




Yeni Dozaj Formları: Oral Filmler

New Dosage Forms: Oral Films

 Ece ÖZCAN BÜLBÜL^a,
 Ayca YILDIZ PEKÖZ^a,
 Yıldız ÖZSOY^a

^aFarmasötik Teknoloji ABD,
 İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
 İstanbul, TÜRKİYE

Received: 10 Jul 2019

Received in revised form: 17 Aug 2019

Accepted: 02 Sep 2019

Available online: 23 Sep 2019

Correspondence:

Yıldız ÖZSOY

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,

Farmasötik Teknoloji ABD, İstanbul,

TÜRKİYE/TURKEY

yozyoy@istanbul.edu.tr

ÖZET Oral yol; hasta uyumluluğu, uygulama kolaylığı, kabul edilebilirliği ve girişimsel olmaması nedeni ile ilaç uygulanması için en sık tercih edilen yoldur. Tablet ve kapsüller en popüler oral katı dozaj formlarıdır. Geriatrik, pediatrik, psikiyatrik ve yutma güçlüğü çeken hastalar (disfajili hastalar) tablet ve kapsülleri yutmakta zorlanırlar. Tablet ve kapsüllerin yutulması, akut alerjik atak, suyun bulunmaması ve boğulma korkusu gibi bazı durumlarda da zor olabilir. Bu zorlukların üstesinden gelmek için oral filmler çok umut verici bir farmasötik dozaj formu olarak ortaya çıkmıştır. Oral filmler; esasen kompleks polimerik matriksten oluşan bir ilaç taşıyıcı sistemdir. Bu polimerik matrisler, iyi tasarlanmış ilaç taşıyıcı sistemleri oluşturmak için farklı bileşenlerden oluşabilir, ancak genellikle ana yapıları polimerdir. Arzu edilen film özelliklerine göre film formülasyonunda etken maddenin yanı sıra; polimerler, plastizerler, etken maddeler, tatlandırıcılar, aroma maddeleri, tükürük uyarıcılar, yüzey etken maddeler, renklendiriciler, stabilizatörler ve kıvam artırıcılar kullanılmaktadır. Oral filmlerin hazırlanmasında en çok çözücü dökme yöntemi kullanılır. Oral filmlerin türüne bağlı olarak yapılan testler; kalınlık, ağırlık tekdüzeligi, pH, nem içeriği, nem absorpsiyonu, nem kaybı, şişme çalışmaları, dağılma testi, gerilme direnci, uzama yüzdesi, elastik modülü, katlanma direnci, içerik tekdüzeligi, çözünme hızı testleridir. Bu çalışmada; oral filmler ve çeşitleri, oral filmlerin avantaj ve dezavantajları, oral film formülasyonlarının bileşenleri, oral filmlerin hazırlanmasında kullanılan yöntemler, oral filmler üzerinde yapılan testler ve bu alandaki makale örneklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Oral filmler; farmasötik preparatlar; ağızdan ilaç uygulaması; bukkal uygulama; polimerler; plastikleştiriciler

ABSTRACT Oral route is a most preferred route for administration of drugs due to its patient compliance, ease of administration, acceptability and non-invasiveness. Tablets and capsules are the most popular oral solid dosage forms. Geriatric, pediatric, psychiatric and patients who have difficulty swallowing (patients with dysphagia) find it difficult to swallow tablets and capsules. The swallowing of tablet or capsules may also become difficult in some cases such as acute allergic attack, unavailability of water and fear of choking. To overcome these difficulties, oral films emerged as a very promising pharmaceutical dosage form. Oral films are a drug delivery system consisting essentially of a complex polymeric matrices. These polymeric matrices may be composed of different components in order to reach well-designed drug delivery systems, but generally their main structure is polymer. Polymers, plasticizers, sweeteners, flavoring agents, saliva stimulants, surfactants, colorants, stabilizers and thickeners are used in addition to the active substances in the film formulation according to the desired film properties. In the preparation of oral films, solvent casting is most commonly used. Depending on the type of oral films; thickness, weight uniformity, pH, moisture content, moisture absorption, moisture loss, swelling studies, disintegration test, tensile strength, percentage elongation, elastic modulus, folding endurance, content uniformity, dissolution rate tests are performed. In this review; oral films and their types, advantages and disadvantages of oral films, components of oral film formulations, methods used in the preparation of oral films, tests on oral films and examples of articles in this field were evaluated.

Keywords: Oral film; pharmaceutic preparations; oral drug administration; buccal administration; polymers; plasticizers

Oral yol; girişimsel olmaması, kolay uygulanabilir olması, hasta uyumluluğu ve kabul edilebilirliğinden dolayı en çok tercih edilen yoldur.¹ Birçok ilaç firması araştırma faaliyetlerini, mevcut etken maddeleri içeren yeni dozaj formları oluşturmak yönünde ilerletmektedir. Oral yolla uygulanan ilaç taşıyıcı sistemler; basit geleneksel tablet ve kapsüllerden ağızda dağılan tabletlere ve son dönemde ağız mukozasına uygulanacak boyuttaki ultra ince filmler olan oral filmler yönünde gelişmektedir.²

ORAL FİMLER

Oral filmler; 1970’li yıllarda şurup, kapsül ve tabletlere alternatif olarak çiğneme ve yutma problemi olan hastalar için tasarlanmıştır.³ Başlangıçta nefes ferahlatıcı formülasyonlar olarak ortaya çıkmış, pazar payı hızlı bir şekilde genişleyerek, kolay uygulanan ve kolay taşınan ilaç taşıyıcı sistemler olarak tanınmaya başlamıştır. Esasen birkaç bileşenden oluşan kompleks polimerik matris yapısındadır. Oral film, ince film, gofret (wafer), oral şerit (strip), ağızda dağılan (orodispers) film, mukoadeziv film, bukkal film bu alanda kullanılan terim-

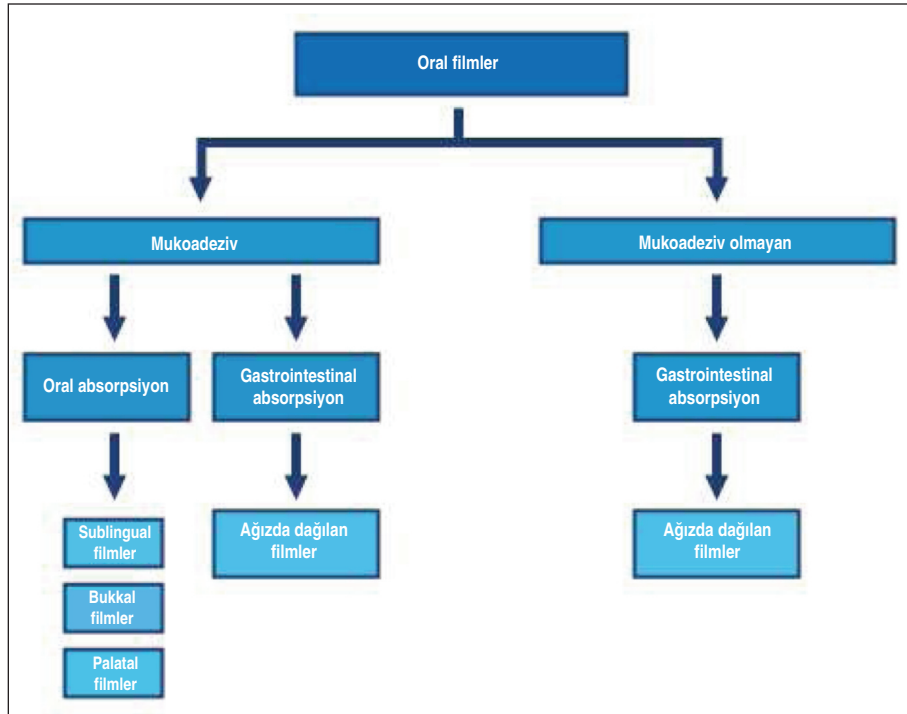
lerden birkaçıdır. Bu terimlerin sınıflandırılması Şekil 1’de görülmektedir.⁴

Filmler, Türk Farmakopesi’nin “Ağız Mukozası Preparatları” kısmında; “Ağızda Dağılan Filmler” ve “Mukoadeziv Preparatlar” alt başlıklarında yer almaktadır.⁵ Bu sebeple oral filmler; ağızda dağılan ve bukkal filmler olarak ikiye ayrılabilir.

