

## *Evaluation of Carbomer, CMC and HPMC on Dissolution and Bioadhesion of buccoadhesive Cinnamaldehyde Tablets*

Majid Saeedi<sup>1</sup>,  
Jafar Akbari<sup>1</sup>,  
Katayoon Morteza-semnani<sup>2</sup>,  
Seyyed Sohrab Rostamkalaei<sup>3</sup>,  
Fatemeh Fathalinejad<sup>4</sup>,  
Elnaz Khoshvishkaie<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup>Professor, Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup>Pharmaceutical Sciences Resident, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup>Pharmacy Student, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 15, 2017 Accepted December 31, 2017)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Transmucosal drug delivery unlike oral drug delivery has some advantages including deletion of first past effect and prevention of drug removal in gastro-intestinal tract and enzymatic flora. This study aimed at evaluating the effect of CMC, carbomer and HPMC on Cinnamaldehyde release from formulation matrix and mucoadhesion of these formulations.

**Materials and methods:** In this experimental research, nine formulations were selected and several tests including flowability, compressibility, hardness, assay, friability, swelling, and bioadhesive force were done.

**Results:** According to the study, the angles of repose for all formulations were between  $20.06 \pm 1.67$  and  $31.93 \pm 2.44$ . In addition, F5 and F6 had the most regular drug release patterns while F8 and F9 were found to have the fastest drug release. Maximum bioadhesive strength was observed in F8 and F9 but the minimum was observed in F3 and F4.

**Conclusion:** Drug delivery studies are of great importance, particularly for the drugs that do not have therapeutic efficacy in other routs of administration. According to current findings, HPMC induces the best formulation for transmucosal drug delivery.

**Keywords:** Cinnamaldehyde, mucoadhesive, polymer, formulation, transmucosal drug delivery

## بررسی تاثیر پلی‌مرهای کربومر، کربوکسی متیل سلولز و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز بر آزادسازی و قدرت مخاط چسبی قرص‌های زیست چسب داخل‌گونه‌ای سینامالدئید

مجید سعیدی<sup>۱</sup>جعفر اکبری<sup>۱</sup>کتایون مرتضی‌سمانی<sup>۲</sup>سید سهراب رستمکلائی<sup>۳</sup>فاطمه فتحعلی‌نژاد<sup>۴</sup>الناز خوش‌ویشکائی<sup>۴</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** دارورسانی مخاطی برخلاف دارورسانی خوراکی دارای مزایایی شامل حذف اثر گذر اول کبدی و جلوگیری از حذف دارو پیش از جذب از طریق مسیر گوارشی و فلور آنزیمی می‌باشد. این مطالعه با هدف بررسی تاثیر پلی‌مرهای کربومر، HPMC و CMC روی سرعت انحلال و قدرت مخاط چسبی دارو از قرص‌های مخاط چسب داخل‌گونه‌ای حاوی سینامالدئید بوده است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی تعداد ۹ فرمولاسیون انتخاب شده و آزمایشات متعدد شامل جریان پذیری و پرس پذیری، سختی، تعیین مقدار، فرسایش، تورم و قدرت زیست‌چسبی قرص‌ها انجام گردیده است.

**یافته‌ها:** بر اساس داده‌های مطالعه از بین ۹ فرمولاسیون، زاویه ثبوت بین  $20.06 \pm 1.67$  و  $31.93 \pm 2.44$  بود. هم‌چنین منظم‌ترین الگوی رهش دارو مربوط به F5 و F6 و بیش‌ترین سرعت رهش مربوط به F8 و F9 بود. بیش‌ترین مخاط چسبی مربوط به فرمولاسیون‌های F8 و F9 و کم‌ترین قدرت مخاط چسبی مربوط به فرمولاسیون‌های F3 و F4 بوده است.

**استنتاج:** مطالعات دارورسانی در مواقعی که داروی مورد نظر از مسیرهای دیگر دارورسانی کیفیت بالای درمانی را نداشته باشد بسیار پر اهمیت است. با توجه به نتایج حاصل از آزمایشات، پلی‌مر هیدروکسی پروپیل متیل سلولز از نظر ویژگی‌های کلی مورد نظر برای یک فرمولاسیون مطلوب مخاط چسب داخل‌گونه‌ای بهترین عملکرد را داشته است.

**واژه‌های کلیدی:** سینامالدئید، مخاط چسب، پلی‌مر، فرمولاسیون، دارورسانی مخاطی

### مقدمه

عین حال قدیمی‌ترین شکل دارویی استفاده شده توسط بشر می‌باشند. دارورسانی خوراکی دارای معایبی شامل گذر اول کبدی و تخریب آنزیمی بوده که تجویز دسته‌هایی از دارو به خصوص داروهای پپتیدی و پروتئینی را غیر ممکن یا محدود کرده است. هم‌چنین،

دارورسانی با روش‌های مختلف خوراکی، تزریقی، استنشاقی و پوستی انجام می‌شود که مسیر خوراکی بیش‌ترین مسیر و محبوب‌ترین روش مورد پذیرش بیماران و پزشکان می‌باشد. در حال حاضر، قرص‌ها بیش‌ترین میزان تولید را در صنایع مختلف داروسازی داشته و در

Email: E\_kh.vishkaie@yahoo.com

**مؤلف مسئول: الناز خوش‌ویشکائی** - ساری - کیلومتر ۱۷ جاده فرح‌آباد - مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص) - دانشکده داروسازی

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

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

۳. رزیدنت فارماسیوتیکس، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

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

✉ تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۵/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۶/۷/۲۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۶/۱۰/۱۰

پلی‌مرهای زیست چسب از سال‌ها قبل وارد صنعت داروسازی شده و در مدت اندکی گسترش وسیعی پیدا کرده است. تاکنون مطالعات قابل توجهی پیرامون خصوصیات مخاط چسبی بسیاری از پلی‌مرها به کمک روش‌ها و تکنیک‌های *in vitro* صورت گرفته است (۷). ترکیب سینامالدئید از متابولیت‌های گیاهی مشتق از سینامیک اسید بوده و یکی از ترکیبات اصلی دارچین می‌باشد. این ترکیب علاوه بر منبع طبیعی به صورت سنتتیک نیز در دسترس می‌باشد.

