerland)
orbital water bath	(KBLee2020 Daiki, South Korea)
The digital micrometer	(GB/T14899-94, China)
Stirrer machine	(IKA RH basic 2, Brazil)

جدول ۲. فرمولاسیون‌های فیلم با انواع و مقادیر مختلف پلیمر و پلاستی سایزر

Gly (ml)	PG (ml)	NaCMC (mg)	PVA (mg)	HPMC (mg)	فرمولاسیون
۱/۰	-	۲۰۰	-	-	A-1
۰/۵	۱	۴۰۰	-	-	A-2
۰/۵	۱	۶۰۰	-	-	A-3
۱/۰	-	۸۰۰	-	-	A-4
۱/۰	-	۱۰۰۰	-	-	A-5
۱/۰	-	۸۰۰	۲۰۰	-	A-6
۱/۰	-	۶۰۰	۴۰۰	-	A-7
۰/۵	۱	۴۰۰	۶۰۰	-	A-8
۰/۵	۱	۲۰۰	۸۰۰	-	A-9
۰/۵	۱	۱۰۰	۹۰۰	-	A-10
۱/۰	-	-	۱۰۰۰	-	A-11
۱/۰	-	-	-	۴۸۰	A-12
۱/۰	-	۱۶۰	-	۳۲۰	A-13

HPMC: Hydroxy propyl methyl cellulose
PG: Propylen glycol

PVA: Poly vinyl alcohol
Gly: Glycerin

NaCMC: Sodium carboxy methyl cellulose

جدول ۳. فرمولاسیون‌های فیلم با انواع و مقادیر مختلف از هم پاشاننده

NaCl (mg)	Gly (ml)	PG (ml)	SLS (mg)	MCC (mg)	SSG (mg)	PVA (mg)	NaCMC (mg)	HPMC (mg)	فرمولاسیون
-	۰/۵	۱	۳	-	-	۹۰۰	۱۰۰	-	B-1
-	۰/۵	۱	۱۰	-	-	۹۰۰	۱۰۰	-	B-2
۱۰	۰/۵	۱	۱۰	-	-	۹۰۰	۱۰۰	-	B-3
-	۰/۵	۱	۳۰	-	-	۹۰۰	۱۰۰	-	B-4
-	۰/۵	۱	۹۰	-	-	۹۰۰	۱۰۰	-	B-5
-	۰/۵	۱	۲۷۰	-	-	۹۰۰	۱۰۰	-	B-6
-	۰/۵	۱	-	۲۰	-	۹۰۰	۱۰۰	-	B-7
۲۰	۰/۵	۱	-	۲۰	-	۹۰۰	۱۰۰	-	B-8
-	۰/۵	۱	-	۴۰	-	۹۰۰	۱۰۰	-	B-9
-	۰/۵	۱	-	۶۰	-	۹۰۰	۱۰۰	-	B-10
-	۰/۵	۱	-	-	۱۰	۹۰۰	۱۰۰	-	B-11
۳۰	۰/۵	۱	-	-	۱۰	۹۰۰	۱۰۰	-	B-12
-	۰/۵	۱	-	-	۲۰	۹۰۰	۱۰۰	-	B-13
-	۰/۵	۱	-	-	۴۰	۹۰۰	۱۰۰	-	B-14
-	۰/۵	۱	۱۰	-	-	-	۴۰۰	-	B-15
-	۰/۵	۱	۱۰	-	-	-	۱۶۰	۳۲۰	B-16

HPMC: Hydroxy propyl methyl cellulose
SSG: Sodium starch glycolate
PG: Propylen glycol

NaCMC: Sodium carboxy methyl cellulose
MCC: Micro crystalin cellulose
Gly: Glycerine

PVA: Poly vinyl alcohol
SLS: Sodium lauryl sulphate
NaCl: Sodium chloride

جدول ۴. فرمولاسیون‌های لایه دوم فیلم (لایه مقاوم)

Ethanol 96 (ml)	Toluene (ml)	PG (ml)	EC 100cps (mg)	EC 10 cps (mg)	فرمولاسیون
۴	۱۶	۰/۱	-	۴۴۰	C-1
۴	۱۶	۰/۱	-	۵۰۰	C-2
۴	۱۶	۰/۱	-	۵۶۰	C-3
۴	۱۶	۰/۱	-	۶۲۰	C-4
۴	۱۶	۰/۱	-	۶۸۰	C-5
۴	۱۶	۰/۱	-	۷۴۰	C-6
۲۰	-	۰/۱	۵۰	-	C-7
۲۰	-	۰/۱	۱۰۰	-	C-8
۲۰	-	۰/۱	۲۰۰	-	C-9
۲۰	-	۰/۱	۴۰۰	-	C-10