AĞIZDA DAĞILAN FİMLER

Türk Farmakopesi’nde “Ağızda Dağılan Filmler” bölümünde; “Ağıza yerleştirilen ve burada çok hızla dağılan, uygun malzemelerin tek veya çok katlı hâlleridir” tanımı yer almaktadır.⁵ Avrupa Farmakopesi 7,4’te “Ağız içine yerleştirildiğinde hızlı bir şekilde dağılabilen uygun malzemelerin tek veya çok katmanlı tabakaları” ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)]’nde “Bir sıvı ile temas ettiğinde çözülmeye karşı hassas olan ince tabaka veya kaplama” tanımları da bulunmaktadır.⁴

Ağızda dağılan filmler; dilin üzeri ya da tabanında hızlıca çözünen hidrofilik polimerlerden hazırlanan posta pulu boyutundaki ince filmlerdir. Bu taşıyıcı sistem tükürük ile ıslanarak saniyeler içinde



ŞEKİL 1: Oral filmler için kullanılan terimleri gösteren şema.

parçalanır ve ilaç içeriğini salar.⁶ Ağızda dağılan filmler bukkal filmler ile karıştırılmamalıdır. Ağızda dağılan filmlerin temel olarak oral boşlukta absorpsiyonu amaçlanmasa da taşıdıkları etken madde oral mukozadan absorbe olabilir. Bu filmlerden oral boşlukta hızlıca parçalandıktan sonra taşıdıkları etken maddenin gastrointestinal yolda absorbe olması beklenmektedir.⁴

BUKKAL FİMLER

Türk Farmakopisi'nde "Mukoadeziv Preparatlar" bölümünde bukkal filmler için; "Mukozaya yapışan preparatlar, bir ya da daha fazla aktif madde içeren uzatılmış bir süre boyunca bukkal mukozadan sistemik absorpsiyon için tasarlanmışlardır. Mukozaya yapışan bukkal tablet, mukozaya yapışan film ya da mukozaya yapışan katı ya da yarı katı preparatlar olarak temin edilebilirler. Genellikle tükürükle ıslanıp hidrojel oluşturarak bukkal mukozaya tutunan ya da bukkal filmlerdeki gibi çözünen hidrofilik bir polimer içerirler. Mukozaya yapışan bukkal filmler, uygun materyallerin tek ya da çok katlı hâlleridir." ifadesi yer almaktadır.⁵ Avrupa Farmakopisi'nde bukkal filmler mukoadeziv preparatlara dâhil edilerek, "Bukkal mukozaya yapışan ve çözülebilen tek veya çok katmanlı tabaka-

lar" olarak tanımlanmıştır. FDA'da ise çok net bir tanım bulunmamaktadır.⁴

Bukkal ilaç emilimi, bukkal mukozaya içine ya da içinden, ilaçların lokal ya da sistemik emilimini ifade eder.⁷ Bukkal filmler oral mukozaya ilaç iletilmesi amacıyla geliştirilen, mukoadeziv preparatlar içine dâhil edilen ve ağızda kalma süreleri uzun olan preparatlardır. Oral mukozaya transmukozal ilaç emilimi için nispeten geçirgen bir yapıdadır. Bukkal emilim yoluyla absorbe edilebilen ilaçlar, bozunmalarına sebep olabilen gastrointestinal sistem ile karşı karşıya kalmaz. Bu durum, uygulanan ilaçların etkilerinin hızlı başlamasını sağlar ve etkinliklerini artırır.⁴

ORAL FİMLERİN AVANTAJ VE DEZAVANTAJLARI

Oral filmlerin avantaj ve dezavantajları [Tablo 1](#)'de görülmektedir.^{3,4,6,8-10}

ORAL FİLM FORMÜLASYONLARININ BİLEŞENLERİ

Oral filmler; temelde farklı fizikokimyasal ve fonksiyonel özelliklere sahip olan, bir ya da birden fazla polimer karışımından oluşan polimerik matrisler-

TABLO 1: Oral filmlerin avantaj ve dezavantajları.^{3,4,6,8-10}

| Avantajları | Dezavantajları |
|--|--|
| 1. Pediatrik, psikiyatrik, geriatrik, yatalak ve iş birliğine açık olmayan hastaların kullanımına uygundur | 1. Oral pH'da stabil olmayan ilaçlara uygulanamaz |
| 2. Yutmak için suya gereksinim duyulmaz | 2. Etkin madde taşıma kapasitesi düşüktür |
| 3. İlaçlar oral mukozadan doğrudan absorbe olabilir ve hepatik ilk geçiş etkisi olmaksızın terapötik etkiyi elde etmek için uygulanan dozun azaltılması sağlanarak yan etkiler azaltılabilir | 3. Acı tada sahip olan ilaçların tatlarının maskelenmesine ihtiyaç duyulur |
| 4. Etkinin hızlı başlaması sağlandığından ağrı, astım, bronşit, yol tutması, alerjik atak ya da öksürük gibi rahatsızlıklarda kullanılabilir. | 4. Mukozayı irrite eden ilaçların uygulanması için uygun değildir |
| 5. Ağızda kalıntı bırakmaz/az kalıntı bırakır | 5. Özel bir paketlenme işlemi gerektirir |
| 6. Uygulamadan sonra ağızda hoş bir tat bırakabilir | 6. Paketlenme maliyeti yüksektir |
| 7. Katı dozaj formlarının stabilite ve sıvı dozaj formlarının biyoyararlanım avantajları oral filmlerde görülür. Ayrıca sıvı dozaj formlarının aksine tam dozlama sağlanabilir | 7. Yüksek nemli ortamlarda stabil değildir |
| 8. İlaç şirketlerine süresi dolan patentli jenerik formlarının yanı sıra yeni fırsatlar sunar | 8. Dozaj tekdüzeliğini sağlamak zordur |
| 9. Girişimsel bir uygulama değildir | 9. Üretim teknolojileri her firmada yer almaz |

dir. Bu polimerik matriksler iyi tasarlanmış ilaç taşıyıcı platformları elde etmek amacıyla birkaç bileşenden oluşabilir, ancak hidrofilik polimer ana yapıdır. Polimerlere eklenen yardımcı maddeler ile istenen ürün özelliklerine ulaşmak mümkün olabilir. Kullanılan diğer maddeler plastizer, etken madde, tatlandırıcı, aroma maddesi, tükürük uyarıcı, yüzey etkin madde, renklendirici, stabilizatör ve kıvam artırıcılardır.^{1,2,4,9}

POLİMER

Polimer tipi ya da polimerin polimerizasyon derecesi değiştirilerek mukoadezivlik, dağılma süresi, ilaç yükleme kapasitesi, mekanik direnç, elastikiyet gibi özellikleri kontrol edilebilir. Bu nedenle polimer seçimi, oral filmler için kritik bir adımdır. Ağızda hızlı dağılan filmler için düşük molekül ağırlıklı (1.000-9.000 Da) hidrofilik özellikteki polimerler kullanılır. Mukoadezyon, kullanılan polimerin kimyasal özelliği ve molekül ağırlığına bağlıdır. Esasen mukoadeziv olarak tasarlanmasalar da kullanılan polimere özgü mukoadezivlik meydana gelebilir. Genellikle ağızda dağılan filmlerde kullanılan polimerlerin molekül ağırlığı 200.000 Da'dan azdır.⁴ Oral filmlerin hazırlanmasında kullanılan doğal ve sentetik polimerler Tablo 2'de görülmektedir.^{4,11}

Filmin sağlamlığı polimerin tipi ve miktarına bağlı olarak değişir. Kullanılan polimer iritan olmamalı, toksik olmamalı, ıslanma özellikleri iyi olmalı, saf olmalı ve pahalı olmamalıdır. Film formülasyonlarında bulunan polimerin oranı, kuru ağırlığın en az %45 (a/a)'i kadardır.²

TABLO 2: Oral filmlerin hazırlanmasında en çok kullanılan polimerler.^{4,11}

| Doğal polimerler | Sentetik polimerler |
|---------------------|--|
| 1. Pullulan | 1. Hidroksietil selüloz (HEC) |
| 2. Nişasta | 2. Hidroksipropil selüloz (HPC) |
| 3. Sodyum aljinat | 3. Hidroksipropil metil selüloz (HPMC) |
| 4. Pektin | 4. Karboksümetil selüloz (CMC) |
| 5. Jelatin | 5. Polivinil alkol (PVA) |
| 6. Polimerize rezin | 6. Poliilen oksit (PEO) |
| 7. Kitosan | 7. Polivinilprolidon (PVP) |
| | 8. PVA-g-PEG (Kollicoat® IR) |

PLASTİZER (YUMUŞATICILAR)

Plastizerler, uçucu olmayan organik sıvı ya da erime sıcaklığı düşük olan katı maddelerden oluşan oral film formülasyonlarının önemli bir bileşenidir.¹² Polimerin akışkanlık özellikleri plastizer kullanılarak iyileştirilir. Polimerin camsı geçiş sıcaklığını düşürerek filmlerin esnekliğini artırır ve kırılgenliğini azaltır. Plastizer seçimi polimer ile uyumluluğuna ve kullanılan çözücü tipine göre yapılır. Propilen glikol (PG), düşük molekül ağırlıklı polietilen glikol, gliserin, değişik fitalik asit esterleri (tribütil, trietil, asetil sitrat, dimetil, dietil ve dibutil) sıklıkla kullanılan plastizerlerdendir. Hidrofilik polimerler için, hidroksil grupları içeren propilen glikol, gliserol kullanılır iken, daha az hidrofilik polimerler için sitrik asit ve fitalik asit esterleri kullanılabilir. Plastizerin yanlış miktarda kullanılması, filmin bölünmesi ve soyulmasına neden olabilir. Genellikle film formülasyonlarındaki miktarı %0-20 (a/a) olmalıdır.²

ETKEN MADDE

Oral film formülasyonlarının küçük boyutlu olması yüksek dozlarda etken maddeler için kullanılmasını zorlaştırır.² Hidrofilik etken madde çözünürken, hidrofobik etken madde film içerisinde süspansiyon şeklinde dağılır. İstenen salım profili ve tekdüzeliğe, etken madde öğütülerek veya nanopartikül gibi mikronize edilerek ulaşılabilir.¹⁰ Birçok acı tada sahip etken maddenin ise tadının maskelenmesi gerekir. Bu amaçla kullanılan en basit yöntem, karartma (obscuration) yöntemidir. Karartma yöntemi acı tada sahip olan etken maddenin, hoş tada sahip olan yardımcı maddeler ile karıştırılarak acı tadının maskelenmesi esasına dayanır. Bunun dışında kompleksleşme, polimerik kaplama ya da mikrokapsülasyon yöntemleri de tat maskelenmesi için kullanılabilir. Etken maddenin kapsülasyonu sırasında, kapsüllemeye kullanılan malzeme ve üretim tekniğine bağlı olarak ilaç salım hızının değişeceği bilinmelidir. Film formülasyonlarında etken madde genellikle %5-30 (a/a) olarak kullanılır.²

TATLANDIRICI

Oral film formülasyonlarında hasta uyumluluğunu artırmak amacıyla acı tadın maskelenmesi için hem doğal hem de yapay tatlandırıcılar kullanılabilir.