خود دارچین در واقع پوست درخت دارچین با نام علمی *Cinnamomum zeylanicum* و از خانواده گیاهی برگ بو بوده و از گذشته به صورت پودر شده و با راه‌های مصرف خوراکی و موضعی برای درمان بسیاری از بیماری‌ها کاربرد داشته است. از مهم‌ترین اثرات این جزء گیاهی می‌توان به اثرات آنتی‌میکروبیال، آنتی‌اکسیدانت و ضد التهابی اشاره کرد (۸، ۱۱).

در این مطالعه به بررسی تأثیر پلی‌مرهای کربومر، HPMC و CMC روی سرعت انحلال و قدرت مخاط چسبی دارو از قرص‌های مخاط چسب داخل گونه‌ای حاوی سینامالدئید پرداخته شده است.

## مواد و روش‌ها

قرص‌های مورد مطالعه در این مطالعه تجربی حاوی ۵ میلی‌گرم سینامالدئید مایع به عنوان ماده موثره، نسبت‌های مختلفی از پلی‌مرهای زیست‌چسب، آویسل به عنوان پرکننده، آئروزیل به عنوان روان‌کننده و منیزیم استئارات به عنوان لوپریکانت می‌باشند. در این مطالعه به بررسی مقایسه‌ای اثر پلی‌مرهای هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، کربومر و کربوکسی متیل سلولز در آزادسازی، تورم، فرسایش و قدرت چسبندگی پرداخته شده است. بدین لحاظ قرص‌های حاوی پلی‌مرهای فوق با نسبت‌های مختلف طراحی و تهیه گردید (۱۰، ۴).

به تبع آن دیگر مخاط‌های جذبی به عنوان مکان‌های دارای قابلیت دارورسانی با بازدهی بالا در نظر گرفته شده است (۱، ۲).

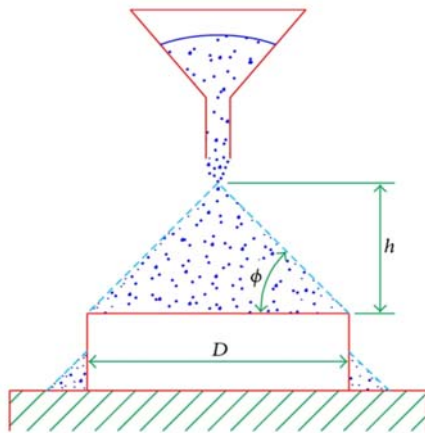
دارورسانی مخاطی با روش دارورسانی خوراکی تفاوت‌هایی داشته که از جمله مزایای این روش می‌توان به حذف اثر گذر اول کبدی و جلوگیری از حذف دارو پیش از جذب از طریق سیر گوارشی و فلور آنزیمی مناسب تر در مورد برخی از دارو‌ها اشاره کرد. در بین مسیرهای مخاطی، حفره دهانی دارای برتری نسبت به سایر راه‌های مخاطی بوده که این راه را تبدیل به یک روش مطلوب برای دارورسانی سیستمیک کرده است. این ویژگی‌ها شامل افزایش پذیرش بیماران، رگ‌های خونی زیاد ناحیه دهان، زمان بازسازی کوتاه تر این ناحیه در شرایط پاتولوژیک، عدم ایجاد حساسیت نسبت به ترکیبات خارجی در ناحیه و عدم اثر گذر اول کبدی می‌باشند (۳، ۴).

دارورسانی در داخل حفره دهانی به صورت زیر زبانی، داخل گونه‌ای و موضعی انجام می‌شود. هم‌چنین هدف از تولید این فرمولاسیون‌های داخل گونه‌ای، جذب دارو از غشای دهان می‌باشد. هم‌چنین قرص‌های داخل گونه‌ای در مواردی نظیر هورمون درمانی نیز مورد استفاده قرار گرفته می‌شوند زیرا در این قرص‌ها کامل بودن جذب مورد نظر می‌باشد (۵، ۶).

زیست چسبی در واقع به پدیده‌ای گفته شده که بیانگر نیروهای بین سطحی میان دو جسم بیولوژیک بوده و به علت وجود یک سطح صاف و به نسبت ساکن برای جایگزینی شکل دارویی زیست چسب ناحیه داخل گونه‌ای برای ارائه دارو با رهش کنترل شده، نسبت به سایر سیستم‌های زیست چسب مناسب تر است. سیستم‌های دارویی زیست چسب با واکنش متقابل بین گروه‌های شیمیایی پلی‌مر و لایه مخاطی بافت، این شکل دارویی را برای یک دوره زمانی مشخص در تماس با بافت نگه داشته و توانائی استفاده به منظور دارورسانی هدفمند دارو‌ها را دارا می‌باشند (۶).

زاویه ثبوت و شاخص پرس پذیری شاخص Carr در نظر گرفته شد.

برای بررسی میزان جریان پذیری هر فرمولاسیون، پودر ناشی از اختلاط اجزای هر فرمولاسیون به صورت جداگانه روی قیف ثابت شده به میل به ریخته شد تا از درون آن به سمت پایین، همان طور که در تصویر شماره ۱ آورده شده سرازیر گردید. در نهایت میزان زاویه ثبوت پودر با استفاده از فرمول زیر به دست آمد (۱۴، ۱۳).



تصویر شماره ۱: سیستم بررسی جریان پذیری با تعیین زاویه ثبوت.

$$\alpha = \tan^{-1} \frac{H}{R}$$

$R$  = شعاع سطح تماس پودر در زمین،  $H$  = ارتفاع پودر،

$D$  = قطر سطح تماس و در زمین،  $\alpha$  = زاویه ثبوت

برای تعیین پرس پذیری هر فرمولاسیون با استفاده از شاخص Carr، پودر ناشی از اختلاط هر فرمولاسیون به صورت جداگانه در استوانه‌ای مدرج ریخته شده و حجم آن قبل و بعد از پرس کردن محاسبه گردید (تصویر شماره ۲). در نهایت با استفاده از فرمول زیر مقادیر شاخص Carr تعیین شدند (۱۵، ۱۲).