EC: Ethyl cellulose

PG: Propylene glycol

جدول ۵. فرمولاسیون‌های نهایی منتخب دو لایه

لایه دوم					لایه اول					فرمولاسیون
Ethanol 96 (ml)	PG (ml)	EC 100 cps (mg)	PG (ml)	Gly (ml)	SSG (mg)	SLS (mg)	NaCMC (mg)	PVA (mg)	PA (mg)	
۲۰	۰/۱	۱۰۰	۱	۰/۵	-	-	۴۰۰	-	۱/۰۸	D-1
۲۰	۰/۱	۱۰۰	۱	۰/۵	-	۱۰	۴۰۰	-	۱/۰۸	D-2
۲۰	۰/۱	۱۰۰	۱	۰/۵	-	-	۱۰۰	۹۰۰	۱/۰۸	D-3
۲۰	۰/۱	۱۰۰	۱	۰/۵	-	۱۰	۱۰۰	۹۰۰	۱/۰۸	D-4
۲۰	۰/۱	۱۰۰	۱	۰/۵	۱۰	-	۱۰۰	۹۰۰	۱/۰۸	D-5

PA: Phentolamine mesylate

PVA: Poly vinyl alcohol

NaCMC: Sodium carboxy methyl cellulose

SLS: Sodium lauryl sulphate

SSG: Sodium starch glycolate

Gly: Glycerin

PG: Propylene glycol

EC: Ethyl cellulose

واضح نباشد اما نور از آن گذر کند؛

تحمل در مقابل تا شدن: برای استحکام از ۱+ تا ۴+ تعریف

- ۳+: شفاف به طوری که نوشتار پشت فیلم به طور کاملاً واضح دیده شود.

می‌گردد [۱۵]:

- ۱+: خشک و شکننده پس از تا کردن کمتر از سه بار در

ضخامت فیلمها؛ ضخامت هر یک از فیلمها در سه مکان

یک خط؛

مختلف آن اندازه‌گیری و میانگین گزارش شد [۸].

- ۲+: با قوام و محکم و شکننده پس از تا کردن کمتر از

برای تعیین مقدار داروی فیلمها، فیلمهای منتخب دو لایه

ده بار در یک خط؛

تهیه شده ($2 \times 1 \text{ cm}^2$) را در ۲۵ میلی‌لیتر از بافر فسفات با ۶/۸

- ۳+: با نرمی مناسب و غیر شکننده پس از تا کردن بیش

pH در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انداخته و با همزن مغناطیسی

از ده بار در یک خط؛

تا یک ساعت بهم زده تا لایه اول فیلم کاملاً از هم پاشیده شود.

- ۴+: بسیار منعطف، بدون قوام مناسب.

لایه دوم حل نشده را جدا و سپس محلول باقی‌مانده از کاغذ

شفافیت فیلمها [۱۵]: از ۱+ تا ۳+ دسته‌بندی می‌شود

صافی عبور داده شد. این محلول با اسپکتروفوتومتر UV-Vis در

(شفافیت فیلمها به طور نسبی، در محیط آزمایشگاه و با توجه به

طول موج ۲۷۸ نانومتر و با کمک منحنی استاندارد تعیین مقدار

صفحه نوشتاری که در زیر فیلم قرار می‌گیرد بررسی می‌شوند).

شد. بلانک استفاده شده، فیلم دو لایه یکسان اما فاقد دارو بود

- ۱+: کدر به طوری که نوشتار پشت فیلم دیده نشود؛

که فرایند فوق دقیقاً روی آن انجام شد [۱۶].