Glukoz, sükröz, dekstroz, fruktoz ve maltoz doğal tatlandırıcılara örnek iken; aspartam, sakkarin, sükraloz, asesülfam-K yapay tatlandırıcılara örnektir.¹⁰ Diyabet hastalarında doğal şeker kullanımının sınırlandırılması gerektiği bilinmektedir. Yapay tatlandırıcıların kullanımı önem kazanmasına rağmen, kullanım sonrasında bıraktığı lezzet etkisi dezavantajını oluşturur. Bu sebeple formülasyonlarda doğal ve yapay tatlandırıcıların birlikte kullanımı tercih edilebilir. Tatlandırıcılar, film formülasyonlarında %3-6 (a/a) oranında kullanılır.²

AROMA MADDESİ

Ağızda dağılan dozaj formlarının kabul edilebilirliği, ilaç uygulamasından birkaç saniye sonra bırakılmaları lezzete bağlıdır. Bu amaçla lezzet verici olarak aroma maddeleri kullanılabilir.¹⁰ Aroma algısı yaş, etnik köken ve beğenilere bağlı olarak kişiden kişiye değişir. Aroma maddesi olarak oleo reçineler, sentetik aroma yağları ya da meyvelerin çeşitli kısımlarının ekstraktları tek başına ya da kombine hâlde kullanılabilir. Nane yağı, hindistan cevizi yağı ve tarçın yağı aroma yağlarına, kakao, vanilya ve kahve meyve aromalarına, elma, ahududu ve kiraz meyve özünü aromalarına örnektir. Kullanılacak aroma miktarı, aromanın çeşidine bağlı olarak değişir. Ayrıca, monometil süksinat gibi serinletici etkili ajanlar, aroma maddesinin gücünü artırmak ve ağızda kalan hissi iyileştirmek için formülasyona ilave edilebilir. Bu maddeler, formülasyonda genellikle %10 (a/a) oranında kullanılır.²

TÜKÜRÜK UYARICI

Tükürük uyarıcı ajanlar tükürük üretimini artırarak filmin daha hızlı dağılmasını sağlamaktadır. Genellikle asitler tükürük uyarıcı olarak kullanılır. Laktik asit, malik asit, sitrik asit, tartarik asit ve askorbik asit tükürük uyarıcılara örnektir. Bununla birlikte, tatlandırıcılar veya diğer film bileşenlerinin de tükürük uyarıcı olarak işlev görebildiği bilinmelidir. Formülasyonda tek başlarına ya da kombinasyonları hâlinde %2-6 (a/a) oranında kullanılırlar.^{2,6}

YÜZEY ETKİN MADDE

Yüzey etkin madde filmin çözünürlüğünü ve ıslanabilirliğini artırarak, filmin hızlı bir şekilde dağılmasını sağlar. Polisorbitat 80, sodyum lauril sülfat,

poloksamer 407, benzalkonyum klorür en çok kullanılan yüzey etkin maddelerdendir.^{1,9}

RENKLENDİRİCİ

Renklendiriciler filmlerin görünümünü iyileştirmek amacıyla kullanılır.¹⁰ FD & C onaylı doğal renklendiriciler ve doğal meyve suyu konsantreleri ile titanyum dioksit ve silikon dioksit gibi pigmentler oral film formülasyonlarında sıklıkla kullanılan renklendiricilerdendir. Formülasyondaki oranları %1'i aşmamalıdır.⁶

STABİLİZATÖR VE KIVAM ARTIRICI

Stabilizatör ve kıvam artırıcı ajanlar, formülasyondaki çözelti veya dispersiyonun viskozitesi ve kararlılığını artırmak için kullanılır. Keçiyoynuzu zamkı, ksantan zamkı ve selülozik maddeler bu amaçla %0-5 (a/a) oranında kullanılabilir.²

ORAL FİMLERİN HAZIRLANMASINDA KULLANILAN YÖNTEMLER

ÇÖZÜCÜ DÖKME YÖNTEMİ

Çözücü dökme yöntemi; etken madde ve yardımcı maddelerin sulu ya da sulu alkollü karışımının bir yüzeye dökülmesi, kurutulması ve istenilen boyutlarda kesilmesi esasına dayanan geleneksel yöntemlerden biridir. Maliyetli olmaması, yüksek sıcaklık ve özel ekipman gerektirmemesi sebebiyle en yaygın olarak kullanılan yöntemdir.^{2,4}

Kullanılacak olan polimer su ya da uçucu bir çözücüde çözünür olmalıdır.¹³ Çözücü seçimi esas olarak etken maddenin sıcaklık hassasiyeti, polimorfik durumu, yardımcı maddelerle uyumluluk özelliklerine göre yapılır. Burada sıvı reolojisi ve dökülmek istenen kütlenin dozaj tekdüzeliği en önemli parametrelerdir. Kullanılan çözücüler ICH (Uluslararası Uyum Konferansı-International Conference on Harmonisation) Sınıf 3 çözücü listesinden seçilmelidir. Filmde kalan hava kabarcıkları film kurduktan sonra pürüzlü yüzeylere sebep olacağından kalınlık tekdüzeliğini sağlamak zorlaşır. Tutulan havayı uzaklaştırmak için vakum destekli makineler kullanılabilir. Ar-Ge'de küçük ölçekli üretimler bir aplikatör kullanılarak yapılır. Aplikatörün substrat ile arasındaki mesafe mikro-

metre ölçer yardımıyla değiştirilerek film kalınlığının ayarlanması sağlanır. Cam ya da teflon plakalar film döküm yüzeyi olarak kullanılabilir.²

SICAK ERİYİK EKSTRÜZYONU YÖNTEMİ

Sıcak eriyik ekstrüzyonu yöntemi geleneksel yöntemlerden biridir; etken madde ve diğer tüm yardımcı maddeler kuru hâlde karıştırılır, ısıtıcıyla karışım eritilir, erimiş malzeme küçük bir açıklıktan geçecek şekilde itilir.^{4,10} Daha sonra soğutulur ve arzu edilen boyutta kesilir. Tüm süreç çözücü kullanılmaksızın gerçekleştirilir. Bu işlemde uygulanan yüksek sıcaklığın etken maddeleri bozabileceği unutulmamalıdır.²

Bu tekniğin en önemli avantajları; herhangi bir çözücü kullanılmaması, içerik tekdüzeliğinin sağlanabilmesi, çözünürlüğü zayıf olan ilaçlar için iyi bir alternatif olması ve operasyon basamağının az olmasıdır.⁸

YARI KATI DÖKME YÖNTEMİ

Yarı katı dökme yönteminde öncelikle, suda çözünen polimerler ile polimer çözeltisi hazırlanır. Daha sonra selüloz asetat fitalat, selüloz asetat bütitrat gibi asitte çözünmeyen polimerler, sodyum ya da amonyum hidroksit çözeltisi içinde çözülür ve ilk başta hazırlanan polimer çözeltisine eklenir. Plastizerin istenen miktarda eklenmesi ile bir jel kütlesi elde edilir.^{8,13} Yarı katı dökme yöntemi bu jel kütlesinin ısı kontrollü tamburlara dökülmesi esasına dayanan geleneksel yöntemlerden biridir. Jel kütlesini oluşturan asitte çözünmeyen polimerin ana sıvı karışıma oranı 1:4'tür.⁴

YUVARLAMA YÖNTEMİ

Yuvarlama yöntemi yenilikçi yöntemlerden biridir.⁴ Etken madde haricindeki tüm katı maddeleri ve polar çözücüyü içeren bir ön karışım hazırlanır. Ön karışıma birinci ve ikinci karıştırıcılardan gerekli miktarda etken madde ilave edilir, homojen bir matriksin sağlanması için karıştırılarak bir ölçüm silindirinden geçirilmesi esasına dayanır. Ölçüm silindiri filmin kalınlığını belirler. Daha sonra film destek silindiri üzerinde taşınır. Islak film alt kısmından ya da hava akımı ile kontrollü bir şekilde kurutulur.¹³ Arzu edilen boyutta kesilir.⁸

