

TEHNOLOŠKI VIDIKI MUKOADHEZIVNIH FILMOV ZA BUKALNO APLIKACIJO ZDRAVILNIH UČINKOVIN

TECHNOLOGICAL ASPECTS OF MUCOADHESIVE FILMS FOR BUCCAL APPLICATION OF DRUGS

AVTOR / AUTHOR:

Blaž Grilc

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko tehnologijo
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: blaz.grilc@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Zamisel o absorpciji zdravilnih učinkovin skozi bukalno sluznico je bila predstavljena že pred desetletji. Številni raziskovalci aktivno razvijajo formulacije, ki se oprimejo ustne sluznice in sprostijo zdravilno učinkovino. S takšnim načinom dostave lahko skrajšamo čas do nastopa učinka zdravila. Z bukalno aplikacijo se lahko izognemo metabolizmu prvega prehoda preko takojšnje absorpcije zdravilne učinkovine v sistemski krvni obtok. To je zanimivo s stališča povečanja biološke uporabnosti zdravilnih učinkovin. Kljub številnim prednostim teh farmacevtskih oblik večjega preboja na trgu še nismo zaznali, saj je trenutno na voljo le približno deset zdravil v obliki bukalnih filmov. V članku predstavljamo bukalne filme in pomožne snovi ter tehnološke načine njihove izdelave.

KLJUČNE BESEDE:

bukalni film, pomožne snovi, tehnološki razvoj, pregled trga

ABSTRACT

The idea of absorbing active ingredients through the oral mucosa was introduced decades ago. Many researchers are actively developing formulations that adhere to the oral mucosa and release the active ingredient. This method of administration can reduce the time it takes for the drug to take effect. With buccal administration, we can avoid first-pass metabolism due to the immediate absorption of the drug into the systemic circulation. This is interesting from the point of view of increasing the bioavailability of active ingredients. Despite the many advantages of these dosage forms, we have not yet seen a major breakthrough in the market as only about ten drugs are currently available in the form of buccal films. In this article, we present buccal films and excipients as well as technological methods for their production.

KEY WORDS:

buccal films, excipients, technological development, market research



1 UVOD

Bukalni filmi so farmacevtske oblike, namenjene oralni dostavi zdravilnih učinkovin. Evropska farmakopeja jih uvršča pod krovno monografijo: »Oralne farmacevtske oblike« (angl. *Oromucosal preparations*) in podskupino: »Mukoadhezivne farmacevtskih oblike« (angl. *Mucoadhesive preparations*) (1). Bukalne filme apliciramo na bukalno sluznico, ki se je oprimejo, nabrekajo in sprostijo zdravilno učinkovino. Navadno želimo doseči, da se zdravilna učinkovina absorbira skozi bukalno sluznico v sistemski krvni obtok. Nekateri bukalni filmi so lahko namenjeni tudi lokalni dostavi zdravilne učinkovine v ustno votlino, npr. za lokalno zdravljenje različnih okužb (2). Njihova skupna lastnost je, da vsebujejo mukoadheziven polimer, ki se močno oprime sluznice in ohranja tesen stik med sluznico in zdravilno učinkovino. Polimer podaljša čas zadrževanja zdravilne učinkovine na bukalni sluznici. V polimernem nosilcu je zdravilna učinkovina enakomerno razporejena ali pa je prisotna le na površini filma, ki je v stiku s sluznico. Zaradi svojih majhnih dimenzij, ki navadno ne presegajo $30 \times 20 \times 0,5$ mm, so bukalni filmi med pacienti dobro sprejeti (3). Lahko so sestavljeni iz enega ali več slojev, odvisno od namena in funkcije dostavnega sistema. Z dodatnimi sloji lahko vplivamo na hitrost in usmerimo sproščanje zdravilne učinkovine proti sluznici (4).