- ۲+: نیمه شفاف به طوری که فضای پشت فیلم به طور

جدول ۶. نتایج ارزیابی دارویی فیلم‌های تهیه شده

فرمولاسیون	ضخامت	شفافیت	تحمل در مقابل تا شدن	قدرت چسبندگی (N)	زمان شروع از هم پاشیدن (min)	زمان انحلال (min)	pH سطحی
A-1	۰/۰۶۳	+۳	+۴	۰/۳۱۲	۱/۰	۸	-
A-2	۰/۰۹۸	+۳	+۳	۰/۳۳۲	۱/۰	۹	-
A-3	۰/۱۵۱	+۳	+۳	۰/۳۴۵	۴/۰	۱۲	-
A-4	۰/۲۲۶	+۳	+۳	۰/۳۵۸	۱۲/۰	> ۳۰	-
A-5	۰/۲۸۵	+۳	+۳	۰/۳۶۷	۲۰/۰	> ۳۰	-
A-6	۰/۳۷۳	+۲	+۴	۰/۳۳۶	۱۲/۰	۲۰	-
A-7	۰/۲۵۹	+۲	+۴	۰/۲۹۶	۶/۵	۱۵	-
A-8	۰/۲۴۳	+۲	+۴	۰/۲۶۹	۳/۰	۸	-
A-9	۰/۳۳۲	+۳	+۴	۰/۲۵۱	۳/۰	۹	-
A-10	۰/۲۲۱	+۳	+۴	۰/۲۳۱	۳/۰	۹	-
A-11	۰/۲۱۶	+۳	+۳	۰/۲۱۹	۵/۰	۱۲	-
A-12	۰/۰۵۵	+۳	+۳	۰/۲۸۳	۳/۰	۱۵	-
A-13	۰/۰۹۳	+۲	+۳	۰/۳۰۱	۳/۰	۲۱	-
B-1	۰/۲۱۹	+۳	+۳	۰/۲۲۶	۳/۰	۱۰	-
B-2	۰/۲۲۸	+۲	+۳	۰/۲۱۴	۲/۰	۹	-
B-3	۰/۲۲۸	+۱	+۳	۰/۲۱۴	۲/۰	۹	-
B-4	۰/۲۳۶	+۱	+۳	۰/۲۰۲	۱۰/۰	۲۰	-
B-5	۰/۲۴۳	+۱	+۳	۰/۱۷۵	> ۳۰/۰	> ۳۰	-
B-6	۰/۲۶۱	+۱	+۳	*	> ۳۰/۰	> ۳۰	-
B-7	۰/۲۴۰	+۲	+۳	۰/۲۱۶	> ۳۰/۰	> ۳۰	-
B-8	۰/۲۳۸	+۲	+۳	۰/۲۱۶	> ۳۰/۰	> ۳۰	-
B-9	۰/۲۶۳	+۲	+۳	۰/۱۹۶	۳۰/۰	> ۳۰	-
B-10	۰/۲۸۱	+۲	+۳	۰/۱۷۳	> ۳۰/۰	> ۳۰	-
B-11	۰/۲۹۸	+۲	+۴	۰/۲۲۷	۶/۰	۱۵	-
B-12	۰/۳۰۳	+۲	+۴	۰/۲۲۷	۶/۰	۱۵	-
B-13	۰/۴۰۰	+۲	+۳	۰/۲۱۸	۲/۵	۱۰	-
B-14	۰/۴۶۵	+۲	+۳	۰/۱۹۶	۸/۰	۱۸	-
B-15	۰/۱۴۱	+۲	+۳	۰/۳۱۲	۱/۰	۵	-
B-16	۰/۱۲۳	+۱	+۳	۰/۲۶۸	۳/۰	۱۵	-
D-1	۰/۱۲۸	+۳	+۳	۰/۳۲۷	۱/۵	۹	۷
D-2	۰/۱۷۳	+۳	+۳	۰/۳۰۳	۱/۰	۶	۶
D-3	۰/۲۵۶	+۳	+۳	۰/۲۲۵	۴/۰	۹	۷
D-4	۰/۲۶۳	+۲	+۳	۰/۲۰۲	۲/۰	۹	۶
D-5	۰/۳۰۳	+۲	+۳	۰/۲۱۹	۶/۰	۱۷	۶

* : به دلیل چسبندگی پایین، قابل اندازه‌گیری نبود

زمانی که فیلم در حلال، منحل شد به عنوان زمان انحلال در نظر گرفته شد [۱۷].

برای اندازه‌گیری قدرت چسبندگی فیلم Ex vivo، از مخاط گونه گاو به عنوان مدلی از سطح مخاط برای تعیین قدرت چسبندگی فیلم استفاده شد. برای انجام این آزمایش فیلم به فک

برای تعیین زمان از هم پاشیدن و انحلال فیلم‌ها در محیط in vitro، یک قطعه $2 \times 1 \text{ cm}^2$ از فیلم در یک پلیت با ۲۵ ml بافر فسفات ۶/۸ با دمای ۳۷ درجه بر روی حمام آب (۳۷ درجه) دستگاه روتاری با دور ۵۰ rpm گذاشته شد. زمانی که فیلم شروع به از هم پاشیدن می‌کند به عنوان زمان از هم پاشیدن و

کل داروی بارگیری شده، t: زمان فرمولاسیون برگزیده، بر اساس مقایسه نتایج به دست آمده با معیارهای استاندارد موجود در مطالعات پیشین انتخاب شد [۱۵، ۹-۷].

یافته‌ها

نتایج آزمایش‌های تحمل در مقابل تا شدن، شفافیت، ضخامت، قدرت چسبندگی، زمان شروع از هم پاشیدن و انحلال و pH سطحی در جدول ۵ آورده شده است. ضخامت فیلم‌های سری A1 تا A5 (ارزیابی مقادیر متفاوت پلیمر NaCMC) در دامنه ۶۳ تا ۲۸۵ میکرون و قدرت چسبندگی آن‌ها در دامنه ۰/۳۱۲ تا ۰/۳۶۷ نیوتن قرار داشت. به همین ترتیب ضخامت فیلم‌های سری A6 تا A11 (ارزیابی مقادیر متفاوت دو پلیمر NaCMC و PVA) در دامنه ۲۱۶ تا ۲۷۳ میکرون و قدرت چسبندگی آن‌ها در دامنه ۰/۲۱۹ تا ۰/۳۳۶ نیوتن قرار داشت. ضخامت فیلم‌های سری B1 تا B6 (ارزیابی مقادیر متفاوت SLS) در دامنه ۲۱۹ تا ۲۶۱ میکرون و قدرت چسبندگی آن‌ها در طیف ۰/۱۷۵ تا ۰/۲۲۶ نیوتن قرار داشت. ضخامت فیلم‌های سری B7 تا B10 (ارزیابی مقادیر متفاوت MCC) در دامنه ۲۴۰ تا ۲۸۱ میکرون و قدرت چسبندگی آن‌ها در دامنه ۰/۱۷۳ تا ۰/۲۱۶ نیوتن قرار داشت. ضخامت فیلم‌های سری B11 تا B14 (ارزیابی مقادیر متفاوت SSG) در دامنه ۲۹۸ تا ۴۶۵ میکرون و قدرت چسبندگی آن‌ها در دامنه ۰/۱۹۶ تا ۰/۲۲۷ نیوتن قرار داشت.