KATI DİSPERSİYON YÖNTEMİ

Katı dispersiyon; bir ya da daha fazla etken maddenin inert bir taşıyıcı içinde, hidrofilik bir polimer varlığında katı hâlde dağılması anlamına gelir. Etken madde önce bir çözücü içinde çözünür ve bu çözelti PEG 400 içine eklenir. Katı dispersiyon içinde çöken etken maddenin polimorfik formu kullanılan çözücünden etkilenebilir.¹³ Geleneksel yöntemlerden biri olan katı dispersiyon yönteminde, etken madde PEG 400 içinde çözünmemelidir.⁴ Katı dispersiyonlar daha sonra kalıplar vasıtasıyla filmler hâlinde şekillendirilir.⁶

BASKI YÖNTEMİ

Baskı teknolojileri, esnekliği ve maliyet etkinliği nedeni ile giderek artan bir popülerlik kazanmaktadır.¹⁴ Etken maddeleri transdermal yamalara yüklemek için ilk olarak 80'li yıllarda "screen printing" ve "pad printing" yöntemleri kullanılmıştır, ancak düşük üretim hızı kullanımlarını sınırlamıştır. Üç boyutlu baskı olarak bilinen "3D printing" katmanlı oral dozaj formlarının üretimi için kullanılmıştır.¹⁵ Filmlere az miktarda çözelti teması ile hazırlanabilen ve nispeten ucuz olan mürekkep püskürtmeli baskı (inkjet printing) yöntemi ile kişiselleştirilmiş ilaç üretimi için bir fırsat sunmuştur. Ancak, bu yöntem endüstriyel üretim için uygun değildir. Etken maddenin filmlere nazikçe teması ile basılması işlemi olan fleksografik baskının (flexographic printing) üretim verimliliği yüksektir. Isıya duyarlı protein ve peptid gibi maddeler için kullanılabilir. Film bileşenlerinin karıştırılması ve filmin kurutulması etken maddenin uygulanmasından önce yapıldığından, aktivite kaybı gibi sorunlar önlenemez. Kontaminasyon riskinin yüksek olması ve düşük çözünürlük ise yöntemin dezavantajlarını oluşturmaktadır.¹⁴

ORAL FİMLER ÜZERİNDE YAPILAN TESTLER

KALINLIK

Filmlerin kalınlığı genellikle iyi kalibre edilmiş dijital mikrometre, sürmeli kumpas ya da taramalı elektron mikroskopu görüntüleri ile ölçülebilir. Etken maddenin film içerisinde homojen olarak dağılmasının sağlanması, film kalınlığının homojen olması ile doğrudan ilişkilidir. Kullanılan polimer ve plastizerler kalınlık üzerinde etkilidir. Ayrıca,

bukkal filmler yeterli biyoadezyon için optimum kalınlıkta olmalıdır. Bukkal filmlerin ideal kalınlığı 50-1.000 µm arasında değişir.¹⁶ Ölçüm 5 farklı noktadan (dört köşe ve orta) yapılır.¹⁷

AĞIRLIK TEKDÜZELİĞİ

Rastgele seçilmiş filmler, bir analitik terazi ile tek tek tartılır. Daha sonra ortalama ağırlık hesaplanır.^{17,18} Ağırlıkta meydana gelen büyük değişiklikler yöntemin etkili olmadığını ve içerik tekdüzeliği sorununun habercisidir.¹⁶

pH

pH, mikro ortam ve yüzey pH'si olarak ölçülebilir. Mikro ortam pH'si, küçük beherlerin içinde bulunan filmlerin üzerine 5 mL pH 6,8 fosfat tamponu eklendikten bir süre sonra (6-8 saat) pH metre kullanılarak ölçülür.^{19,20} Yüzey pH'si; filmler distile su ile nemlendirildikten sonra kombine pH elektrodu kullanılarak ölçülür. Filmlerin oral mukoza pH'sine etkisinin değerlendirilmesi bakımından önemlidir.²¹ Filmlerin fazla asidik ya da fazla bazik olması, mukozaya zarar vererek rahatsızlıklara neden olabilir.¹⁶

NEM İÇERİĞİ

Nem içeriği; infrared nem analiz cihazı, Karl Fisher titrasyonu ve tartım yöntemi kullanılarak belirlenebilir. Yapışkanlık nem içeriği ile ilişkilidir ve mekanik özellikleri etkiler. Filmler yapışkanlığı ortadan kalkana kadar kurutulur ve hava geçirmeyen koşullarda saklanır.²² Karl Fischer titrasyonunda, öncelikle film tartılır ve formamit içerisinde çözündürülür. Daha sonra formamit-film çözeltisi tartılır. Yaklaşık 2 mL örnek Karl Fisher kolorimetresi içine enjekte edilerek su içeriği ölçülür. Nem içeriği için bir sınırlama bulunmasa da yüksek nem filmlerin yapışmasına, mikroorganizma üremesine ve etken maddenin ayrışmasına neden olabilir.¹⁷ Tartım yöntemi ile ölçümde ise film önceden tartılıp (M_{ilk}) 100-120°C'ye ısıtılır ve tekrar tartılır (M_{son}). Ağırlıktaki fark filmde bulunan nem miktarını verir. Nem miktarı kırılmalı ve gevrekliği etkiler. İdeal bir bukkal filmde nem %5'ten küçük olmalıdır. Nem içeriği aşağıdaki formül (Eş.1) kullanılarak hesaplanabilir.¹⁶

$$\% \text{ Nem içeriği} = (M_{ilk} - M_{son}) / M_{ilk} \times 100 \quad (\text{Eş.1})$$

NEM ABSORPSİYONU

Önceden tartılmış (M1) filmler oda sıcaklığında doymuş amonyum klorür çözeltisi (bağlı nemi %79,5) bulunan sabit nem içeren kapalı bir sisteme yerleştirilir ve ağırlık 1, 3 ve 7. günlerde tartılır (M2). Nem absorpsiyonu aşağıdaki formül (Eş.2) kullanılarak hesaplanabilir.^{19,23}

$$\% \text{ Nem absorpsiyonu} = (M2 - M1) / M1 \times 100 \quad (\text{Eş.2})$$

NEM KAYBI

Önceden tartılmış (M1) filmler susuz kalsiyum klorür içeren desikatöre yerleştirilir ve ağırlık 72 saat sonra tekrar tartılarak tespit edilir (M2). % nem kaybı aşağıdaki formül (Eş.3) kullanılarak hesaplanabilir.^{23,24}

$$\% \text{ Nem kaybı} = (M1 - M2) / M1 \times 100 \quad (\text{Eş.3})$$

ŞİŞME ÇALIŞMALARI

Su ile şişme suyunun film tarafından absorpsiyonu ile başlar ve filmin bukkal mukozaya adezyonunu sağlamak için esastır. Ayrıca; etken maddenin salımını sağlayan iki mekanizma olan difüzyon ve erozyonu da kolaylaştırır. Su absorpsiyonu ve ilacın çözünmesi arasında yüksek derecede bir korelasyon vardır. Matriks içine suyun difüzyonu ile hidrasyon meydana geldikçe etken madde çözülür. Sulu ortamın matriks içine girişi ne kadar fazla olursa, ilaç o kadar fazla ve hız da matriksten dışarı çıkar. Bununla birlikte, bir bukkal filmin şişme davranışı, büyük ölçüde film yapısı ve bileşimine bağlıdır. Genel olarak, hidrofobik polimerler kullanılarak hazırlanan filmlerde hidrasyon yüzdesi düşüktür.¹⁶ Önceden tartılmış (W1) ve paslanmaz çelik örgü (elek boyutu yaklaşık 800 µm) içine yerleştirilmiş filmler, beherde bulunan 50 mL yapay tükürük ortamına batırılır, beherler 37±0,5 °C'deki inkübatöre yerleştirilir. Belirlenen zaman aralıklarında paslanmaz çelik örgü kaldırılıp, filtre kâğıdı ile fazla su dikkatlice uzaklaştırılıp tartılır (W2). Filmin ağırlığındaki artış, sabit bir değere ulaşıncaya kadar tartılmaya devam edilir. Şişen filmler en son 60

°C'de kurutulup 48 saat desikatörde bekletilip tartılır (W3). Şişme yüzdesi ve matriks erozyonu aşağıdaki formüller (Eş. 4 ve Eş. 5) kullanılarak hesaplanabilir.^{21,25,26}

$$\% \text{ Şişme} = (W2 - W1) / W1 \times 100 \quad (\text{Eş. 4})$$

$$\% \text{ Matriks erozyon} = (W1 - W3) / W1 \times 100 \quad (\text{Eş. 5})$$

DAĞILMA TESTİ

Ağızda dağılan filmlere uygulanan dağılma testi için literatürde farklı yöntemler kullanılmıştır. Türk Farmakopesi'nde ağızda dağılan filmlerin ağız içine yerleştirildiğinde hızla dağıldığı ifade edilmiştir.⁵ Ağızda dağılan tabletlerin, FDA'ya göre 30 sn'den kısa sürede, Avrupa Farmakopesi 9.1'e göre 3 dk'dan kısa sürede, İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi'ne göre 30 sn'den kısa sürede dağılması gerektiği ve bu sürenin ağızda dağılan oral filmleri değerlendirirken de geçerli olabileceği bildirilmiştir.^{2,27} Ancak, kılavuzlarda ağızda dağılan filmlerin dağılma süresi hakkında kesin bir bilgi yer almamaktadır.² Ağızda dağılan filmlere uygulanan dağılma testleri aşağıdaki gibidir.