در واقع با توجه به مطالعات پیش فرمولاسیون شامل بررسی جریان پذیری و پرس پذیری که روی تعداد زیادی از فرمولاسیون‌های حاوی این سه پلی‌مر انجام شد، تعداد ۹ فرمولاسیون انتخاب و مطالعات بعدی روی آن‌ها به انجام رسیدند.

#### ترسیم منحنی استاندارد

قبل از تهیه قرص‌ها و بررسی روند آزادسازی دارو و زیست چسبی آن‌ها منحنی استاندارد ترکیب سینامالدئید مورد ارزیابی قرار گرفت. برای این منظور با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر UV-Visible و با استفاده از غلظت‌های سری (۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶ و ۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر) از محلول اتانلی سینامالدئید با دقت زیاد در طول موج ۲۴۱ نانومتر و با سه بار تکرار متوالی میزان جذب سینامالدئید تعیین گردید. هم‌چنین میانگین و انحراف استاندارد جذب‌ها برای هر غلظت در ترسیم منحنی استاندارد و محاسبات بعدی لحاظ گردید (۱۲، ۴).

#### تهیه قرص‌ها

در مطالعه حاضر از روش پرس مستقیم، جهت ساخت قرص‌های ساده با قطر ۸/۷ میلی‌متر و میانگین ضخامت ۵ میلی‌متر استفاده شده است. هم‌چنین پس از توزین مقادیر لازم از مواد مورد نیاز در هر فرمول، با استفاده از روش اختلاط هندسی، مخلوط مواد یکنواخت شده (جدول ۱) و سپس با استفاده از دستگاه قرص زنی تک سنبه قرص‌های مورد نظر تهیه گردیدند (۱۲، ۲).

#### ارزیابی قبل و بعد از تهیه قرص‌ها

##### تعیین میزان جریان پذیری و پرس پذیری

این مرحله به منظور انتخاب فرمولاسیون‌های بهتر از نظر جریان و پرس پذیری و بر اساس پروتکل‌های USP انجام گردید. برای این منظور شاخص جریان پذیری،

صورت میانگین انحراف استاندارد به دست آمده و ارائه شدند (۲).

#### تعیین میزان فرسایش

برای تعیین میزان فرسایش قرص‌های تهیه شده از فرمولاسیون‌های طراحی شده از دستگاه انحلال شماره ۲ USP در بافر فسفات ۷/۲ و سرعت چرخش ۱۰۰ دور در دقیقه و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد استفاده شد. بعد از انجام این پروسه برای هر فرمولاسیون به صورت جداگانه (از هر فرمولاسیون ۳ قرص) ماتریکس‌های خشک شده هر قرص پس از توزین در داخل محیط انحلال قرار داده شده و در فواصل زمانی معینی سبدها از محیط انحلال خارج و پس از خشک شدن در فواصل زمانی یک ساعته تا ۴ ساعت دوباره توزین شدند. در نهایت میانگین درصد فرسایش برای هر فرمولاسیون با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید (۲، ۴).

$$\text{Matrix erosion \%} = \frac{W_i - W_t}{W_i} \times 100$$

Wt = t وزن ماتریکس تحت فرسایش در زمان

Wi = وزن اولیه ماتریکس

#### تعیین میزان تورم

میزان تورم ایجاد شده توسط هر فرمولاسیون قرص که نشان دهنده میزان و کیفیت زیست‌چسبی هر کدام از فرمولاسیون‌ها یوده اینگونه تعیین گردید که ماتریکس‌های خشک حاوی پلی‌مر برای هر فرمولاسیون (از هر فرمولاسیون ۳ قرص) و به صورت جداگانه به دقت وزن شده و در داخل سبد دستگاه انحلال شماره ۲ قرار داده شد و در ادامه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در محیط بافر ۷/۲ غوطه‌ور گردیدند. هم‌چنین در فواصل زمانی یک ساعته سبدها از محیط انحلال بیرون آمده و مجدداً تا ساعت چهارم توزین



تصویر شماره ۲: سیستم بررسی میزان پرس پذیری پودرهای فرمولاسیون‌های طراحی شده.

$$\text{Carr's Index (I)} = \frac{V_t - V_b}{V_t} \times 100$$

Vt = حجم قبل از پرس کردن، Vb = حجم بعد از پرس کردن.

#### تعیین مقدار ماده موثره

برای بررسی میزان ماده موثره در قرص‌ها و عدم خارج شدن مقادیر آن از محدوده استاندارد با توجه به پروتکل‌های USP، با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر UV-Visible و در طول موج ۲۴۱ نانومتر در حضور محلول بلانک (حاوی محلول بافری قرص بدون سینامالدئید) میزان سینامالدئید در قرص مورد ارزیابی قرار گرفت. هم‌چنین برای اطمینان از آزمایش، این مرحله سه بار تکرار شد. در نهایت میزان جذب آن مورد ارزیابی قرار گرفتند. هم‌چنین با استفاده از فرمول به دست آمده از منحنی استاندارد سینامالدئید میزان آن در قرص‌ها و با توجه به ضریب رقت به دست آمد (۱۶).

#### تعیین سختی

برای بررسی سختی قرص‌ها با توجه به پروتکل USP از دستگاه سختی‌سنج اروکا (ساخت آلمان) استفاده شد. در نهایت میزان سختی هر فرمولاسیون به

شدند. در نهایت میزان درجه متورم شدن از فرمول زیر محاسبه گردید (۴، ۱۲).

$$\text{Water uptake\%} = \frac{W_s - W_i}{W_i} \times 100$$

Ws = وزن ماتریکس متورم

Wi = وزن اولیه ماتریکس

تعیین میزان و الگوی آزادسازی دارو

برای بررسی میزان و الگوی آزادسازی سینامالدئید از قرص های زیست چسب داخل گونه ای طراحی شده از دستگاه انحلال شماره ۲ USP استفاده شد.

در این مرحله محیط انحلال بافر فسفات با pH معادل ۷/۲ و حجم ۴۰۰ میلی لیتر در نظر گرفته شده و شرایط شامل چرخش ۱۰۰ دور در دقیقه و مدت نمونه گیری ۴ ساعته بوده که نمونه گیری ها در زمان های ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۸۰ و ۲۴۰ دقیقه بعد از شروع انحلال انجام پذیرفتند.