Bukalnih filmov ne smemo zamenjevati z orodisperzibilnimi filmi, saj ti ne spadajo v skupino mukoadhezivnih farmacevtskih oblik. Njihova lastnost je, da v ustih hitro razpadejo in sprostijo zdravilno učinkovino ter se zadržijo v ustni votlini le kratek čas (1).

1.1 PREDNOSTI BUKALNIH FILMOV

Velika prednost bukalnih filmov pred peroralnimi farmacevtskimi oblikami je absorpcija zdravilne učinkovine skozi bukalno sluznico neposredno v sistemski krvni obtok. Zdravilna učinkovina se lahko izogne metabolizmu prvega prehoda in posledično je lahko njena biološka uporabnost višja kot po peroralni aplikaciji (5). Seveda moramo upoštevati, da je permeabilnost bukalne sluznice nižja od permeabilnosti črevesne sluznice. Velika prednost bukalnih filmov je v hitrem začetku delovanja zdravila. Učinek lahko nastopi že nekaj minut po aplikaciji (6). Bukalna aplikacija je bolj prijazna do pacientov, ki trpijo za funkcionalno ali psihološko disfagijo, saj bukalnih filmov ni treba pogoltniti (7). Bukalne filme apliciramo brez dodatka vode, kar je

ugodno za paciente, ki ne smejo prekomerno uživati tekočin (8). Hrana na absorpcijo skozi bukalno sluznico manj vpliva, kot na absorpcijo skozi črevesno sluznico (9). To je velika prednost, saj pri vnosu zdravilne učinkovine nismo omejeni z napolnjenostjo želodca, kar predstavlja večjo svobodo pri načrtovanju jemanja terapije.

1.2 SLABOSTI BUKALNIH FILMOV

Med slabosti bukalnih filmov spadajo različne omejitve pri formuliranju, izdelavi in karakterizaciji tovrstnih farmacevtskih oblik. Splošno velja, da v bukalni film velikosti $20 \times 30 \times 0,5$ mm ne moremo vgraditi več kot 40 mg zdravilne učinkovine, torej so primerni le za vgrajevanje zdravila z manjšimi terapevtskimi odmerki. Zdravilne učinkovine, ki se počasi absorbirajo skozi bukalno membrano, niso primerne za tovrstno aplikacijo. Podobno velja za zdravilne učinkovine, ki dražijo sluznico (6). Potreben čas za izdelavo bukalnega filma je daljši, v primerjavi z izdelavo tablet s postopkom direktnega stiskanja. Bukalni filmi so izdelani iz polimerov, ki vsebujejo relativno velik delež vode, da ohranjajo svoje mehanske lastnosti. Posledično je takšna farmacevtska oblika bolj izpostavljena dejavnikom tveganja za mikrobiološko, kemijsko in fizikalno nestabilnost. Za zaščito izdelka je zato ključen izbor primerne ovojnine (10).

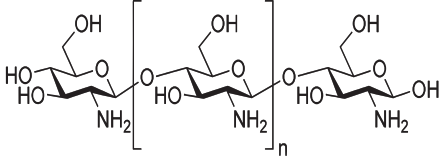
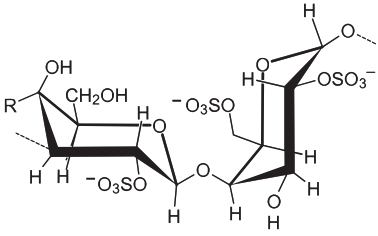
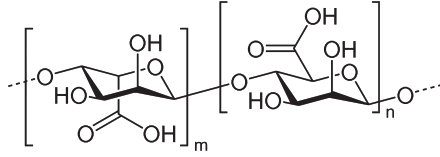
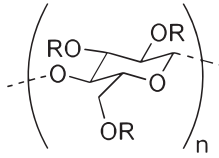
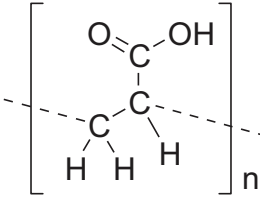
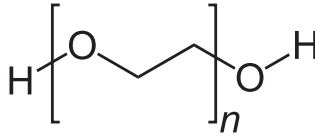
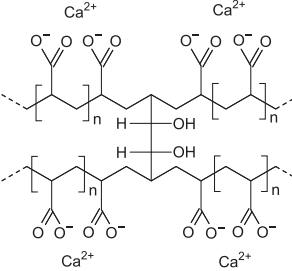
2 SESTAVA BUKALNIH FILMOV