PETRİ KABI YÖNTEMİ

Petri kabındaki 2 mL distile su ya da yapay tükürük sıvısı üzerine film yerleştirilir. Sürekli çalkalanarak tamamen dağılana kadar geçen süre kaydedilir.^{15,28,29}

KAYAR ÇERÇEVE YÖNTEMİ

Filmler kayar çerçeveye kelepçelenip petri kutusuna düzlemsel olarak yerleştirilir. Film üzerine pipet yardımıyla 200 µL distile su ya da yapay tükürük sıvısı damlatılır. Film yüzeyinde delik oluşana kadar geçen süre kaydedilir.^{15,29}

DAMLA YÖNTEMİ

Film küçük bir beher içine yerleştirilir, üzerine 1 damla distile su damlatılır. Film dağılana kadar geçen süre kaydedilir.²⁸

MEKANİK ÖZELLİKLER

Mekanik özelliklerin filmin fiziksel bütünlüğü üzerindeki rolü kritiktir.¹⁶ Filmlere ait mekanik kont-

roller çekme testi ile ("Instron" cihazı ya da "Texture Analyzer" cihazı) gerçekleştirilebilir. Film şerit şeklinde kesilir, cihazın iki kıskaçı arasında mesafe kalacak şekilde tutturulup sabitlendikten sonra, üst kıskaç belirli bir hızla hareket ettirilir. Kopma anındaki kuvvet kaydedilerek gerilme direnci, uzama yüzdesi ve elastik modülü formüller yardımıyla hesaplanır.^{24,25,30}

GERİLME DİRENCİ

Gerilme direnci; kopma gerçekleşene kadar filme uygulanan maksimum kuvvettir. Sert ve kırılğan filmler yüksek gerilme direnci gösterirler.² Gerilme direnci aşağıdaki formül (Eş. 6) kullanılarak hesaplanabilir.^{2,30}

$$\text{Gerilme direnci (N/mm}^2\text{)} = (\text{Kopma kuvveti} \times 100) / \text{filmin başlangıç kesit alanı} \quad (\text{Eş. 6})$$

UZAMA YÜZDESİ

Film kuvvet uygulandığında uzar ve gerilir. Gerilme esasen, filmin orijinal boyutunda meydana gelen maksimum deformasyondur. Genel olarak filmin uzaması plastizer miktarı arttıkça artar. Sert ve kırılğan filmler daha az uzarlar.² Uzama yüzdesi, bir filmin hem elastikiyetini hem de dayanıklılığını değerlendirmek için faydalıdır.³¹ Uzama yüzdesi aşağıdaki formül (Eş. 7) kullanılarak hesaplanabilir.^{2,30}

$$\% \text{ Uzama} = \text{Uzunluktaki artış} \times 100 / \text{filmin başlangıç uzunluğu} \quad (\text{Eş. 7})$$

ELASTİK MODÜLÜ

Elastik modülü (Young's modulus) filmin sertliğinin ölçüsüdür. Sert ve kırılğan filmler yüksek bir elastik modülü gösterirler.² Elastik modülü aşağıdaki formül (Eş. 8) kullanılarak hesaplanabilir.^{2,30}

$$\text{Elastik modülü (N/mm}^2\text{)} = \text{Gerilme-kuvvet grafiğinin eğimi} / (\text{Film kalınlığı} \times \text{Hız}) \quad (\text{Eş. 8})$$

KATLANMA DİRENCİ

Katlanma direnci, filmlerin uygulama alanı üzerine kolay uygulanabilmesi için önemli bir fiziksel özelliktir. Filmin düzlemlerle 180° açı yapacak şekilde kırılana kadar aynı yerden tekrar tekrar katlanması ile belirlenir. Kırılma ya da çatlama olmaksızın gerçekleştirilen katlanma sayısı, filmin katlanma direnci değerini verir.^{2,16} Kırılmadan el ile 350 kere katlanması, iyi film özellikleri için tatmin edici olarak görülmüştür.³¹

İÇERİK TEKDÜZELİĞİ

Filmlerin içerik tekdüzeliği, “Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi”, “UV Spektrofotometresi” ya da “sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi” gibi miktar tayin cihazları ile belirlenir.^{8,31-35} Ayrıca bağıl standart sapma ve kabul değeri hesaplanır. İçerik miktarı USP27’ye (Amerikan Farmakopesi) göre %85-115 arasında olmalı ve bağıl standart sapma %6’dan küçük olmalıdır. Kabul değeri JP15’e (Japon Farmakopesi) göre %15’ten küçük olmalıdır. Kabul değeri aşağıdaki eşitlikler (Eş. 9-Eş. 12) kullanılarak hesaplanabilir.³⁵

$$KD=IM-XI+ks \quad (Eş. 9)$$

X: Bireysel film içeriklerinin % ortalaması

k: Kabul edilebilirlik sabitidir ve n=10 iken 2,4 n=30 iken 2,0 alınmaktadır.

s: Standart sapma

M: Referans değeri. Referans değerinin hesabı aşağıdadır.³⁶

$$\%98,5 < X < \%101,5 \text{ ise} \quad M=X \quad (KD=ks) \quad (Eş. 10)$$

$$X < \%98,5 \text{ ise} \quad M = \%98,5 \quad (KD=98,5-X+ks) \quad (Eş. 11)$$

$$X > \%101,5 \text{ ise} \quad M = \%101,5 \quad (KD=X-101,5+ks) \quad (Eş. 12)$$

ÇÖZÜNME HIZI (DİSSOLÜSYON) TESTİ

Film formülasyonlarından ilaç salımını belirlemek için henüz spesifik bir yöntem geliştirilmemiştir. İlaç salımının belirlenmesinde standart ya da modifiye aparatlar ile Franz difüzyon hücresi kullanılabilir. Ayrıca, kullanılan dissolüsyon ortamları da çeşitlidir. Bununla birlikte, anlamlı sonuçlar elde etmek için tükürüğü taklit eden bir dissolüsyon ortamı kullanmak gerekir, Amerikan ve Avrupa Farmakopesi’nde yapay tükürük hazırlamak için kesin bir formül bulunmamaktadır.^{16,37} Dissolüsyon ortamı olarak bazı çalışmalarda yapay tükürük ortamı bazı çalışmalarda pH 7 fosfat tamponu bazı çalışmalarda da su kullanılmıştır. Çalışmaların çoğunda “Paddle Over Disc” metodu (USP 23 Apparatus 5) kullanılmıştır. Bu metotta film bir cam plaka üzerine sabitlenip, çözünme ortamına daldırılıp palet sabit hızla döndürülür. Alternatif olarak “USP 24 Dissolution Aparatus Type 1” ve düşük kapasiteli beherler de ilaç salımının değerlendirilmesinde kullanılmıştır.¹⁶

Ağızda dağılan dozaj formlarının çözünme hızı (dissolüsyon) çalışmalarında uygulanan resmi bir metot olmadığından, literatürde 5-900 mL’lik farklı hacimlerde farklı aparatlar (farmakope ya da özel yapım) farklı pH tamponları ya da yapay tükürük, gastrik ya da intestinal sıvıda yapılan çalışmalar bildirilmiştir.³⁸ Çözünme hızı çalışmalarının standart sepet ya da palet aparatı kullanılarak gerçekleştirilebildiği, palet aparatı ile gerçekleştirildiğinde filmin çözünme ortamı üzerinde yüzebileceği bildirilmiştir.^{2,37} Filmler tel kafes ve paslanmaz çelik yay benzeri tutuculara yerleştirilerek yüzmesi engellenmiş ve dissolüsyon sağlanmıştır.^{29,39}

ORAL FİLM FORMÜLASYONLARI İLE İLGİLİ MAKALE ÖRNEKLERİ

Tablo 3’te; çeşitli yöntemler ve çeşitli polimerler kullanılarak hazırlanmış oral film formülasyonları ile ilgili makale örnekleri özetlenmiş ve açıklanmıştır.