در نهایت بعد از هر بار نمونه گیری، میزان جذب UV نمونه ها با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر UV-Visible مورد بررسی قرار گرفته و با استفاده از فرمول منحنی استاندارد غلظت سینامالدئید در هر نمونه ارزیابی گردیدند. هم چنین همه داده ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد ارائه شدند (۴، ۱۲).

تعیین قدرت چسبندگی قرص های زیست چسب

برای تعیین قدرت چسبندگی قرص ها از سدیم آلزینات ۵ درصد به عنوان سطح پایه در دستگاه قرقره ای استفاده گردید. برای تعیین قدرت چسبندگی، سطح قرص با آب خیس شده و روی ژل قرار داده و به مدت دو دقیقه صبر نموده تا قرص به خوبی به سطح ژل بچسبد. پس از آن با پایین بردن صفحه متحرک ظرف مورد نظر به صورت معلق در آورده شده و با استفاده از

آمپول دکانتاسیون، آب قطره قطره و با سرعت معین در ظرف ریخته شد تا زمانی که قرص از سطح ژل جدا گردد. سپس آب جمع شده در ظرف به همراه خود ظرف و نخ متصل به آن وزن شده و با تعیین آن قدرت چسبندگی زیست چسب به سطح سدیم آلزینات مشخص گردید.

در نهایت میزان قدرت زیست چسبی برای سه قرص تعیین و مقدار میانگین و انحراف استاندارد آن مشخص گردید. میزان قدرت زیست چسبی بر حسب نیوتن بر متر مربع محاسبه شد (۲، ۴).

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

$$r = 9/8 - g, \pi - 3/14, \text{ شعاع (متر)} = r$$

ارزیابی آماری داده ها

در این مطالعه برای بررسی آزمون صفر در مورد مقایسه میانگین داده های موجود در هر بخش، اعم از نتایج حاصل از انحلال و میزان قدرت مخاط چسبی از آزمون آماری توکی استفاده گردید. هم چنین تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS 15 استفاده گردید و ارزش P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنی دار تلقی گردید (۲، ۴).

## یافته ها

مقادیر جذب غلظت های استاندارد سینامالدئید در ۳ روز متوالی و هر روز برای ۳ بار با فواصل زمانی ۲ ساعت با دستگاه اسپکتروفتومتر UV-Visible مورد ارزیابی قرار گرفت. از بین چندین فرمولاسیون تهیه شده در مرحله قبل از تهیه قرص از نظر مطلوب بودن جریان و پرس پذیری ۹ فرمولاسیون انتخاب شد که فرمول استاندارد نهائی به صورت  $\text{Abs} = 0.181 \text{ Conc.} + 0.024$  و  $r^2 = 0.995$  به دست آمد. هم چنین شاخص ارزیابی و تایید فرمولاسیون های بهتر از نظر جریان پذیری زوایای ثبوت بالاتر از ۳۰ بوده است (۱۷، ۱۸).

جدول شماره ۱: فرمولاسیون‌های طراحی شده در روند پروسه تهیه قرص زیست چسب داخل گونه‌ای سینامالدئید (مقادیر به میلی‌گرم

می‌باشند)

فرمولاسیون	اجزاء (میلی‌گرم)						
	سینامالدئید	آویسل	آتروزیل	کربومر	هیدروکسی پروپیل متیل سلولز	کربوکسی متیل سلولز	مینزیم استارات
F1	۵	۵	۱۰	۱۰۵	---	---	۵
F2	۵	۱۵	۱۰	۹۵	---	---	۵
F3	۵	۲۵	۱۰	۸۵	---	---	۵
F4	۵	۵	۱۰	---	۱۰۵	---	۵
F5	۵	۱۵	۱۰	---	۹۵	---	۵
F6	۵	۲۵	۱۰	---	۸۵	---	۵
F7	۵	۳۵	۱۰	---	۷۵	---	۵
F8	۵	۵	۱۰	---	---	۱۰۵	۵
F9	۵	۳۵	۱۰	---	---	۷۵	۵

#### نتایج پیش از تهیه قرص‌ها

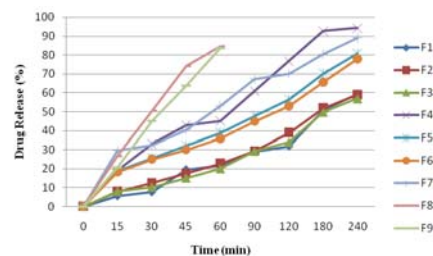
جریان پذیری و پرس پذیری قرص‌ها به این صورت بوده که زاویه ثبوت بین ۲۰ تا ۳۲ و شاخص Carr بین ۳۲ تا ۴۰ به دست آمد.

#### نتایج سختی و وزن قرص‌ها

نتایج حاصل از بررسی سختی قرص‌ها با توجه به استانداردها در محدوده بود.

#### نتایج حاصل از رهش قرص‌ها

داده‌های مربوط به رهش سینامالدئید در فرمولاسیون‌های F1 تا F9 در نمودار شماره ۱ به صورت میانگین آورده شده است.



نمودار شماره ۱: الگوی رهش سینامالدئید در فرمولاسیون‌های

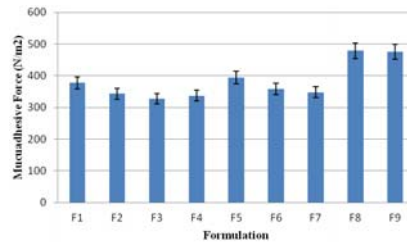
F9 تا F1

#### نتایج تورم و میزان فرسایش قرص‌ها

درصد تورم و فرسایش قرص‌ها در تمامی قرص‌ها و در ساعات یک تا چهار و با فواصل زمانی یک ساعته بعد از شروع تست انجام شده به جز فرمولاسیون‌های F8 و F9 که به دلیل متلاشی شدن کامل قرص‌ها، فقط در ساعات یک و دو مورد آنالیز قرار گرفتند. با توجه به نتایج حاصل، فرمولاسیون‌های F2 و F3 دارای بیش‌ترین درصد تورم و فرمولاسیون‌های F8 و F9 کم‌ترین درصد تورم را داشته است. هم‌چنین فرمولاسیون‌های F1 و F6 دارای بیش‌ترین فرسایش بوده و در فرمولاسیون F8 و F9 کم‌ترین فرسایش مشاهده شده است.