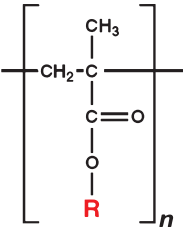
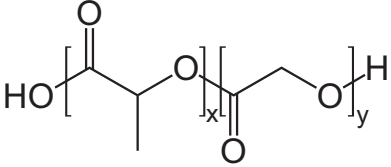
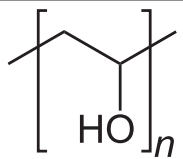
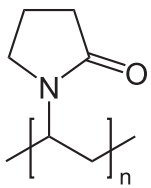
2.1 NOSILNI POLIMERI

Izbira primernega polimera je ključna za izdelavo ustreznega bukalnega filma. Nosilni polimer je komponenta bukalnega filma z največjim masnim deležem. Ta za organizem ne sme predstavljati tveganja in izkazovati dražilnih ter toksičnih lastnosti čez celoten čas zdravljenja z uporabo bukalnih filmov. Uporabljeni polimeri ne smejo povzročati okužb ustne votline (11). Večina polimerov, primernih za uporabo na bukalni sluznici je hidrofilnih, nekateri med njimi tvorijo hidrogele (3). Ločimo kationske, anionske in neionske polimere (12). V primeru, da želimo vplivati na sproščanje zdravilne učinkovine, moramo izbrati primeren nosilni polimer. Sproščanje lahko upočasnimo z izbiro počasi raztapljajočega polimera. Hitrost nabrekanja polimera vpliva na jakost mukoadhezije, s čimer je povezan tudi čas zadrževanja bukalnega filma na sluznici (13). Primeri mukoadhezivnih polimerov so zbrani v preglednici 1.

Preglednica 1: Primeri nosilnih polimerov za izdelavo bukalnih filmov (3, 11).
 Table 1: Examples of carrier polymers for the production of buccal films (3, 11).

Mukoadhezivni polimer	Lastnosti	Monomerna enota
Agar	neionski polimer slabo nabreka, slabo mukoadheziven	
Guar gumi	neionski polimer srednje dobro nabreka, dobro mukoadheziven	
Hialuronska kislina	slabo mukoadheziven nabreka v vodi in tvori gel	
Hidroksipropil celuloza (HPC)	neionski polimer, hitreje nabreka v kombinaciji z etil celulozo, srednje dobro mukoadheziven	 R = H or CH ₂ CH(OH)CH ₃
Hidroksipropilmetilceluloza (HPMC)	neionski polimer, močno nabreka, srednje dobro mukoadheziven	 R = H or CH ₃ or CH ₂ CH(OH)CH ₃
Hidroksietil celuloza (HEC)	neionski polimer, nabrekajoč polimer, ki hitro erodira, slabo mukoadheziven	 R = H or CH ₂ CH ₂ OH

Hitosan	kationski polimer, dobro do srednje dobro nabreka, zelo dobro mukoadheziven	
Karagenan tip λ	anionski polimer, slabo nabreka, srednje dobro mukoadheziven	
Natrijev alginat	anionski polimer, hitro nabreka, zelo dobro mukoadheziven	
Natrijeva karboksimetil celuloza (Na-CMC)	anionski polimer, hitro in močno nabreka, ne doseže platoja nabrekanja, dobro mukoadheziven	 R = H or CH ₂ CO ₂ H
Poliakrilna kislina	anionski polimer, zelo dobro mukoadheziven	
Polietilen oksid (PEO)	neionski polimer, mukoadhezija narašča z molekulsko maso	
Polikarbofil	anionski polimer, srednje dobro nabreka, zelo dobro mukoadheziven	

