

Effect of P.major Mucilage: HPMCK₄M Ratio on the Bioadhesive and Dissolution Rate of Propranolol HCl Buccoadhesive Tablets

Majid Saedi¹,
Jafar Akbari²,
Katayoon Morteza-semnani³,
Seyyed Sohrab Rostamkalaei⁴,
Kasra Banaee⁵

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

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

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

⁴ Pharmaceutical Resident, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Pharmacy Student, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 20, 2016 ; Accepted September 14, 2016)

Abstract

Background and purpose: Pharmaceutical aspects of mucoadhesion have been the subject of great interest during recent years because it provides the possibility of avoiding either destruction by gastrointestinal contents or hepatic first-pass inactivation of drug. In this study, polysaccharide mucilage derived from the seeds of *Plantago major* L. (Plantaginaceae family) was investigated for use in matrix formulations containing propranolol hydrochloride.

Materials and methods: An experimental study was performed in which the mixture of *Plantago major* seeds in 0.1 N HCl was macerated on a heater and was filtered through a cotton cloth. The mucilage was precipitated by ethanol. Then several ratios of the drug-mucilage and drug-mucilage-polymer were prepared. The polymer selected for comparison was HMPCK₄M. Drug release, swelling, erosion, hardness, and bioadhesion were evaluated.

Results: Maximum bioadhesive strength was observed with F1 and the lowest bioadhesive strength was seen with F6. The results also showed that bioadhesive force decreased with increase in the amount of mucilage. As the amount of mucilage increased initial drug release as well as drug release in the later hours was increased. The lowest and the highest release rate was observed in F1 and F7 with highest amount of polymer and mucilage (70 mg), respectively.

Conclusion: *P. major* seed mucilage could be used as a bioadhesive polymer. This mucilage also controlled the release profile of drug.

Keywords: mucilage, *Plantago major*, bioadhesive, release, polymer

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26 (141): 45-58 (Persian).

بررسی تاثیر نسبت موسیلاژ *Plantago major* [بارهنگ] و HPMC K4M بر قدرت مخاط چسبی و سرعت آزادسازی قرص های زیست چسب داخل گونه ای پروپرانولول هیدروکلراید

مجید سعیدی^۱
جعفر اکبری^۲
کتایون مرتضی سمنانی^۳
سید سهراب رستمکلائی^۴
کسری بنایی^۵

چکیده

سابقه و هدف: دارورسانی به حفره دهانی دارای ویژگی های خاصی است که آن را به عنوان یک جایگاه درمانی مد نظر محققان قرار داده است. علاوه بر خصوصیات دارورسانی سیستمیک و عدم وجود مشکل گذر اول کبدی در این مسیر، دارورسانی موضعی در این محل نیز دارای جایگاه خاصی می باشد. در این تحقیق، موسیلاژ استخراج شده از دانه های گیاه بارهنگ، به عنوان یک پلیمر زیست چسب، در فرمولاسیون قرص های زیست چسب داخل گونه ای پروپرانولول هیدروکلراید استفاده شد.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، دانه های گیاه بارهنگ در اسید کلریدریک ۰/۱ نرمال بر روی هیتر حرارت داده شد. موسیلاژ حاصل پس از صاف شدن با استفاده از اتانول رسوب داده شد و جدا گردید. سپس قرص های پروپرانولول هیدروکلراید ۸۰ میلی گرمی با نسبت های مختلف از دارو به موسیلاژ و نسبت های مشابه از پلیمر HPMCK₄M، به تنهایی و مخلوط موسیلاژ با این پلیمر تهیه شد. روند آزاد سازی، سرعت جذب آب، تغییرات وزن، تورم، فرسایش، سختی و زیست چسبی مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: نتایج به دست آمده نشان می دهد که حداکثر قدرت مخاط چسبی با فرمولاسیون F1 و کم ترین قدرت مخاط چسبی با فرمولاسیون F6 مشاهده می گردد. قدرت مخاط چسبی با افزایش میزان موسیلاژ در فرمولاسیون ها کاهش می یابد. هم چنین سرعت رهش دارو با افزایش میزان موسیلاژ افزایش می یابد. در بین ۷ فرمولاسیون اول که دارای مخلوطی از موسیلاژ و پلیمر می باشند، کم ترین و بیش ترین سرعت رهش به ترتیب در فرمولاسیون F1 و F7 که دارای بیش ترین میزان پلیمر و موسیلاژ (۷۰ میلی گرم) می باشند، مشاهده گردید.

استنتاج: موسیلاژ بارهنگ همراه با پلیمر HPMC K₄M می تواند به عنوان یک عامل زیست چسب، همراه با اثرات کنترل کننده رهش مطرح گردد.