محتوای دارویی فیلم‌های دو لایه D1، D2، D3، D4 و D5 تعیین شد که به ترتیب حاوی ۸۳، ۸۱، ۹۵، ۹۴ و ۹۶ درصد از داروی بارگیری شده، بودند. آزادسازی دارو در محیط *in vitro* برای فرمولاسیون‌های منتخب و پروفایل‌های آزادسازی دارو در نمودار ۱ رسم شد. مکانیسم آزادسازی دارو مطابق با معادله کورسمیر-پپاس و نمودارهای مربوطه ترسیم و مقادیر عددی n، k و R² محاسبه شده و در جدول ۷ آورده شده است. پارامترهای مربوط به انحلال دارو شامل (Area under curve) AUC متوسط زمان انحلال (MDT) و درصد کارایی انحلال (DE درصد) محاسبه شده و در جدول ۷ آورده شده است.

بالایی دستگاه SANTAM و مخاط گونه گاو (پس از خیس شدن با چند قطره آب) به فک پایین دستگاه چسبانده شد. سپس فیلم به مدت یک دقیقه در تماس کامل با مخاط قرار گرفت. نیرویی که برای جدا کردن فیلم از سطح مخاط لازم است محاسبه و به عنوان قدرت چسبندگی فیلم گزارش شد [۱۸].

برای تعیین آزادسازی دارو در محیط *in vitro* از سل فرانز حاوی بافر فسفات با pH ۶/۸ و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد برای تعیین آزادسازی دارو استفاده شد. روی سل، فیلتر ۰/۴۵ میکرون گذاشته شد. ۲ ml نمونه هر ۱۰ دقیقه تا ۱۲۰ دقیقه گرفته شد و با بافر فسفات با pH ۶/۸ جایگزین شد. نمونه‌ها با دستگاه اسپکتروفوتومتر اندازه‌گیری و نتایج آن تحلیل و محاسبه شد [۱۹].

برای تعیین pH سطحی فیلم‌های منتخب، فرمولاسیون‌های منتخب، یک ساعت بر روی آگار گذاشته شده تا تورم پیدا کنند. کاغذ pH سنج روی سطح متورم شده فیلم قرار داده شد تا pH سطحی آن سنجش شود. برای تهیه آگار، ۲ درصد آگار را در بافر فسفات ایزوتونیک گرم با pH ۶/۲ حل کرده و سپس محلول در پتری دیش ریخته شد تا در دمای اتاق به حالت جامد در بیاید [۲۰].

برای بررسی کینتیک و مکانیسم آزادسازی دارو از اشکال دارویی پلیمری معادله Korsmeyer-Peppas مورد استفاده قرار گرفت. فرمول این معادله به شرح زیر است [۲۱]:

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

M_t: مقدار داروی آزاد شده تا زمان t; K_m: ثابت رهش دارو

که نشان دهنده ویژگی‌های ساختاری سیستم می‌باشد، n: نمای انتشار که بیان کننده مکانیسم آزادسازی دارو می‌باشد.

محاسبه MDT:

MDT (Mean dissolution time) میانگین زمان انحلال

است که سرعت فرایند انحلال را نشان می‌دهد. هر چقدر که

MDT بیشتر باشد سرعت آزادسازی دارو کمتر است [۲۲].

$$\text{MDT} = \left(\sum_{i=1}^n t_{\text{mid}} \times \Delta M \right) / \sum_{i=1}^n \Delta M$$

t_{min}: میانگین دو زمان متوالی t₁ و t₂; ΔM: اختلاف داروی

آزاد شده بین دو زمان متوالی محاسبه درصد کارایی انحلال [۲۲]:

$$\text{DE} \% (\text{Dissolution efficiency}) = \left(\text{AUC}_{0-t} / y_{100} \times t \right) \times 100$$

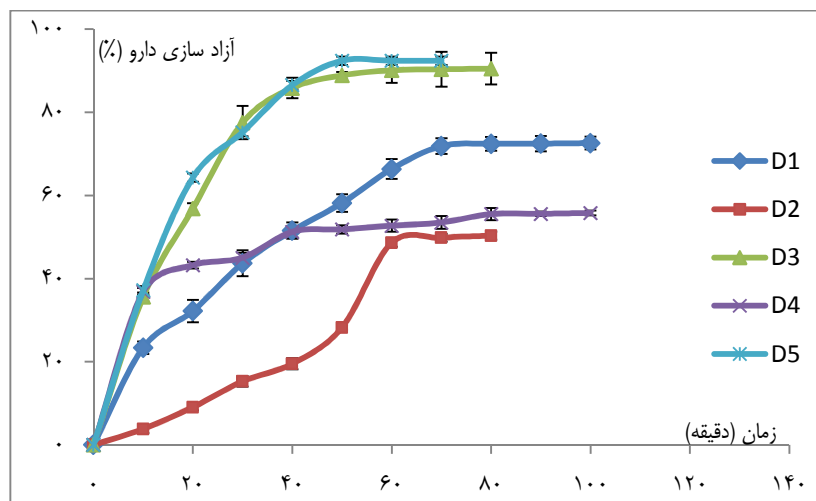
AUC_{0-t}: مجموع سطح زیر منحنی از زمان صفر تا t; y₁₀₀:

جدول ۷. نتایج بررسی پارامترهای کینتیکی آزادسازی دارو از فیلم‌های مخاط چسب دو لایه فنتول آمین مزيلات

فرمولاسیون	R ²	پارامترهای مربوط به معادله پیاس		پارامترهای کینتیکی	
		N ^{**}	MDT ^{***} (min)	DE% [†]	AUC 0-120 ^{††}
D1	۰/۹۹	۰/۵۹	۲۷/۷۹	۵۶/۱۷	۶۷۴۰/۶۶
D2	۰/۹۸	۱/۴۴	۴۰/۹۲	۳۳/۴۳	۴۰۱۲/۰۵
D3	۰/۹۵	۰/۵۳	۱۷/۳۶	۷۷/۷۸	۹۳۳۴/۴۰
D4	۰/۹۶	۰/۱۹	۱۵/۸۶	۴۸/۷۶	۵۸۵۱/۴۶
D5	۰/۹۶	۰/۵۷	۱۶/۷۱	۷۹/۷۹	۹۵۷۵/۷۹

* : نمای انتشار، ** : میانگین زمان انحلال، *** : میانگین زمان انحلال

† : ثابت رهش دارو، †† : مجموع سطح زیر منحنی، ††† : کارایی انحلال، †††† : مجموع سطح زیر منحنی



نمودار ۱. آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های نهایی منتخب دو لایه

می‌سازد [۱۶]. فیلم مخاط چسب تهیه شده برای بازگشت بی‌حسی بافت داخل دهان، علاوه بر ظاهر و ویژگی‌های فیزیکی و زمان از هم پاشیدن و انحلال و pH سطحی مناسب، می‌تواند دارو را به عروق خونی محل تزریق داروی بی‌حسی برساند و سبب گشادگی عروق بافت و برقراری مناسب‌تر شرایط سینک برای دفع داروی بی‌حسی از موضع مورد نظر شود.

در فیلم‌های تهیه شده با پلیمر NaCMC، ۱ تا ۵ درصد وزنی - حجمی پلیمر استفاده شد که اگر مقدار پلیمر از ۲ درصد وزنی به حجمی کمتر شود (با ۵ درصد حجمی به حجمی پلاستی سایزر) فیلم شروع به جمع شدن می‌کند، در حالی که طبق جدول ۵، با ۲ درصد وزنی به حجمی از آن بهترین زمان شروع از هم پاشیدن را نسبت به پلیمرهای دیگر داشت که به نظر می‌رسد به دلیل ویژگی ذاتی از هم پاشاندگی خود پلیمر است [۲۳]، اما آزادسازی دارو از این پلیمر به خوبی فیلم‌های

بحث

در مطالعه‌ای که توسط Hersh و همکاران [۵] به منظور کاهش مدت بی‌حسی بافت نرم دهان انجام شد، از شکل تزریقی داروی فنتول آمین مزيلات استفاده شد و نشان داد که این دارو، طول مدت بی‌حسی بافت نرم را آشکارا کاهش می‌دهد. در مطالعه دیگر چند ساعت پس از تزریق دارو در بعضی بیماران، درد اندکی در فک گزارش شد، که شاید به دلیل آسیب بافتی ناشی از تزریق است [۲]. فیلم مخاط چسب فنتول آمین مزيلات نسبت به شکل آمپول آن می‌تواند از وارد ساختن آسیب به بافت بیمار و شاید کاهش درد متعاقب فک بکاهد. همچنین بیمار خود می‌تواند نسبت به شروع یا قطع درمان در خارج از مطب اقدام نماید.

از داروی فنتول آمین مزيلات، تاکنون فیلم دارویی تهیه نشده است. حلالیت خوب این دارو در آب، تهیه فیلم مخاط چسب حل شونده در دهان حاوی PA را امکان‌پذیر

تأثیر MCC به عنوان از هم پاشاننده در مطالعه Ghorwade و همکاران [۱۲] تأیید شده است. فیلم‌های ساخته شده از آن نشان داد که مقادیر مختلف آن نه تنها سبب کاهش زمان از هم پاشیدن و انحلال نمی‌شد، بلکه باعث افزایش این زمان‌ها می‌شد. این ماده نیز همانند سایر از هم پاشاننده‌ها در این مطالعه سبب کاهش شفافیت و چسبندگی فیلم‌ها شد. نتایج تأثیر از هم پاشاننده‌ها در جدول ۶ گزارش شد.

تأثیر مواد اسموتیک در جذب بیشتر آب به فرمولاسیون و از هم پاشیدگی سریع‌تر فیلم در مطالعه Kumar و Prakas [۹] بررسی شده است. NaCl به عنوان یک ماده اسموتیک در مقادیر ذکر شده در این مطالعه هیچ تأثیر محسوسی ایجاد نکرد، نتایج در جدول ۶ گزارش شد.