Polimetakrilati	slabo nabreka, slabo mukoadheziven razen v obliki soli	
Kopolimer mlečne in glikolne kisline (PLGA)	neionski polimer, hitro nabreka	
Polivinilalkohol (PVA)	neionski polimer, srednje nabreka, srednje mukoadheziven	
Polivinilpirolidon (PVP)	neionski polimer, dobro nabreka, uporabljen kot dodatek za izboljšanje mukoadhezije	

2.2 MEHČALA

Mehčala po svoji funkciji znižajo temperaturo steklastega prehoda polimera in izboljšajo njegove mehanske lastnosti (14). Bukalni filmi vsebujejo določen delež vlage, da ohranijo gibljivost in elastičnost. Formulacije s prenizkim deležem vode postanejo krhke. Primeri mehčal so glicerol, polietilenglikoli, propilenglikoli, sorbitol, ricinusovo olje, dietilftalat, triacetin, tributilcitrat in trietilcitrat (10). Običajna vsebnost mehčal znaša med 1–30 % glede na suho maso polimera (15).

2.3 POSPEŠEVALA ABSORPCIJE

Idealno pospeševalo absorpcije je pomožna snov, ki izboljša permeabilnost zdravilne učinkovine ali hitrost njene absorpcije in ne povzroča poškodb na epiteliju sluznice (16). Pospeševala absorpcije delujejo tako, da se vrinejo v medcelične stike v sluznici in lokalno porušijo njeno strukturo, tako izboljšamo prehod zdravilne učinkovine v centralni krvni obtok po medcelični poti. Najpogostejša pospeševala absorpcije so maščobne kisline, žolčne kisline, površinsko aktivne snovi in alifatski alkoholi (17).

2.4 ZDRAVILNA UČINKOVINA

V bukalni film lahko vgradimo do 30 % (m/m) zdravilne učinkovine. Njen delež je omejen predvsem s porušitvijo mehanske obstojnosti bukalnega filma. Dobro topne zdravilne učinkovine raztopimo v vodi skupaj s pomožnimi snovmi. Po sušenju lahko nastane trdna raztopina zdravilne učinkovine v filmu brez delcev. Pri izdelavi bukalnih filmov s slabo topnimi zdravilnimi učinkovinami nastanejo bukalni filmi z enakomerno porazdeljenimi ujetimi delci v polimernem ogrodju. Z velikostjo delcev zdravilne učinkovine vplivamo na njen profil sproščanja iz bukalnega filma. Zato je izrednega pomena, da uporabljamo delce primernih velikosti in oblik (18).

2.5 PREKRIVANJE OKUSA

Večina zdravilnih učinkovin ima grenak in neprijeten okus, zato je pomembno, da ga prekrijemo in tako izboljšamo sodelovanje pacientov pri zdravljenju z bukalnimi filmi. Prekrivanje slabega okusa zdravilne učinkovine je še posebej pomembno pri pediatričnih pacientih. Med pomožnimi snovmi za prekrivanje okusa največkrat uporabljamo sladila.

Uporabljamo lahko naravna ali umetna sladila. Primeri naravnih sladil so: saharoza, dekstroza, fruktoza, glukoza in maltoza. Umetna sladila, ki jih zasledimo v izdelkih so: saharin, ciklambat, aspartam, acesulfam-K, sukraloza, alitam in neotam ter različni poliolli (19, 20). Prekrivanja okusa zdravilne učinkovine pri bukalnih filmih lahko naslovimo tudi z mehanskimi pristopi. Nanos dodatnega sloja, na bukalni film, lahko prepreči sproščanje zdravilne učinkovine v smeri ustne votline. Zaščitni sloj je izdelan iz počasi raztapljajočega polimera, ki tvori mehansko pregrado med jezikom in zdravilno učinkovino ter tako prepreči zaznavanje njenega okusa (21).