#### نتایج قدرت مخاط‌چسبی قرص‌ها

نتایج حاصل از بررسی میزان قدرت زیست‌چسبی یا مخاط‌چسبی قرص‌های فرموله شده در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است.



نمودار شماره ۲: قدرت مخاط چسبی فرمولاسیون‌های F1 تا

F9

با توجه به نتایج به دست آمده از تست مخاط چسبی، فرمولاسیون‌های F8 و F9 دارای پلی‌مر کربوکسی متیل سلولز بیشترین میزان مخاط چسبی و فرمولاسیون‌های حاوی پلی‌مر کربومر کمترین میزان مخاط چسبی را داشته‌اند.

## بحث

در این مطالعه به طور کلی به صورت مقایسه‌ای عملکرد سه پلی‌مر کربومر، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و کربوکسی متیل سلولز روی آزادسازی ترکیب سینامالدئید به عنوان یک ترکیب با منشا طبیعی و هم‌چنین زیست‌چسبی قرص تهیه شده از آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. هم‌چنین میزان سختی، فرسایش، درصد تورم و هم‌چنین میزان جریان پذیری و پرس پذیری پودرهای ناشی از اختلاط اجزای هر فرمولاسیون نیز بررسی شدند. این مطالعه از نظر استفاده از ترکیب فرار اسانسی با منشا طبیعی به عنوان ماده موثره قرص مخاط چسب دهانی جدید می‌باشد.

فرمولاسیون‌های مورد مطالعه از نظر محتوای پلی‌مری، F1 تا F3 حاوی کربومر، F4 تا F7 حاوی HPMC K4M و F8 و F9 حاوی مقادیر کاهش‌یابنده CMC بود.

از نظر آماری برای بررسی تست‌های انجام شده روی قرص‌ها از آنالیز واریانس و آزمون مقایسه‌ای Tukey-Kramer استفاده شد.

در میان فرمولاسیون‌های مورد مطالعه فرمولاسیون F2 محتوی پلی‌مر کربومر دارای بیشترین جریان

پذیری (زاویه ثبوت  $20/06 \pm 1/67$ ) و فرمولاسیون F8 محتوی کربوکسی متیل سلولز دارای کمترین جریان پذیری (زاویه ثبوت  $31/93 \pm 2/44$ ) بوده و هم‌چنین F3 دارای بیشترین پرس‌پذیری ( $40/03 \pm 1/73$ ) و F5 دارای کمترین پرس‌پذیری ( $31/3 \pm 1/34$ ) بوده است ( $P \leq 0/05$ ). در رابطه با سختی قرص‌ها به طور میانگین F3 دارای بیشترین سختی ( $78 \pm 2/54$ ) و F8 کمترین سختی ( $23 \pm 3/23$ ) بود ( $P \leq 0/05$ ). پس در فرمولاسیون‌های حاوی کربومر نسبت به فرمولاسیون‌های حاوی هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و کربوکسی متیل سلولز جریان پذیری و پرس‌پذیری بالاتری دارند. هم‌چنین در فرمولاسیون‌های حاوی کربومر میزان سختی قرص‌ها کاهش یافته و در فرمولاسیون‌های حاوی هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و کربومر این میزان افزایش می‌یابد.

هم‌چنین بیشترین سرعت در رهش دارو در فرمولاسیون F8 و F9 دیده شده ( $P \leq 0/05$ ) و کمترین سرعت رهش مربوط به F2 و F3 بوده است ( $P \leq 0/001$ ). در این مطالعه پلی‌مر کربوکسی متیل سلولز نسبت به پلی‌مرهای دیگر به طور سریع تری منجر به متلاشی شدن قرص و آزادسازی دارو شده و در زمان کم‌تری باعث آزادسازی دارو و با مقادیر بالاتر آن می‌شود.

در فرمولاسیون F4 با توجه به این که دارای پلی‌مر HPMC K4M بوده نسبت به فرمولاسیون F1 که حاوی کربومر بوده سرعت بیش‌تر در آزادسازی دارو مشاهده شده است به طوری که بعد از پایان ۲۴۰ دقیقه تست، به طور میانگین فرمولاسیون F4 بیش از ۸۰ درصد و فرمولاسیون F1 حدود ۶۰ درصد دارو را آزاد کرده است ( $P \leq 0/001$ ).

هم‌چنین در فرمولاسیون F9 که حاوی CMC بوده، سرعت آزادسازی بیش‌تری از فرمولاسیون F1 مشاهده گردید ( $P \leq 0/001$ ). در رابطه با فرمولاسیون F9 درصد



آزادسازی در انتهای ساعت اول تست بیش از ۸۰ درصد بوده که این عدد در فرمولاسیون F1 فقط ۲۰ درصد می‌باشد. این عملکرد فرمولاسیون F9 به علت حضور پلی‌مر کربوکسی متیل سلولز بوده که منجر به متلاشی شدن و آزادسازی سریع تر قرص‌ها می‌گردد. سرعت آزادسازی دارو در فرمولاسیون F8 نیز به مراتب از فرمولاسیون F4 بالاتر بوده است ( $P \leq 0/001$ ). هم‌چنین در فرمولاسیون F9 سرعت آزادسازی دارو بیش‌تر از F3 بود ( $P \leq 0/001$ ). با توجه به این موارد سرعت آزادسازی با استفاده از کربوکسی متیل سلولز در بیش‌ترین حالت خود بوده که این ویژگی پلی‌مر در مواردی که هدف دارورسانی سریع مخاطی باشد بسیار سودمند می‌باشد. هم‌چنین در مواردی که سرعت پایین و یا کنترل شده آزادسازی مد نظر است می‌توان از پلی‌مرهای کربومر و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز استفاده کرد.

از نظر میزان تورم، فرمولاسیون F3 بیش‌ترین میزان تورم (حدود ۶۰ درصد در ساعت ۴ بعد از تست) ( $P \leq 0/05$ ) و فرمولاسیون F9 کم‌ترین میزان تورم را داشته است. البته کربومر با توجه به ویژگی‌های ساختاری توانائی به دام‌اندازی بیش‌تر مولکول‌های آب و تورم بیش‌تر را داشته ولی در فرمولاسیون‌های F8 و F9 به دلیل حضور کربوکسی متیل سلولز در ساعت ۲ بعد از شروع تست تورم قرص‌ها به طور کامل متلاشی و باز شده و کاملاً در محیط پخش می‌شوند.