برای کاهش جذب سیستمیک دارو و عوارض ناشی از آن، لایه دوم (مقاوم) بر روی لایه اول قرار داده شد. اتیل سلولز به عنوان پلیمر لایه دوم پلیمری کاملاً نامحلول در آب است [۲۵]. از دو نوع حلال برای حل کردن اتیل سلولز و پروپیلن گلیکول (پلاستی سایزر) موجود در لایه دوم، استفاده شد. فیلم‌های لایه دومی که حلال آن مخلوط تولوئن و الکل بود، انعطاف بهتری نسبت به فیلم‌های لایه دومی که حلال آن‌ها فقط الکل بود، داشتند. مخلوط تولوئن و الکل قبلاً در مطالعه Rao و Patil [۱۱] به عنوان حلال لایه مقاوم فیلم‌های مخاط چسب دهانی استفاده شده است. تولوئن حلال فراری است، اما می‌تواند مقادیر جزیی از آن در فیلم نهایی باقی بماند. در معرض تولوئن بودن، می‌تواند عوارض عصبی و تحریکی ایجاد کند [۲۶]. بنابراین از الکل تنها هم به عنوان حلال استفاده شد. در فرمول‌هایی که با الکل ساخته شدند، ۰/۲۵ درصد تا ۲ درصد اتیل سلولز استفاده شد. اگر بیش از ۰/۵ درصد اتیل سلولز استفاده می‌شد، اتیل سلولزهای حل نشده به صورت ذرات سفید روی سطح فیلم باقی‌مانده و در مقادیر کمتر از آن، فیلم به درستی شکل نمی‌گرفت. بنابراین فرمولاسیون C-8 بهترین فرمولاسیون لایه دوم با حلال الکل بود. در فرمولاسیون‌های لایه دومی که مخلوط تولوئن و الکل به عنوان حلال استفاده شد، بهترین فرمولاسیون از نظر تشکیل مناسب فیلم و انعطاف، فرمولاسیون C-6 بود. اگر مقدار پلاستی سایزر استفاده شده در لایه دوم، بیش از ۰/۵ درصد بود، حل

دارای پلیمر PVA نبود که می‌تواند به دلیل ژله‌ای شدن آن در تماس با آب، آزادسازی را تا حدودی به تأخیر اندازد.

برای افزایش هیدراتاسیون فیلم‌ها و در نتیجه سریع‌تر شدن زمان از هم پاشیدن و انحلال، به فیلم‌های دارای پلیمر NaCMC، پلیمر HPMC هم افزوده شد. در مطالعه Kumar و همکاران [۸] به نحوه تأثیر این پلیمر در هیدراتاسیون فیلم‌ها اشاره شده است. در فیلم‌های تهیه شده با مخلوط NaCMC و HPMC، اثر HPMC به عنوان یک افزاینده هیدراتاسیون فیلم در عمل مشاهده نشد و زمان از هم پاشیدن و انحلال فیلم کاهش محسوسی پیدا نکرد. مخلوط این دو، شفافیت را نیز کاهش داد. با افزایش نسبت NaCMC به HPMC مخلوط مایع فیلم با ویسکوز شدن سبب محسوس شدن هوا در داخل فیلم شد، به طوری که در نسبت ۱/۶ درصد از NaCMC و ۰/۸ درصد از HPMC، امکان شکل‌گیری فیلم نبود.

اثر SLS به عنوان یک از هم پاشاننده و یک افزاینده نفوذ در مطالعه Kumar و Prakash [۹] مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است، افزایش مقدار آن سبب کاهش شفافیت و قدرت چسبندگی فیلم می‌شد و حتی افزایش آن بیش از مقدار بهینه سبب طولانی شدن زمان از هم پاشیدن و انحلال فیلم می‌شد. آزمایش آزادسازی ثابت کرد که SLS سبب کاهش آزادسازی دارو می‌شود که شاید به علت تداخل آن با شبکه پلیمری فیلم تشکیل شده باشد. در بررسی مقدار داروی موجود در فیلم، نشانه‌ای بر تداخل SLS و دارو یافت نشد. اما به طور کلی نتایج نشان داد مقدار بهینه آن سبب کاهش زمان از هم پاشیدن و انحلال فیلم می‌شود.

از SSG نیز به عنوان یک از هم پاشاننده در فرمولاسیون‌ها استفاده شد که در مطالعه Yellanki و همکاران [۲۴]، تأثیر آن تأیید شده است. توانایی SSG در آزادسازی سریع‌تر دارو از فیلم، بسیار بیشتر از توانایی آن در کاهش زمان از هم پاشیدگی فیلم بود و این نشان داد که رابطه مستقیمی بین میزان کاهش زمان از هم پاشیدن و آزادسازی سریع‌تر دارو نیست. بررسی چسبندگی و شفافیت فیلم‌های ساخته شده با SSG نشان داد که میزان کاهش چسبندگی و شفافیت آن‌ها نسبت به دیگر از هم پاشاننده‌ها کمتر بود.

هم پاشاندگی را در میان از هم پاشانده‌های استفاده شده در این مطالعه داشت. همچنین خاصیت افزاینده نفوذ بودن آن، استفاده از آن را در فرمولاسیون‌هایی که اجزا با آن تداخل ندارند تأکید می‌کند.

این مطالعه مشخص نمود که تهیه فیلم مخاط چسب فنتولامین مزيلات به منظور بازگشت بی‌حسی موضعی بافت نرم در دندان‌پزشکی، با ویژگی‌های دارویی مناسب امکان‌پذیر است. بهترین فرمولاسیون، فرمولاسیون D-5 با الگوی آزادسازی غیر فیک (n = 0/57) است. فرمولاسیون D-1 نیز با الگوی آزادسازی غیر فیک (n = 0/59) پس از D-5، با چسبندگی بیشتر و آزادسازی کمتر قابل قبول است.