2.6 STIMULIRANJE IZLOČANJA SLINE

V bukalne filme je pri slabše topnih zdravilnih učinkovinah smiselno dodati snovi, ki stimulirajo izločanje sline. Tako se poveča volumen tekočine, ki je na voljo za razpad bukalnega filma in raztapljanje zdravilne učinkovine. Primeri snovi, ki stimulirajo izločanje sline, so šibke kisline (citronska, jabolčna, mlečna, askorbinska in vinska kislina). Te snovi dodamo v bukalni film posamično ali v kombinaciji v 2–6 % (m/m) glede na maso suhega bukalnega filma (11).

2.7 OVOJNINA

Za ohranjanje lastnosti bukalnih filmov je ovojnina izrednega pomena. Migracijo vode iz bukalnega filma preprečujemo s posamičnim pakiranjem bukalnih filmov. Ovojina ščiti bukalni film tudi pred kisikom, svetlobo in mu nudi mehansko oporo (10). Za pakiranje bukalnih filmov navadno uporabljamo dvojni aluminijasti trak, ki je prevlečen s polimerom, ki omogoča vroče varjenje folije in preprečuje lepljenje bukalnih filmov na ovojnino (22).

3 NAČINI IZDELAVE BUKALNIH FILMOV

Bukalne filme lahko izdelujemo po štirih različnih metodah: z metodo ulivanja, metoda laminacije, metoda prostorskega tiskanja in metoda iztiskanja talin. Izbira metode je odvisna predvsem od lastnosti zdravilne učinkovine. V primeru toplotno občutljivih zdravilnih učinkovin bukalne filme izdelujemo z metodo ulivanja ali laminacije. Temperaturo sušenja primerno prilagodimo lastnostim zdravilne učinkovine. Me-

todo iztiskanja talin uporabimo za zdravilne učinkovine, ki so občutljive na prisotnost vode in dovolj obstojne, da pri povišani temperaturi ne razpadejo (3).

3.1 METODA ULIVANJA

Zdravilno učinkovino in pomožne snovi raztopimo v hlapnem topilu. Največkrat kot topilo uporabimo vodo, etanol ali aceton. Ko nastane homogena raztopina, jo razplinimo, da odstranimo mehurčke, ki so ujeti v viskozni raztopini (3). Raztopljeno maso nato ulijemo v kalup iz stekla, teflona ali polikarbonata in film posušimo. Pogoji sušenja so ključni za izdelavo bukalnega filma z želenimi lastnostmi (23). Ta metoda izdelave je primerna za toplotno občutljive zdravilne učinkovine, saj je mogoče sušiti bukalne filme pri nizki temperaturi in nizkem tlaku (24).

3.2 METODA LAMINACIJE

Metoda laminacije se od metode ulivanja raztopine bukalnega filma razlikuje le po nanašanju. Masa za izdelavo bukalnega filma se v tem primeru ne uliva v kalup, ampak se z ustreznim rezilom nanese po ravni površini nosilnega materiala. Z nastavitvijo razmika med nanašalnim rezilom in nosilnim materialom vplivamo na debelino nanosa bukalnega filma. Metoda laminacije je nadgradnja metode ulivanja in gre za pristop, ki je lažje prenosljiv na industrijsko raven izdelave bukalnih filmov. Angleška literatura ne ločuje med metodama laminacije in ulivanja. Obe tehniki opisuje izraz metoda ulivanja (angl. *solvent casting method*) (10).