در فرمولاسیون F5 که محتوی حاوی HPMC K4M بوده به طور معنی‌داری میزان تورم کم‌تر از فرمولاسیون F2 بوده است ( $P \leq 0/01$ ). هم‌چنین در فرمولاسیون F3 نیز میزان تورم بیش‌تر از F6 بود ( $P \leq 0/001$ ). این حالت به دلیل ویژگی‌های مناسب‌تر پلی‌مر کربومر نسبت به هیدروکسی پروپیل متیل سلولز می‌باشد.

هم‌چنین در مدت زمان آزمایش میزان فرسایش در فرمولاسیون F1 بیش‌ترین ( $P \leq 0/01$ ) و در فرمولاسیون

F8 کم‌ترین بوده است. هم‌چنین این میزان در فرمولاسیون F6 بیش‌تر از فرمولاسیون F2 بوده است ( $P \leq 0/05$ ). درصد فرسایش در فرمولاسیون F1 به طور معنی‌داری بیش‌تر از فرمولاسیون F3 بوده است ( $P \leq 0/001$ ). در این مقوله نیز به طور کلی فرمولاسیون حاوی کربومر فرسایش بیش‌تری نسبت به بقیه انواع فرمولاسیون داشته به طوری که این میزان در ساعت ۴ بعد از شروع تست برای فرمولاسیون F1 در حدود ۹ درصد و در فرمولاسیون F6 در حدود ۶ درصد بوده است.

هم‌چنین بیش‌ترین میزان مخاط چسبی در فرمولاسیون F8 ( $P \leq 0/001$ ) و کم‌ترین میزان در F3 مشاهده شده است ( $P \leq 0/01$ ). میزان مخاط چسبی در فرمولاسیون F8 و F9 به طور معنی‌داری بیش‌تر از F1 بوده است ( $P \leq 0/001$ ). هم‌چنین این میزان در فرمولاسیون F5 بیش‌تر از فرمولاسیون F2 مشاهده گردید ( $P \leq 0/001$ ). فرمولاسیون F8 نیز میزان مخاط چسبی بالاتری را از فرمولاسیون F4 نشان داد ( $P \leq 0/001$ ). به‌طور کلی قدرت مخاط چسبی فرمولاسیون‌های حاوی کربوکسی متیل سلولز بیش‌تر از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و کربومر بوده که این میزان در فرمولاسیون‌های F8 و F9 به عنوان بیش‌ترین میزان به ترتیب ۴۷۸/۵۵ و ۴۷۵/۸۴ نیوتن بر متر مربع می‌باشند. این مقوله نشان دهنده چسبندگی بیش‌تر و با پیوندهای قوی‌تر این پلی‌مر به سطح مخاط چسب بوده که در مواردی که این ویژگی فرمولاسیون مد نظر باشد بسیار کمک‌کننده است.

در ادامه به بررسی مطالعات مختلف مشابه شامل ارزیابی انواع فرمولاسیون از نظر رهش دارو و هم‌چنین بررسی میزان زیست‌چسبی فرآورده‌های مخاط چسب پرداخته شده و با مطالعه حاضر مقایسه می‌گردند.

در مطالعه‌ای که سعیدی و همکارانش در سال ۲۰۱۶ روی موسیلاژ بارهنگ و پلی‌مر HPMC K4M انجام دادند، عملکرد تغییر در نسبت‌های این دو ترکیب

در این فرمولاسیون‌های طراحی شده، قرص‌های حاوی پلی‌مر CMC بیش‌ترین قدرت مخاط‌چسبی را از خود نشان داده‌اند.

پلی‌مر CMC برخلاف دو پلی‌مر دیگر در روند تست تورم و فرسایش به علت متلاشی شدن سریع قرص تنها به مدت دو ساعت در محیط بافر قوام خود را حفظ کرده بود. هم‌چنین در روند بررسی رهش دارو به طور کلی در حدود ساعت یک تا دو بعد از شروع به طور کامل سینامالدئید را آزاد کرده و از آن به بعد درصد رهش دارو روند منفی مشاهده شده بود. این نتایج نشان دهنده بهتر بودن دو پلی‌مر دیگر نسبت به CMC بوده است.

در مطالعه‌ای دیگر که توسط اکبری و همکارانش در سال ۲۰۱۶ انجام شد به صورت مقایسه‌ای، عملکرد پلی‌مر کربوپیل و موسیلاژ بارهنگک در قدرت مخاط‌چسبی قرص‌های متشکل از آن‌ها و سرعت رهش داروی پروپرانولول از آن‌ها مورد بررسی قرار گرفتند. بر اساس این مطالعه، با افزایش میزان کربوپیل قدرت مخاط‌چسبی قرص‌ها افزایش و سرعت رهش داروی پروپرانولول کاهش یافته بود. هم‌چنین فرمولاسیون‌هایی که تنها دارای موسیلاژ بوده‌اند بیش‌ترین سرعت رهش دارو را داشته‌اند. قرص‌های حاوی کربوپیل و موسیلاژ به طور هم‌زمان، ایده‌آل‌ترین قدرت مخاط‌چسبی و سرعت رهش دارو را داشتند (۲۰).

در مطالعه‌ای که اکبری و همکارانش در سال ۲۰۱۴ روی فرمولاسیون و ساخت قرص زیست‌چسب ترکیب ستیل پیریدینیوم کلرید داشتند، از پلی‌مرهای کربوپیل، پلی‌کربوفیل و HPMC K100M در طراحی فرمولاسیون استفاده کردند. بر اساس این مطالعه با افزایش میزان هر پلی‌مر در فرمولاسیون مربوطه سرعت رهش دارو کاهش یافته و قدرت مخاط‌چسبی آن‌ها افزایش می‌یابد. هم‌چنین، بیش‌ترین قدرت مخاط‌چسبی در قرص‌های حاوی پلی‌مر HPMC K100M دیده شد (۶).