Loperamid hidroklorürün farklı polimorflarının gözlemlendiği bir çalışmada; hidroksipropil metil selüloz [hydroxypropyl methylcellulose

TABLO 3: Çeşitli yöntemler ile çeşitli polimerler kullanılarak hazırlanmış oral film formülasyonlarını içeren çalışmalar.

| Etkin madde | Polimer ve oranı | Plastizer ve oranı | Hazırlama yöntemi | Yapılan testler | Referans |
|-------------------------------------|---|-----------------------------------|--|---|----------|
| Loperamid hidroklorür | HPMC (%12,5-17,5), HPC (%10-16) | Gliserin (%0,1-3,5) | Çözücü dökme | Kalınlık, ağırlık, dağılma testi, gerilme direnci, içerik tekdüzeliği | 18 |
| Metformin hidroklorür | Kitosan (%1) | Gliserin (%21) | Çözücü dökme | Kalınlık, ağırlık, yüzey pH'si, gerilme direnci, uzama yüzdesi, katlanma dayanımı, içerik tekdüzeliği, dissolüsyon | 31 |
| Rizatriptan | HPMC (%25-35) | PG (%10) | Çözücü dökme | Kalınlık, ağırlık, dağılma testi, katlanma dayanımı, dissolüsyon | 40 |
| Klonidin hidroklorür | PVA (%2,5), Sodyum CMC (%2,5) | Gliserin (%24) | Mürekkap püskürtmeli baskı ve çözücü dökme | Kalınlık, nem içeriği, dağılma testi, gerilme direnci, elastik modülü, içerik tekdüzeliği, dissolüsyon | 41 |
| Loperamid hidroklorür, ibuprofen | HPMC (%10-17,5), HPC (%7,5-14) | Gliserin (%0,1-3,5) | Çözücü dökme | Kalınlık, ağırlık, içerik tekdüzeliği | 42 |
| Piroksikam | Maltodekstrin (%56-79) | Gliserin (%16-22) | Çözücü dökme ve sıcak eriyik ekstrüzyonu | Kalınlık, dağılma testi, gerilme direnci, uzama yüzdesi, içerik tekdüzeliği, dissolüsyon | 43 |
| Nikotin hidrojen tartarat | Maltodekstrin (%74-82) | Gliserin (%15-24) | Çözücü dökme | Dağılma testi, gerilme direnci, uzama yüzdesi, elastik modülü, içerik tekdüzeliği, dissolüsyon | 44 |
| Diklofenak sodyum | Maltodekstrin (%58-79) | Gliserin (%15-18) | Çözücü dökme | Kalınlık, dağılma testi, gerilme direnci, uzama yüzdesi, elastik modülü, içerik tekdüzeliği, dissolüsyon | 45 |
| Tianeptin sodyum | Lycoat NG73® (%15), PVA (%5), HPMC (%4), HEC (%1,5-3) | PG (%7,5) | Çözücü dökme | Kalınlık, nem absorpsiyonu, dağılma testi, gerilme direnci, uzama yüzdesi, elastik modülü, içerik tekdüzeliği, dissolüsyon | 46 |
| Enalapril maleat | HPMC (%9), HPC (%10), Sodyum aljinat (%8), HEC (%3), karbomer 974P (%0,45) | Gliserin (%1,2-2,5) | Çözücü dökme | Kalınlık, ağırlık tekdüzeliği, dağılma testi, gerilme direnci, elastik modülü, içerik tekdüzeliği | 47 |
| Parasetamol | Maltodekstrin (%50-84) | Gliserin (%12,5-20) | Sıcak eriyik ekstrüzyonu ve 3 boyutlu baskı | Kalınlık, nem kaybı, dağılma testi, gerilme direnci, içerik tekdüzeliği, dissolüsyon | 48 |
| Diklofenak sodyum | HPMC (%26) | Gliserin (%1), PEG 1500 (%2,8) | Çözücü dökme | Ağırlık tekdüzeliği, nem içeriği, içerik tekdüzeliği, dissolüsyon | 49 |

(HPMC) ve hidroksipropil selüloz [hydroxypropyl cellulose (HPC)] polimer, gliserol plastizer, arap zıncı, ksantan zıncı ve kitre zıncı kıvam artırıcı olarak kullanılarak, 2x3 cm² boyutlarında ağızda dağılan filmler hazırlanmıştır. HPMC ve HPC polimerlerinin farklı konsantrasyonlarda kullanılmasına bağlı olarak, film formülasyonlarında loperamid hidroklorürün iki polimorfik formu ortaya çıkmıştır. HPMC varlığında orijinal

polimorfik form I stabil kalır iken; HPC varlığında polimorfik form II gözlenmiştir; ancak bu durum, film özelliklerinde bir değişime neden olmamıştır. HPC varlığında polimorf I'den polimorf II'ye dönüşün zamana bağlı bir süreç olduğu, HPC'nin çözünmesinden önce kıvam artırıcı olarak kullanılan kitre zıncının eklenmesi ile polimorf I'den polimorf II'ye dönüşün önlenildiği belirtilmiştir.¹⁸

Hepatik ilk geçiş metabolizmasını atlatarak, sistemik dolaşıma geçebilen metformin içeren bukkal filmlerin geliştirildiği bir çalışmada; metformin hidroklorür filmleri, kitosan polimeri, gliserol plastizeri, nişasta, sodyum nişasta glikolat ve mikrokristal selüloz dağıtıcıları kullanılarak çözücü dökme metodu ile hazırlanmıştır. Filmler kalınlık, ağırlık, yüzey pH'si, gerilme direnci, uzama yüzdesi, katlanma dayanımı, içerik tekdüzeliği, dissolüsyon gibi çeşitli parametreler ile değerlendirilmiştir. Bütün filmlerin dağılma süresi 30 dk'dan daha az bulunmuştur. Diğer formülasyonlardan farklı olarak, sodyum nişasta glikolat ve mikrokristal selüloz dağıtıcılarını birlikte içeren formülasyon 6 dk içerisinde %92 ilaç salımı göstermiştir.³¹

Migren tedavisinde kullanılan BCS Sınıf III bir etkin madde olan rizatriptanın hızlı çözünen filmleri, HPMC, PG, ksilitol, asesülfam potasyum ve nane aroması kullanılarak çözücü dökme yöntemi ile hazırlanmıştır. Hazırlanan 2x2 cm² boyutlarındaki tüm film formülasyonlarına %96-99 rizatriptan yüklenebilmiş ve filmlerin 1 dk'dan kısa sürede dağıldığı bildirilmiştir.⁴⁰

Termal mürekkep püskürtmeli baskı ve çözücü dökme yöntemi ile hazırlanan filmlerin mekanik ve fiziksel özelliklerinin karşılaştırılmasının yapıldığı bir çalışmada; klonidin hidroklorür etken maddesini içeren oral filmler hazırlanmıştır. İçerik tekdüzeliği sonuçlarına göre; döküm yöntemi ile hazırlanan filmlerin etken madde içeriği düşük, içerik varyasyonu ise daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebinin, içeriğin homojen olmaması ya da kalınlıktaki değişim olabileceği bildirilmiştir. Döküm filmlerinin gerilme direnci ve elastik modülü daha yüksek olduğundan, basım filmlerinden daha kırılğan oldukları mekanik testler ile gösterilmiştir. İki yöntemle hazırlamada nem içerikleri bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ve tüm filmler 30 sn'den kısa sürede dağılmıştır. Dissolüsyon davranışları döküm ve basım filmleri için benzerdir. Özet olarak, basım ile hazırlanan filmlerin mekanik özellikler ve stabilite bakımından daha iyi özellikte olduğu gösterilmiştir.⁴¹

Bir çalışmada, HPMC ve HPC polimeri, gliserin plastizeri kullanarak 2x3 cm² boyutlarında ha-

zırlanan ağızda dağılan filmlerin, loperamid hidroklorür ve ibuprofen etken maddelerinin yüklenebilme kapasiteleri ve farklı iki depolama koşulundaki stabiliteleri değerlendirmiştir. 0,5-10 mg loperamid yüklemesi olacak şekilde çalışılmış, düşük viskoziteli süspansiyonlarından 10 mg'a kadar ve yüksek viskoziteli süspansiyonlardan 5 mg'a kadar yüklenebilmiştir. Yirmi beş-100 mg ibuprofen yüklemesi olacak şekilde çalışılmış, 50 mg ibuprofen içeren filmler kabul edilebilir bulunmuş, ancak 100 mg ibuprofen içeren filmler çok kalın ve ağır bulunmuştur. İki farklı depolama koşulunda 3 ve 6 ay depolandıktan sonra formülasyonların çoğunun içerik tayininde hesaplanan kabul değeri 15'in altında ve etken madde içeriği %100'e yakın olarak bulunmuş, yüksek miktarda ilaç ile yüklenmiş ağızda dağılan filmlerin geliştirilmesi başarıyla gerçekleştirilmiştir.⁴²

Sıcak eriyik ekstrüzyonu ve çözücü dökme yöntemi ile hazırlanan filmlerin özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; düşük dekstroz ekvivalansına sahip olan maltodekstrin polimeri ve gliserin plastizeri kullanılarak piroksikamın hızlı çözünen filmleri hazırlanmıştır. Formülasyonlar iki seri hâlinde çözücü dökme (C serisi) ve sıcak eriyik ekstrüzyonu (E serisi) yöntemleri ile sorbitan monoleat ya da mikrokristal selüloz eklenerek üretilmiştir. Mikrokristal selülozun eklenmesi film yumuşaklığını azaltmış ve parçalanma zamanını önemli bir şekilde etkilemiştir (C serisi <10 sn; E serisi yaklaşık 1 dk). Piroksikamın eklenmesi film yumuşaklığını azaltmıştır. Altı cm² boyutundaki filmler 25 mg'a kadar piroksikam yüklenmiştir. Sıcak eriyik ekstrüzyonu yöntemi ile karşılaştırıldığında, çözücü dökme yöntemi in vitro ve in vivo dağılma süresi bakımından en iyi performansı göstermiştir.⁴³