نتیجه‌گیری

با توجه به میزان آزادسازی دارو و ویژگی‌های دارویی ذکر شده در مطالعه حاضر، از فرمولاسیون D-5 می‌توان به عنوان فیلم مخاط چسب فنتولامین مزيلات برای بازگشت بی‌حسی و ارتقای کیفیت زندگی بیماران، در مطالعات بالینی آینده استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

در پایان از تکنیسین محترم آزمایشگاه فارماسیوتیکس، سرکار خانم مؤذن و همه عزیزانی که به نحوی در مراحل اجرای این مطالعه همکاری داشتند و همچنین از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به دلیل تأمین هزینه‌های این طرح پژوهشی، سپاسگزاری می‌نماییم.

نمی‌شد و بعد از خشک شدن فیلم به صورت قطرات مایع روی فیلم قرار می‌گرفت.

برای ساخت فیلم دو لایه، بعد از خشک شدن لایه اول، مقدار لازم از لایه دوم بر روی آن ریخته شد [27]. اما آزمایش‌های تعیین مقدار داروی فیلم و میزان آزادسازی نشان داد که در فرمولاسیون‌های لایه دومی که حلال آن‌ها تولوئن است، وقتی لایه دوم بر لایه اول ریخته می‌شود با داروی موجود در لایه اول تداخل ایجاد می‌کند و مقدار دارو و میزان آزادسازی آن از فیلم‌هایی که به این شکل ساخته شده‌اند، بسیار کم بود.

بر اساس مطالعه Puratchikody و همکاران [7]، محتوای دارویی فیلم‌ها از ۸۵ درصد تا ۹۵ درصد، گزارش شده است. در این مطالعه محتوای دارویی فیلم‌ها، ۸۳ درصد تا ۹۶ درصد بود که بر اساس معیارهای استاندارد مطالعه پیشین مطلوب تلقی می‌شود. در مطالعه Kumar و Prakas [9]، آزادسازی دارو ۹۰ درصد گزارش شده است. در این مطالعه آزادسازی بهترین فرمولاسیون (D-5)، ۹۲ درصد بود که بر اساس معیارهای استاندارد مطالعه پیشین مطلوب تلقی می‌شود.

نتایج پارامترهای کینتیکی در جدول ۷ آورده شده است. فرمولاسیون D-2 بیشترین میانگین زمان انحلال (MDT) و فرمولاسیون D-4 کمترین آن را داشت. با افزایش MDT سرعت آزادسازی دارو کمتر می‌شود، بنابراین فرمولاسیون D-4 بیشترین سرعت آزادسازی با الگوی فیک (n = 0/19) را داشت اما به دلیل تداخل ذکر شده بین SLS و اجزا، میزان آزادسازی دارو کمتر بود. صرفنظر از تداخل SLS با اجزا، با توجه به نتایج زمان از هم پاشیدن، انحلال و آزادسازی، SLS بهترین قدرت از

References

1. Malamed SF. Handbook of Local Anesthesia. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2004.
2. Hersh EV, Hermann DG, Lamp CJ, Johnson PD, MacAfee KA. Assessing the duration of mandibular soft tissue anesthesia. J Am Dent Assoc 1995; 126(11): 1531-6.
3. Moore PA, Hersh EV, Papas AS, Goodson JM, Yagiela JA, Rutherford B, et al. Pharmacokinetics of lidocaine with epinephrine following local anesthesia reversal with phentolamine mesylate. Anesth Prog 2008; 55(2): 40-8
4. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, Approval letter for Phentolamine mesylate. 2007 [Online]. [cited 2007 May 5]; Available from: <http://www.fda.gov/cder/foi/anda/98/40235ap.pdf>
5. Hersh EV, Moore PA, Papas AS, Goodson JM, Navalta LA, Rogy S, et al. Reversal of soft-tissue local anesthesia with phentolamine mesylate in adolescents and adults. J Am Dent Assoc 2008; 139(8): 1080-93.
6. Bahri-Najafi R, Khodarahmi GH, Yazdani E, Peikanpour M. Formulation and Evaluation of Triamcinolone Acetonide Mucoadhesive Film as Treatment of Aphthous Stomatitis and Oral Inflammatory Diseases. J Isfahan Med Sch 2013; 30(220): 2419-31.