3.3 IZTISKANJE TALIN

Izdelava bukalnih filmov z metodo iztiskanja talin temelji na mešanju osnovnih praškastih materialov ob prisotnosti visokih strižnih sil in povišane temperature. Pogoji v iztisnem kanalu zagotovijo, da se sestavine raztalijo in dobro premešajo. Nato se iztisnejo skozi matrico, ki je v primeru izdelave bukalnih filmov pravokotne oblike. S spreminjanjem dimenzije matrice odprtine vplivamo na velikost in debelino formulacije (25). Nastali podolgovati iztiskanec razrežemo na želeno dolžino tako, da je primerne velikosti za aplikacijo. Prednost te metode je izdelava bukalnih filmov brez uporabe topil, kar omogoča hitrejšo in bolj ekonomično izdelavo. Proces izdelave poteka pri temperaturah, višjih od 100 °C, kar lahko vpliva na fizikalno in kemijsko stabilnost zdravilne učinkovine (26).

3.4 PROSTORSKO TISKANJE BUKALNIH FILMOV

Tridimenzionalno oziroma prostorsko tiskanje bukalnih filmov poteka s pomočjo prostorskega tiskalnika. Poznamo več tehnik prostorskega tiskanja, vendar je za izdelavo bukalnih filmov najbolj primerna metoda ciljnega nalaganja (angl. *fused deposition modelling*). Pri tej metodi iztiskamo filament z zdravilno učinkovino in pomožnimi snovmi skozi segreto šobo. Talino filamenta nadzorovano nalagamo po plasteh in tako izdelamo bukalni film. Ta tehnologija omogoča izdelavo kompleksnih sistemov, ki jih s konvencionalnimi tehnikami težko izdelamo (27).

macevtskim oblikam, ki je namenjena drugi poti uporabe. V preglednici 2 so predstavljena zdravila v obliki bukalnih filmov, ki so prisotni na tržišču. Poleg imena so pripisani odmerki zdravilne učinkovine v bukalnih filmih, ti so nizki, tri četrtine bukalnih filmov vsebuje odmerek nižji od 15 mg. Vse navedene formulacije vsebujejo zdravilne učinkovine, ki so male molekule. Glede na indikacije prednjačijo analgetiki, kar je pričakovano, saj je hiter nastop učinka pomemben dejavnik lajšanja akutnih bolečin. Največ zdravil je na voljo v Združenih državah Amerike, nekatera najdemo tudi v Evropi. Enaka zdravila imajo lahko na različnih trgih različna imena (npr. Breakyl in Onsolis z zdravilno učinkovino fentanil). Število registriranih zdravil v obliki bukalnih filmov se z leti povečuje.

4 PREGLED ZDRAVIL Z BUKALNIMI FILMI NA TRGU

Nekaj zdravil v obliki bukalnih filmov je danes že na voljo na trgu. Večina jih predstavlja alternativo konvencionalnim far-

5 SKLEP

Bukalni filmi predstavljajo inovativno farmacevtsko obliko. Z vsemi svojimi značilnostmi spadajo med zahtevnejše far-

Preglednica 2: Pregled zdravil z bukalnimi filmi na trgu (10, 24, 28, 29).

Table 2: List of medicines in the form of buccal films on the market (10, 24, 28, 29).

Lastniško ime (zdravilna učinkovina; odmerek)	Indikacija	Delovanje	Proizvajalec	Trg
Breakyl (fentanil; 200, 400, 600, 800, 1200 µg)	analgetik	sistemsko	Lohmann Therapie-Systeme AG, Germany	EU
Onsolis (fentanil; 200, 400, 600, 800, 1200 µg)	analgetik	sistemsko	Lohmann Therapie-Systeme AG, Germany	ZDA
Belbuca (buprenorfin; 75, 150, 300, 450, 600, 750, 900 µg)	analgetik	sistemsko	BioDelivery Sciences International, Inc.,	ZDA
Bunavail (buprenorfin, nalokson; 2,1 /0,3 mg; 4,2 mg/ 0,7 mg; 6,3 mg/1 mg)	zdravljenje odvisnosti od opioidov	sistemsko	BioDelivery Sciences International Inc	ZDA
Niquitin (nikotin; 2,5 mg)	zdravljenje odvisnosti od kajenja	sistemsko	Lohmann Therapie-Systeme AG, Germany	EU
Risperidone Hexal SF (risperidon; 0,5, 1, 2, 3 mg)	nevroleptik	sistemsko	Hexal AG, Germany	EU
Suboxone (buprenorfin, nalokson; 2/0,5 mg, 4/1 mg, 8/2 mg in 12/3 mg)	zdravljenje odvisnosti od opioidov	sistemsko	Reckitt Benckiser Pharmaceuticals Inc.	ZDA
Benadryl Allergy (difenhidraminklorid; 25 mg)	antihistaminik	sistemsko	GSK	ZDA
DentiPatch (lidokain; 46 mg)	analgetik	lokalno	Noven	ZDA