DE6 ve DE12 olarak iki farklı dekstroz ekvivalansına (DE) sahip maltodekstrin ile gliserin ve farklı aromalar içeren nikotin hidrojen tartaratın hızlı çözünen filmlerinin geliştirildiği bir çalışmada kullanılan polimerin molekül ağırlığının ve tat maskeleyici ajanı olarak kullanılan aroma maddelerinin, filmin mekanik özellikleri üzerine etkisi değerlendirilmiştir. DE6 maltodekstrini ile hazırlanan plasebo filmler, DE12 kullanılarak hazırlananlara

göre daha sert bulunmuştur. Aroma maddelerinin etkisi bir Tat-Algılama Sistemi ile değerlendirilmiştir. Süt ve nane aromaları, nikotinin tadını maskeleyemede uygun sonuç vermiştir. DE12 maltodekstrin ile hazırlanan filmlere nane aromasının eklenmesi, sertliği, süt aromasının eklenmesinin tersine artırmıştır. DE6 maltodekstrin ile hazırlanan filmlere nane ve süt aromasının eklenmesi gerilme özelliklerini önemli ölçüde etkilememiştir. Nikotin ve aroma maddelerinin eklenmesi filmin gerilme özelliklerini etkilemiştir. Aroma maddelerinin eklenmesi dağılma süresini etkilememiş, tüm filmler 10 sn içinde dağılmış ve etken madde 20 sn'den kısa bir sürede çözülmüştür. Düşük DE'li maltodekstrin kullanılmasının filmin dayanıklılığını artırdığı gösterilmiştir.⁴⁴

Filmlerin tadının farklı aroma maddeleri kullanılarak maskelenmesinin değerlendirildiği bir çalışmada, maltodekstrin polimeri kullanılarak diklofenak sodyumun hızlı çözünen filmleri hazırlanmıştır. Filmler kalınlık, dağılma süresi, gerilme özellikleri ve dissolüsyon süresi açısından değerlendirilmiştir. Diklofenak sodyumun acı tadı ve tat maskeleyen ajanı olarak kullanılan aroma maddelerinin etkisi, elektronik dil kullanılarak değerlendirilmiştir. Nane ve meyan kökü aromaları ve sukraloz karışımının etkisi, diklofenak sodyumun acı tadını maskeleyen için bir gönüllü grubu ile teyit edilmiştir. Tat maskeleyen ajanlarının ilavesi, filmin dağılma süresini (15-20 sn) ve diklofenak sodyumun dissolüsyon hızını (yaklaşık 5 dk) önemli ölçüde etkilememiştir. Elektronik dil; diğer suda çözünen bileşenlerin varlığında tat maskeleyen ajanlarının etkisinin ayırt edilmesini sağlamıştır.⁴⁵

Farklı polimerlerin film özellikleri üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; antidepressan bir etken madde olan tianeptin sodyumun ağızda dağılan filmleri, yeni film yapıcı granüler hidroksipropil nişasta (Lycoat NG73), HPMC, HEC ve PVA kullanılarak çözücü dökme yöntemi ile hazırlanmıştır. Filmler, uygun dissolüsyon ve kabul edilebilir fizikokimyasal özellikler göstermiştir. Hazırlanan 8 formülasyon arasında; Lycoat NG73 ile hazırlanan filmler en yüksek çözünme hızı, uygun in vitro dağılma süresi ve iyi derecede fizikokimyasal özellikler göstermiştir. İn vivo çalış-

malarla Lycoat NG73 içeren film ve sodyum tianeptin içeren ticari tabletler (Stablon®) arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, tianeptin sodyum içeren ağızda dağılan filmlerin; geliştirilmiş hasta uyumu ve rahatlığını sağlayan akut depresyon tedavisi için yaşlı ve pediatrik hastalara yararlı olabileceği bildirilmiştir.⁴⁶

Filmlerin tek ve çift katmanlı olarak hazırlanmasının etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, HPMC ve karbomer 974P polimerleri kullanarak enalapril maleatın filmleri hazırlanmıştır. Çözücü dökme yöntemi ile hazırlanan filmlerde enalaprilin dozuna bağlı olarak pH'yi etkileyerek viskoziteyi azalttığı belirtilmiştir. Enalapril konsantrasyonunun pH'ye bağlı olarak azaldığı, döküm yüksekliğinin artmasının enalapril yüklenmesini artırmadığı, enalapril miktarının ancak çift tabaka film hazırlanması ile 2 katına çıkarılabileceği gösterilmiştir. Çift tabakalı film formülasyonlarında HPMC-karbomer/HPMC-karbomer ve HPMC-karbomer/HPC polimerleri içeren formülasyonlar iyi mekanik özellikler, kabul edilebilir bir ağız hissi ve dağılma süresi ile en iyi 2 formülasyon olarak seçilmiştir.⁴⁷

Bir diğer çalışmada, sıcak eriyik ekstrüzyonu ve 3 boyutlu baskı yöntemleri birlikte kullanılarak eczane ortamında hazırlanabilecek maltodekstrinin ağızda dağılan filmleri üretilmiştir. Bu yöntem 3 basamaklı olarak uygulanmıştır. İlk olarak maltodekstrin, etken madde olarak kullanılan parasetamol ve diğer yardımcı maddeler karıştırılıp son olarak gliserin eklenmiş, bu karışım ekstruderin haznesine boşaltılıp ısıtılmıştır. Ağızda dağılan filmler ayrı ayrı folyolara basılmış ve hemen mühürlenerek kapatılmıştır. Filmler ağırlıklarının %40'ı kadar parasetamol yüklenmiş, 1 dk'dan kısa sürede dağıldıkları, çözünme modellerinin çözücü dökme yöntemi ile üretilen filmler ile örtüştüğü bildirilmiştir.⁴⁸

Çözücü dökme yöntemi ile hazırlanan diklofenak sodyum içeren filmlerin özelliklerinin incelendiği bir çalışmada, filmlere yaklaşık 25 mg etken madde yüklenmesi sağlanmıştır. Uygulamadan 15 dk sonra filmlerden etken maddenin salımı hızlı bir şekilde gerçekleşmiştir. Özellikle yutma güçlüğü çeken yaşlı ve pediatrik hastaların kullanması için

diklofenak sodyumun oral filmlerinin başarılı bir şekilde elde edildiği bildirilmiştir.⁴⁹

SONUÇ

Günümüzde oral film teknolojisi, etken maddelerin uygulanması için tüm dünyada yaygın olarak kabul edilmiş ve kanıtlanmış bir teknolojidir. Yeni kimyasal ajanlar geliştirmek yerine son yıllarda eğilim, mevcut ilaçlar için farklı ilaç taşıyıcı sistemleri tasarlamak yönüne kaymış ve oral filmler pek çok araştırmacının odak noktası hâline gelmiştir. Oral filmlerin geriatrik, pediatrik, psikiyatrik ve disfajili hastalar için hasta uyumluluğu yüksektir. Ayrıca; ilaç etkisinin hızlı başlaması istenen hipertansiyon, diyabet, migren, alerji ve astım gibi rahatsızlıklar için etkili ve stabil bulunmaktadır. Bu sebeplerden dolayı ilaç sanayisinin bu alanda gösterdiği ilginin artması beklenmektedir. Oral filmler, sahip oldukları pek çok avantajdan dolayı geleceğe dair umut verici bir fırsat olarak görülmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Yıldız Özsoy; **Tasarım:** Ece Özcan Bülbül; **Denetleme/Danışmanlık:** Ayça Yıldız Peköz, Yıldız Özsoy; **Analiz ve/veya Yorum:** Ece Özcan Bülbül, Ayça Yıldız Peköz, Yıldız Özsoy; **Kaynak Taraması:** Ece Özcan Bülbül; **Makalenin Yazımı:** Ece Özcan Bülbül; **Eleştirel İnceleme:** Ayça Yıldız Peköz, Yıldız Özsoy