را در قدرت مخاط‌چسبی قرص‌های زیست‌چسب تهیه شده از آن‌ها و سرعت آزادسازی داروی پروپرانولول از آن‌ها مورد ارزیابی قرار دادند. هم‌چنین، تورم و فرسایش قرص‌ها نیز بررسی شدند. در این مطالعه با کاهش نسبت HPMC K4M به موسیلاژ بارهنگک از قدرت زیست‌چسبی قرص‌ها کاسته شده و با افزایش این نسبت بر قدرت زیست‌چسبی آن‌ها افزوده شده بود. قرص‌های حاوی تنها HPMC K4M قدرت زیست‌چسبی بالاتری نسبت به انواع حاوی موسیلاژ تنها بوده‌اند. هم‌چنین با افزایش میزان موسیلاژ، سرعت رهش دارو از قرص‌ها افزایش یافته بود. در فرمولاسیون‌های حاوی پلی‌مر بیش‌تر سرعت رهش دارو کاهش یافته بود.

در رابطه با تورم و فرسایش ایجاد شده در قرص‌ها، با افزایش میزان موسیلاژ میزان تورم فرسایش در قرص‌ها افزایش یافته بود (۱۹).

در مطالعه حاضر در قرص‌های حاوی پلی‌مر CMC بیش‌ترین سرعت رهش دارو و در قرص‌های حاوی پلی‌مر کربومر کم‌ترین سرعت رهش آن دیده شده است. هم‌چنین بیش‌ترین میزان تورم در فرمولاسیون‌های حاوی کربومر و کم‌ترین مقادیر آن در قرص‌های حاوی CMC مشاهده گردیده است. میزان فرسایش در فرمولاسیون F1 که حاوی کربومر به عنوان جزء غالب بوده از بقیه فرمولاسیون‌ها بیش‌تر بود. در این مطالعه هم‌چنین برای غربالگری فرمولاسیون‌ها و دستیابی به فرمولاسیون‌های بهتر از نظر جریان‌پذیری و پرس‌پذیری، قبل از شروع تهیه قرص میزان پرس‌پذیری و جریان‌پذیری فرمولاسیون‌ها مورد ارزیابی قرار گرفتند. در این بررسی‌ها همه فرمولاسیون‌های انتخاب شده دارای زاویه ثبوت کم‌تر از ۳۲ و شاخص Carr بین ۳۰ و ۴۰ درصد بودند که نشان دهنده جریان‌پذیری و پرس‌پذیری مناسب آن‌ها می‌باشد.

قرار دادن نانوذرات پروتئینی به داخل قرص مخاط چسب آن را برای دارورسانی روده‌ای پروتئین‌ها آماده کردند. با توجه به این مطالعه بیش‌ترین قدرت مخاط چسبی و هم‌چنین بیش‌ترین قوام در مخاط چسبی به ترتیب مربوط به نسبت‌های ۵ به ۲ و ۴ به ۳ کربوکسی متیل کیتوزان و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز بوده است. هم‌چنین با افزایش نسبت هیدروکسی پروپیل متیل سلولز به کربوکسی متیل کیتوزان سرعت آزادسازی دارو از ماتریکس مخاط چسب افزایش یافته بود (۲۳).

هم‌چنین در پژوهشی که توسط Vemola و همکارانش در سال ۲۰۱۷ روی قرص‌های مخاط چسب حوی داروی والزارتان انجام شد از پلی‌مرهای کربوپیل ۹۳۴ P و HPMC K4M و با نسبت‌های مختلف برای فرمولاسیون قرص مخاط چسب استفاده شد. با توجه به داده‌های این طرح با افزایش درصد پلی‌مر سرعت رهش دارو از قرص‌ها کاهش و با کاهش میزان پلی‌مر افزایش می‌یابد (۲۴).

با توجه به همه داده‌های به دست آمده از رهش دارو و هم‌چنین قدرت زیست‌چسبی آن‌ها، پلی‌مر هیدروکسی پروپیل متیل سلولز عملکرد بهتری نسبت به دو پلی‌مر دیگر داشته است.

مطالعات ارزیابی عملکرد پلی‌مرهای مختلف در فرمولاسیون انواع داروها بسیار حائز اهمیت بوده است. مخصوصاً در مواقعی که داروی مورد نظر از مسیرهای دیگر دارورسانی کیفیت بالایی درمانی را نداشته باشد. در این مطالعه نیز که به صورت ارزیابی اولیه به منظور تهیه یک داروی موثر درمان‌کننده آفت دهانی بوده، ترکیب سینامالدئید در فرمولاسیون قرص مخاط چسب داخل گونه‌ای قرار گرفته و بررسی‌های مختلفی انجام شده‌اند. با توجه به نتایج حاصل از آزمایشات، پلی‌مر هیدروکسی پروپیل متیل سلولز از نظر ویژگی‌های کلی مورد نظر برای یک فرمولاسیون مطلوب مخاط چسب داخل گونه‌ای بهترین عملکرد را داشته است.

در مطالعه حاضر نیز به طور کلی با افزایش میزان پلی‌مر در فرمولاسیون قدرت مخاط چسبی افزایش و سرعت رهش دارو کاهش یافته بود.

هم‌چنین در مطالعه‌ای که Siddam و همکارانش در سال ۲۰۱۶ روی فرمولاسیون و تهیه قرص مخاط چسب آنتولول انجام دادند، از پلی‌مرهای کربوپیل HPMC K15M، HPMC K4M، P۳۴۹ و HPMC K100M به عنوان جزء اصلی فرمولاسیون قرص آنتولول استفاده کردند. این مطالعه به صورت مقایسه‌ای عملکرد این چهار پلی‌مر را در روند مخاط چسبی و رهش داروی آنتولول از فرمولاسیون‌های تهیه شده از آن‌ها را نشان داد. در این مطالعه ایده‌آل‌ترین سرعت رهش دارو مربوط به زمانی بود که پلی‌مر کربوپیل P ۳۴۹ و HPMC K100M به نسبت ۳۰ به ۷۰ در فرمولاسیون حضور داشته باشند. هم‌چنین با افزایش نسبت کربوپیل P ۳۴۹ به انواع HPMC قدرت مخاط چسبی قرص فرموله شده از آن‌ها افزایش یافت (۲۱).