macevtske oblike s stališča formuliranja. Kljub temu izkazujejo več pomembnih lastnosti, zaradi katerih je njihova uporaba smiselna. Njihove prednosti vključujejo hitro delovanje, preprosto aplikacijo in imajo potencial za izboljšanje biološke uporabnosti zdravilnih učinkovin. Kljub temu obstajajo tehnološki izzivi, s katerimi se soočajo v razvoju bukalnih filmov. Predvsem zagotavljanje kakovosti in potreba po posebni procesni opremi za proizvodnjo bukalnih filmov. Vpeljava smernic za vrednotenje tovrstnih farmacevtskih oblik bi lahko pospešila njihov razvoj in večjo uveljavitev. Na trgu je trenutno približno deset različnih zdravil v obliki bukalnih filmov, kar kaže na naraščajoče zanimanje zanje.

6 LITERATURA

1. *Formularium Slovenicum, VII. Farmacevtske oblike, Mukoadhezivne farmacevtske oblike (1807)*. 6.1. 01/2021:1807: JAZMP;
2. Park JB, Prodduturi S, Morott J, Kulkarni VI, Jacob MR, Khan SI, et al. Development of an antifungal denture adhesive film for oral candidiasis utilizing hot melt extrusion technology. *Expert Opin Drug Deliv*. 2015 Jan 2;12(1):1–13.
3. Morales JO, McConville JT. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV*. 2011 Feb;77(2):187–99.
4. Lindert S, Breitkreutz J. Oromucosal multilayer films for tailor-made, controlled drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2017;14(11):1265–79.
5. Malleswari K, Reddy DR, Kusumanjali B. Mucoadhesive Buccal Film - Review. In 2019 [cited 2024 May 31]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/MUCOADHESIVE-BUCCAL-FILM-REVIEW-Malleswari-Reddy/aec332a21adf283882bb7a114854966fc7de0e2a>
6. Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Oral films: Current status and future perspectives: I - Galenical development and quality attributes. *J Control Release Off J Control Release Soc*. 2015 May 28;206:1–19.
7. Scarpa M, Stegemann S, Hsiao WK, Pichler H, Gaisford S, Bresciani M, et al. Orodispersible films: Towards drug delivery in special populations. *Int J Pharm*. 2017 May 15;523(1):327–35.
8. Kean EA, Adeleke OA. Orally disintegrating drug carriers for paediatric pharmacotherapy. *Eur J Pharm Sci*. 2023 Mar 1;182:106377.
9. Dadey E. Bioequivalence of ondansetron oral soluble film 8 mg (ZUPLENZ) and ondansetron orally disintegrating tablets 8 mg (ZOFTRAN) in healthy adults. *Am J Ther*. 2015;22(2):90–7.
10. Shipp L, Liu F, Kerai-Varsani L, Okwuosa TC. Buccal films: A review of therapeutic opportunities, formulations & relevant evaluation approaches. *J Controlled Release*. 2022 Dec 1;352:1071–92.
11. Dixit RP, Puthli SP. Oral strip technology: Overview and future potential. *J Controlled Release*. 2009 Oct 15;139(2):94–107.
12. Fonseca-Santos B, Chorilli M. An overview of polymeric dosage forms in buccal drug delivery: State of art, design of formulations and their in vivo performance evaluation. *Mater Sci Eng C*. 2018 May 1;86:129–43.
13. Peppas NA, Buri PA. Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues. *J Controlled Release*. 1985 Nov 1;2:257–75.