KAYNAKLAR

- Irfan M, Rabel S, Bukhtar Q, Qadir MI, Jabeen F, Khan A. Orally disintegrating films: a modern expansion in drug delivery system. Saudi Pharm J. 2016;24(5):537-46. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Dixit RP, Puthli SP. Oral strip technology: overview and future potential. J Control Release. 2009;139(2):94-107. [Crossref] [PubMed]
- Keshari A, Sharma PK, Parvez N. Fast dissolving oral film: a novel and innovative drug delivery system. Int J Pharma Sci Res. 2014;5(3):92-5.
- Borges AF, Silva C, Coelho JF, Simões S. Oral films: current status and future perspectives: I - Galenical development and quality attributes. J Control Release. 2015;206:1-19. [Crossref] [PubMed]
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Türk Farmakopisi Monograflar. Avrupa Farmakopisi Adaptasyonu. Ankara: Anil Reklam Matbaa Ltd Şti; 2017. p.972-4.
- Patil P, Shrivastava SK. Fast dissolving oral films: an innovative drug delivery system. Int J Sci Res. 2014;3(7):2088-93.
- Hao J, Heng PW. Buccal delivery systems. Drug Dev Ind Pharm. 2003;29(8):821-32. [Crossref] [PubMed]
- Siddiqui N, Garg G, Sharma PK. A short review on "A novel approach in oral fast dissolving drug delivery system and their patents." Adv Biol Res. 2011;5(6):291-303.
- Desu PK, Brahmaiah B, Nagalakshmi A, Nee-lima K, Nama S, Baburao C. An overview on rapid dissolving films. Asian J Pharm Res. 2013;3(1):15-23.
- Hanif M, Zaman M, Chaurasiya V. Polymers used in buccal film: a review. Des Monomers Polym. 2015;18(2):105-11. [Crossref]
- Nagar P, Chauhan I, Yasir M. Insights into polymers: film formers in mouth dissolving films. Drug Invent Today. 2011;3(12):280-9.
- Güngör S, Erdal MS, Özsoy Y. Plastizers in transdermal drug delivery systems. In: Luq-man M, ed. Recent Advances in Plastizers. 1st ed. Rijeka, Croatia: In Tech; 2012. p.91-112.
- Nagaraju T, Gowthami R, Rajashekar M, Sandeep S, Malleshm M, Sathish D, et al. Comprehensive review on oral disintegrating films. Curr Drug Deliv. 2013;10(1):96-108. [Crossref] [PubMed]
- 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;11:559-74. [Crossref]
- Janssen EM, Schliephacke R, Breitenbach A, Breikreutz J. Drug-printing by flexographic printing technology--a new manufacturing process for orodispersible films. Int J Pharm. 2013;441:818-25. [Crossref] [PubMed]
- Nair AB, Kumria R, Harsha S, Attimarad M, Al-Dhubiab BE, Alhaider IA. In vitro techniques to evaluate buccal films. J Control Release. 2013;166(1):10-21. [Crossref] [PubMed]
- Visser JC, Woerdenbag HJ, Crediet S, Gerrits E, Lesschen MA, Hinrichs WLJ, et al. Orodispersible films in individualized pharmacotherapy: the development of a formulation for pharmacy preparations. Int J Pharm. 2015;478(1):155-63. [Crossref] [PubMed]
- Woertz C, Kleinebudde P. Development of orodispersible polymer films with focus on the solid state characterization of crystalline loperamide. Eur J Pharm Biopharm. 2015;94:52-63. [Crossref] [PubMed]
- Singh S, Jain S, Muthu MS, Tiwari S, Tilak R. Preparation and evaluation of buccal bioadhesive films containing clotrimazole. AAPS PharmSciTech. 2008;9(2):660-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Singh S, Soni R, Rawat MK, Jain A, Deshpande SB, Singh SK, et al. In vitro and in vivo evaluation of buccal bioadhesive films containing salbutamol sulphate. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2010;58(3):307-11. [Crossref] [PubMed]

21. Kumar GP, Phani AR, Prasad RG, Sanganal JS, Manali N, Gupta R, et al. Polyvinylpyrrolidone oral films of enrofloxacin: films of characterization and drug release. *Int J Pharm.* 2014;471(1-2):146-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Preis M, Knop K, Breitzkreutz J. Mechanical strength test for orodispersible and buccal films. *Int J Pharm.* 2014;461(1-2):22-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Aswathy SN, Vidhya KM, Saranya TR, Sreelakshmy KR, Sreeja CN. Mucoadhesive buccal patch of cefixime trihydrate using biodegradable natural polymer. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2014;6(6):366-71.
24. Üstündağ Okur N, Hökenek N, Okur ME, Ayla Ş, Yoltaş A, Siafaka PI, et al. An alternative approach to wound healing field; new composite films from natural polymers for mupirocin dermal delivery. *Saudi Pharm J.* 2019;27(5):738-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Yıldız Pekoz A, Sedef Erdal M, Okyar A, Ocak M, Tekeli F, Kaptan E, et al. Preparation and in-vivo evaluation of dimenhydrinate buccal mucoadhesive films with enhanced bioavailability. *Drug Dev Ind Pharm.* 2016;42(6):916-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Şen T, Amasya G, Tarımcı N. Triamcinolone acetone buccal bilayered discs for treatment of erosive oral lichen planus: desing and in vitro characterization. *Turk J Pharm Sci.* 2015;12(2):237-46. [[Crossref](#)]
27. Cilurzo F, Musazzi UM, Franzé S, Selmin F, Minghetti P. Orodispersible dosage forms: Biopharmaceutical improvements and regulatory requirements. *Drug Discov Today.* 2018;23(2):251-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Preis M, Pein M, Breitzkreutz J. Development of a taste-masked orodispersible film containing dimenhydrinate. *Pharmaceutics.* 2012;4(4):551-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Brniak W, Maślak E, Jachowicz R. Orodispersible films and tablets with prednisolone microparticles. *Eur J Pharm Sci.* 2015;75:81-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Visser JC, Dohmen WM, Hinrichs WL, Breitzkreutz J, Frijlink HW, Woerdenbag HJ. Quality by design approach for optimizing the formulation and physical properties of extemporaneously prepared orodispersible films. *Int J Pharm.* 2015;485(1-2):70-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Haque SE, Sheela A. Development of polymer-bound fast-dissolving metformin buccal film with disintegrants. *Int J Nanomedicine.* 2015;10 Suppl 1:199-205. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Rençber S, Karavana SY, Yılmaz FF, Eraç B, Nenni M, Gurer-Orhan H, et al. Formulation and evaluation of fluconazole loaded oral strips for local treatment of oral candidiasis. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2019;49:615-21. [[Crossref](#)]
33. Kilicarslan M, İlhan M, Inal O, Orhan K. Preparation and evaluation of clindamycin phosphate loaded chitosan/alginate polyelectrolyte complex film as mucoadhesive drug delivery system for periodontal therapy. *Eur J Pharm Sci.* 2018;123:441-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Tomar A, Sharma K, Chauhan NS, Mittal A, Bajaj U. Formulation and evaluation of fast dissolving oral film of dicyclomine as potential route of buccal delivery. *Int J Drug Dev Res.* 2012;4(2):408-17.
35. Nishimura M, Matsuura K, Tsukioka T, Yamashita H, Inagaki N, Sugiyama T, et al. In vitro and in vivo characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film. *Int J Pharm.* 2009;368(1-2):98-102. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Uniformity Dosage Units. *Torasemid, anhydrous.* *European Pharmacopoeia* 7.0; 2011. p.3117-20.
37. Hoffmann EM, Breitenbach A, Breitzkreutz J. Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2011;8(3):299-316. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Gittings S, Turnbull N, Roberts CJ, Gershkovich P. Dissolution methodology for taste masked oral dosage forms. *J Control Release.* 2014;173:32-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Krampe R, Sieber D, Pein-Hackelbusch M, Breitzkreutz J. A new biorelevant dissolution method for orodispersible films. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016;98:20-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Desu PK, Bonthagarala B, Nama S, Nagalakshmi A. Formulation and evaluation of fast dissolving films of rizatriptan. *Int J Pharm Res Biosci.* 2013;2(3):298-305.
41. Buanz ABM, Belaunde CC, Soutari N, Tuleu C, Gul MO, Gaisford S. Ink-jet printing versus solvent casting to prepare oral films: effect on mechanical properties and physical stability. *Int J Pharm.* 2015;494(2):611-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Woertz C, Kleinebudde P. Development of orodispersible polymer films with containing poorly water soluble active pharmaceutical ingredients with focus on different drug loadings and storage stability. *Int J Pharm.* 2015;493(1-2):134-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Cilurzo F, Cupone IE, Minghetti P, Selmin F, Montanari L. Fast dissolving films made of maltodextrins. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008;70(3):895-900. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Cilurzo F, Cupone IE, Minghetti P, Buratti S, Selmin F, Gennari CG, et al. Nicotine fast dissolving films made of maltodextrins: a feasibility study. *AAPS PharmSciTech.* 2010;11(4):1511-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Cilurzo F, Cupone IE, Minghetti P, Buratti S, Gennari CG, Montanari L. Diclofenac fast-dissolving film: suppression of bitterness by a taste-sensing system. *Drug Dev Ind Pharm.* 2011;37(3):252-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. El-Setouhy DA, Abd El-Malak NS. Formulation of a novel tianeptine sodium orodispersible film. *AAPS PharmSciTech.* 2010;11(3):1018-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Carolina Visser J, Weggemans OAF, Boosman RJ, Loos KU, Frijlink HW, Woerdenbag HJ. Increased drug load and polymer compatibility of bilayered orodispersible films. *Eur J Pharm Sci.* 2017;107:183-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Musazzi UM, Selmin F, Ortenzi MA, Mohammed GK, Franzé S, Minghetti P, et al. Personalized orodispersible films by hot melt ram extrusion 3D printing. *Int J Pharm.* 2018;551(1-2):52-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Khadra I, Obeid MA, Dunn C, Watts S, Halbert G, Ford S, et al. Characterisation and optimisation of diclofenac sodium orodispersible thin film formulation. *Int J Pharm.* 2019;561:43-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]