در مطالعه‌ای که Deshmukh و همکارانش روی فرمولاسیون قرص زیست‌چسب داخل گونه‌ای تئوفیلین انجام دادند، از پلی‌مرهای هیدروپیل طبیعی شامل صمغ گوار، صمغ زانتوم و صمغ کارایا به عنوان جزء اصلی فرمولاسیون جهت ایجاد ماتریکس زیست‌چسب و ایده‌آل‌سازی روند رهش دارو استفاده کردند. بر اساس این مطالعه بیش‌ترین میزان مخاط چسبی در حالتی ایجاد شد که در فرمولاسیون قرص دو صمغ کارایا و گوآر با نسبت ۶ به ۴ وجود داشته است. هم‌چنین با افزایش میزان صمغ در فرمولاسیون سرعت رهش دارو افزایش یافته بود (۲۲).

در مطالعه‌ای که Yin و همکارانش در به کارگیری از پلی‌مرهای زیست‌چسب در تهیه قرص‌های مخاط چسب دارای قابلیت دارورسانی داروهای پروتئینی انجام دادند، از پلی‌مر هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و کربوکسی متیل کیتوزان به عنوان ماتریکس پلی‌مری قرص‌های مخاط چسب استفاده کردند. در این پروژه با

نویسندگان مقاله از اساتید محترم و همکاری پرسنل آزمایشگاه فارماسیوتیکس تشکر و قدردانی می‌کنند. هم‌چنین این پروژه در مرکز تحقیقات علوم دارویی تصویب شده است.

## سپاسگزاری

این مقاله پژوهشی حاصل پایان نامه دوره دکترای عمومی سرکار خانم دکتر الناز خوش‌ویشکائی می‌باشد.

## References

1. Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005;57(11):1666-1691.
2. Akbari J, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Kelidari H, Lashkari M. Formulation and characterization of cetylpyridinium chloride bioadhesive tablets. *Adv Pharm Bull.* 2014;4(4):385-390.
3. Laffleur F. Mucoadhesive polymers for buccal drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm.* 2014;40(5):591-598.
4. Akbari J, Nokhodchi A, Farid D, Adrangui M, Siahi-Shadbad MR, Saeedi M. Development and evaluation of buccoadhesive propranolol hydrochloride tablet formulations: effect of fillers. *Farmaco.* 2004;59(2):155-161.
5. Patel VF, Liu F, Brown MB. Modeling the oral cavity: in vitro and in vivo evaluations of buccal drug delivery systems. *J Control Release.* 2012;161(3):746-756.
6. Akbari J, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Kelidari H, Lashkari M. Formulation and Characterization of Cetylpyridinium Chloride Bioadhesive Tablets. *Adv Pharm Bull.* 2014;4(4):385-390.
7. Andrews GP, Laverty TP, Jones DS. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;71(3):505-518.
8. Babu PS, Prabuseenivasan S, Ignacimuthu S. Cinnamaldehyde—a potential antidiabetic agent. *Phytomedicine.* 2007;14(1):15-22.
9. Didry N, Dubreuil L, Pinkas M. Activity of thymol, carvacrol, cinnamaldehyde and eugenol on oral bacteria. *Pharm Acta Helv.* 1994;69(1):25-28.
10. Ali SM, Khan AA, Ahmed I, Musaddiq M, Ahmed KS, Polasa H, et al. Antimicrobial activities of Eugenol and Cinnamaldehyde against the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2005;4(1):20-25.
11. Davoodi A, Ebrahimzadeh MA, Fathalinezhad F, Khoshvishkaie E. Antibacterial Activity of *Mespilus germanica* Leaf Extract. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2017;26(146):173-178.
12. Akbari J, Saeedi M, Enayatifard R, Doost M. Development and evaluation of mucoadhesive chlorhexidine tablet formulations. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2010;9(4):321-327.
13. Mohan PS, Saju F, KB B, Babu B, KK S. Formulation and evaluation of mouth dispersible tablets of amlodipine besylate. *Int J Appl Pharma.* 2010;2(3):1-6.
14. USP C. The United States Pharmacopeia. National Formulary. 14. USP, USA; 2008.

15. Jaimini M, Rana A, Tanwar Y. Formulation and evaluation of famotidine floating tablets. *Curr Drug Deliv*. 2007;4(1):51-55.
16. Ronghuan Q, Li M, Xiongmin L. A New Method for simultaneous Determination Cinnamaldehyde and Benzaldehyde in Cassia Oil. *Anal Sci*. 2007;23(1):116-123.
17. Kothamasu SS, Sah A, Asapu US, Arumalla MR. Orlistat pharmaceutical formulations. *Google Patents*; 2008.
18. Barker N, Wolfe J. Pharmaceutical formulations for sustained release. *Google Patents*; 2002.
19. Saeedi M, Akbari J, Morteza-semnani K, Rostamkalei S, Banace, Kasra. Effect of P.major Mucilage: HPMCK4M Ratio on the Bioadhesive and Dissolution Rate of Propranolol HCl Buccoadhesive Tablets. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2016;26(141):45-58.
20. Akbari J, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Zarrabi B, Rostamkalei SS, Kelidari HR. The effect of Plantago major seed mucilage combined with carbopol on the release profile and bioadhesive properties of propranolol HCl buccoadhesive tablets. *Pharm Biomed Res (PBR)*. 2016;2(2):84-100.
21. Siddam H, Kotla NG, Maddiboyina B, Singh S, Sunnapu O, Kumar A, et al. Formulation and evaluation of atenolol floating bioadhesive system using optimized polymer blends. *Int J Pharm Investig*. 2016;6(2):116-122.
22. Deshmukh V, Jadhav J, Sakarkar D. Formulation and in vitro evaluation of theophylline anhydrous bioadhesive tablets. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*: 2014;3(1). 54-58.
23. Yin L, Wang Y, Wang C, Feng M. Nano-reservoir Bioadhesive Tablets Enhance Protein Drug Permeability Across the Small Intestine. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18(6):2329-2335.
24. Vemula SK, Venisetty RK, Veerareddy PR. Valsartan floating bioadhesive compression-coated mini-tablets: Formulation and pharmacokinetics. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2017;40: 66-72.