14. Madhavi B R. Buccal Film Drug Delivery System-An Innovative and Emerging Technology. In: *Journal of Molecular Pharmaceutics & Organic Process Research [Internet]*. 2013 [cited 2023 Nov 14]. Available from: <http://www.esciencecentral.org/journals/buccal-film-drug-delivery-system-an-innovative-and-emerging-technology-2329-9053.1000107.php?aid=21519>
15. Semalty M, Semalty A, Kumar G. Formulation and Characterization of Mucoadhesive Buccal Films of Glipizide. *Indian J Pharm Sci*. 2008;70(1):43–8.
16. Şenel S, Hıncal AA. Drug permeation enhancement via buccal route: possibilities and limitations. *J Controlled Release*. 2001 May 14;72(1):133–44.
17. Hassan N, Ahad A, Ali M, Ali J. Chemical permeation enhancers for transbuccal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2010 Jan;7(1):97–112.
18. Sievens-Figueroa L, Bhakay A, Jerez-Rozo JI, Pandya N, Romaniach RJ, Michniak-Kohn B, et al. Preparation and characterization of hydroxypropyl methyl cellulose films containing stable BCS Class II drug nanoparticles for pharmaceutical applications. *Int J Pharm*. 2012 Feb 28;423(2):496–508.
19. Schiffman SS, Gatlin CA. Sweeteners: State of knowledge review. *Neurosci Biobehav Rev*. 1993 Sep 1;17(3):313–45.
20. Bertorelli AM, Czarnowski-Hill JV. Review of Present and Future Use of Nonnutritive Sweeteners. *Diabetes Educ*. 1990 Oct;16(5):415–20.
21. Douroumis D. Practical approaches of taste masking technologies in oral solid forms. *Expert Opin Drug Deliv*. 2007 Jul;4(4):417–26.
22. Jacob S, Nair AB, Boddu SHS, Gorain B, Sreeharsha N, Shah J. An Updated Overview of the Emerging Role of Patch and Film-Based Buccal Delivery Systems. *Pharmaceutics*. 2021 Aug 5;13(8):1206.
23. Zhang Y, Cui L, Che X, Zhang H, Shi N, Li C, et al. Zein-based films and their usage for controlled delivery: Origin, classes and current landscape. *J Controlled Release*. 2015 May 28;206:206–19.
24. Montenegro-Nicolini M, Morales JO. Overview and Future Potential of Buccal Mucoadhesive Films as Drug Delivery Systems for Biologics. *AAPS PharmSciTech*. 2017 01;18(1):3–14.
25. Chavan V, Tribhuvan N. Mouth Dissolving Film and Their Patent: an Overview. In 2012 [cited 2024 Jan 28]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/MOUTH-DISSOLVING-FILM-AND-THEIR-PATENT%3A-AN-OVERVIEW-Chavan-Tribhuvan/37b66773a352f8f266a7e49cfe404dc3444478a7>
26. Maniruzzaman M, Boateng JS, Snowden MJ, Douroumis D. A review of hot-melt extrusion: process technology to pharmaceutical products. *ISRN Pharm*. 2012;2012:436763.
27. Preis M, Breitkreutz J, Sandler N. Perspective: Concepts of printing technologies for oral film formulations. *Int J Pharm*. 2015 Oct 30;494(2):578–84.
28. Alaei S, Omidian H. Mucoadhesion and Mechanical Assessment of Oral Films. *Eur J Pharm Sci*. 2021 Apr 1;159:105727.
29. Jacob S, Boddu SHS, Bhandare R, Ahmad SS, Nair AB. Orodispersible Films: Current Innovations and Emerging Trends. *Pharmaceutics*. 2023 Dec;15(12):2753.