7. Puratchikody A, Prasanth VV, Mathew ST, Kumar BA. Development and characterization of mucoadhesive patches of salbutamol sulfate for unidirectional buccal drug delivery. *Acta Pharm* 2011; 61(2): 157-70.
8. Kumar M, Garg G, Kumar P, Kulakarni GT, Kumar A. Design in vitro evaluation of mucoadhesive buccal films containing Famotidine. *Int J Pharm Pharm Sci* 2010; 2(3): 86-90.
9. Kumar JA, Prakash CH. Effect of superdisintegrating agent and osmogens on ciprofloxacin loaded naturally occurring biodegradable coated tablets for colon targeting. *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* 2010; 2(4): 160.
10. Okamoto H, Taguchi H, Iida K, Danjo K. Development of polymer film dosage forms of lidocaine for buccal administration. I. Penetration rate and release rate. *J Control Release* 2001; 77(3): 253-60.
11. Patil JS, Rao KP. Evaluation of buccal patches of lornoxicam. *Int J Pharm Bio Sci* 2010; 1(4): 587-96.
12. Ghorwade VM, Patil A, Patil S, Ikkurthi K, Inuganti K, Porandla V. Formulation and Evaluation of Montelukast Sodium Fast Dissolving Films. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 2011; 2(3): 880-8.
13. Shojaei AH, Chang RK, Guo X, Burnside BA, Couch RA. Systemic Drug Delivery via the Buccal Mucosal Route. *Pharmaceutical Technology* 2001; 1(1): 70-81.
14. Laviola M, McGavin SK, Freer GA, Plancich G, Woodbury SC, Marinkovich S, et al. Randomized study of phentolamine mesylate for reversal of local anesthesia. *J Dent Res* 2008; 87(7): 635-9.
15. Peikanpour M. Preparation and evaluation of nicotine slow release mucoadhesive film for nicotine replacement therapy [Thesis]. Isfahan, Iran: School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences; 2012.
16. Moffat AC, Osselton D, Widdop B, Coverley Clarke EG. Clarke's analysis of drugs and poisons. 3rd ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2004. p. 1440-1.
17. Goudanavar PS, Bagali RS, Patil SM, Chandashkhara S. Formulation and in-vitro evaluation of mucoadhesive buccal films of Glibenclamide. *Der Pharmacia Lettre* 2010; 2(1): 382-7.
18. Patel GM, Patel AP. A novel effervescent bioadhesive vaginal tablet of ketoconazole: formulation and invitro evaluation. *Int J PharmTech Res* 2010; 2(1): 656-67.
19. Kumar SV, Gavaskar B, Sharan G, Rao YM. Verview on fast dissolving Films. *Int J Pharmacy and Pharm Sci*, 2010; 2(3): 29-33.
20. Patel JG, Ravat HD, Patel KN, Patel BA, Patel PA. Formulation and Evaluation of Mouth Dissolving Film of Domperidone. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars* 2012; 1(2): 244-53.
21. 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.
22. 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.
23. Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Handbook of pharmaceutical excipients. 4th ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2003. p. 97-100.
24. Yellanki S, Jagtap S, Masareddy R. Dissofilm: a novel approach for delivery of phenobarbital; design and characterization. *J Young Pharm* 2011; 3(3): 181-8.
25. Ethylcellulose. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Handbook of pharmaceutical excipients. 4th ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2003. p. 237-41.
26. Benignus VA. Health effects of toluene: a review. *Neurotoxicology* 1981; 2(3): 567-88.
27. Najm T. Formulation and evaluation of sodium phenytoin bucco adhesive polymeric film for wounds [Thesis]. Shiraz, Iran: School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences; 2008.

Design and evaluation of the two-layer mucoadhesive film of phentolamine mesylate to reverse oral soft tissue local anesthesia

Rahim Bahrinajafi*, Mohammadfazel Pouraboutaleb, Abolfazl Aslani,
Mohammad Peikanpour, Omid Fakheran Esfahani

Abstract

Introduction: Long soft tissue anesthesia in dentistry results in problems such as difficulties in speaking and swallowing, inadvertent biting of soft tissues and a temporary negative influence on patients' quality of life. Intra-oral injection of phentolamine mesylate is used to decrease local anesthesia duration. Mucoadhesive film containing phentolamine mesylate can be used as a needle-free form of drug to reduce tissue damage and local pain. The aim of this study was to design and evaluate a two-layer film of phentolamine mesylate with one layer containing drug and the other containing a resistant layer for diffusion of the drug in one direction.

Materials and Methods: In this experimental study, mucoadhesive polymers and drug were used in the first layer and ethyl cellulose was used in the second layer. Disintegrating agents, osmotic agents and plasticizers were used in first layer. The prepared films were evaluated in terms of physical and pharmaceutical properties including flexibility, thickness, ex vivo adhesion, disintegration time, superficial pH, and drug content and in vitro drug release. The formulation was selected based on standards of previous studies.

Results: Of 44 different formulations the mucoadhesive film prepared by mixing PVA and NaCMC polymers and sodium starch glycolate disintegrating agent was desirable in terms of pharmaceutical features and had the highest drug release rate (96%). EC100cps polymer and alcohol as a solvent were selected in order to prepare the second layer.

Conclusion: In order to reverse soft tissue local anesthesia in dentistry, producing of phentolamine mesylate mucoadhesive film is possible with suitable pharmaceutical effects.

Key words: Local anesthesia, Pharmacy, Phentolamine mesilate

Received: 13 Apr, 2013

Accepted: 6 Aug, 2013

Address: Associate Professor, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Email: bahrir@pharm.mui.ac.ir

Citation: Bahrinajafi R, Pouraboutaleb M, Aslani A, Peikanpour M, Fakheran Esfahani O. **Design and evaluation of the two-layer mucoadhesive film of phentolamine mesylate to reverse oral soft tissue local anesthesia.** J Isfahan Dent Sch 2013; 9(4): 337-48.