واژه های کلیدی: موسیلاژ، بارهنگ، زیست چسب، HPMC K₄M، DSC، FTIR

مقدمه

دارورسانی به حفره دهانی دارای ویژگی هایی است که آن را به عنوان یک جایگاه درمانی مورد توجه محققان قرار داده است. علاوه بر خصوصیات دارورسانی سیستمیک و عدم وجود مشکل گذر اول کبدی در این

E-mail: jafakbari@gmail.com

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

۱. استاد، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استاد، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. رزیدنت فارماسیوتیکس، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. دانشجوی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۷/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۸/۲۶ تاریخ تصویب: ۱۳۹۵/۶/۲۴

پوست دانه‌های پسیلیوم همراه با پلیمرهای HPMC و NaCMC سبب تغییر معنی‌دار در رهش دارو شده بود (۱۱). گیاه *P. major* (بارهنگ) از جمله گیاهانی است که تخم آن دارای موسیلاژ با مقدار مناسب می‌باشد (۱۲). نتایج حاصل از مطالعه‌ای که بر روی اثر گزانتان و گالاکتومانان جدا شده از موسیلاژ گیاه *Mimosa scabrella* در فرمولاسیون ماتریکس‌های هیدروفیل حاوی تنوفیلین با مقادیر ۴، ۸، ۱۲/۵ و ۲۵ درصد صورت گرفت، بیانگر کاهش سرعت آزادسازی دارو با افزایش میزان پلیمر بود (۹). نتایج حاصل از مطالعه‌ای که به بررسی ویژگی‌های موسیلاژ گیاه *Cissus populnea* به عنوان پلیمر هیدروفیل پرداخته است، بیانگر دخیل بودن مکانیسم فرسایش در آزادسازی دارو از ماتریکس‌های مربوطه بود (۱۳).

در مطالعه‌ای که بر روی تاثیر موسیلاژ حاصل از پلی ساکاریدهای جدا شده از دانه تبر هندی (*Tamarind seed*) بر آزادسازی دسته‌ای از داروهای محلول و نامحلول در آب صورت گرفت، امکان دستیابی به رهش درجه صفر در حضور عوامل رقیق‌کننده به اثبات رسید (۱۴).

در مطالعه‌ای که بر روی تاثیر صمغ گیاه *Karaya* به همراه صمغ گزانتان در کنترل آزادسازی کافئین و دیکلوفناک سدیم صورت گرفت، با بررسی میزان فرسایش (*erosion*)، هیدراسیون قرص و آزادسازی، نتایج حاصل بیانگر ظرفیت هیدراسیون کم تر و سرعت فرسایش بالاتر صمغ کارایا در مقایسه با گزانتان بود. در قرص‌های ماتریکسی حاوی این ماده، رهش دارو به صورت تاخیری و با کینتیک نزدیک به درجه صفر مشاهده گردید (۱۵). در پژوهش دیگری که در خصوص اثرات چسبانندگی قرص (*Binder*) موسیلاژ گیاه *Plantago major* در قرص‌های حاوی داروی مدل پروپرانولول هیدروکلراید صورت پذیرفت، اگرچه مقادیر موسیلاژ مورد استفاده اندک و در حد چسباننده بود، ولی تاثیر افزایش میزان موسیلاژ در آزادسازی دارو

مسیر، دارورسانی موضعی در این محل نیز دارای جایگاه خاصی می‌باشد. با عنایت به این که عموم فراورده‌های موضعی دهانی به شکل محلول یا سوسپانسیون بوده و با مشکل آزادسازی سریع دارورسانی، مشکل بودن مصرف، پایداری کم و سایر مسایل مرتبط بر اشکال مذکور روبرو می‌باشند، توجه به سیستم‌های نوین دارورسانی دهانی از جمله زیست چسب‌های داخل گونه‌ای رو به افزایش می‌باشد (۱). یک فراورده زیست چسب توان چسبیدن به یک بافت یا ساختار بیولوژیک را دارد. هنگامی که این سوبسترای بیولوژیک یک مخاط باشد، به این فراورده مخاط چسب گویند. موادی که تمایل به چسبیدن به مخاط را دارند، عموماً ماکروملکول‌های هیدروفیلی بوده و حاوی تعداد زیادی از گروه‌های شیمیایی می‌باشند که توان ایجاد پیوند هیدروژنی را دارند. این پلیمرها نه تنها سبب اعمال اثرات زیست چسبی می‌گردند، بلکه می‌توانند سرعت آزادسازی دارو را نیز کنترل نمایند. قرص‌های زیست چسب داخل گونه‌ای به منظور دارورسانی موضعی (درمان آفت) و سیستمیک (هورمون درمانی) طراحی می‌شوند (۲). در سال‌های اخیر علاوه بر چسباننده‌های طبیعی موجود همانند نشاسته و ژلاتین، از مواد مختلف گیاهی و حیوانی از جمله موسیلاژ *Detarium microcarpum*، موسیلاژ *Khaya*، موسیلاژ دانه‌های *Ocimum canum*، *Ocimum basilicum* و صمغ *guggul* استفاده شده است (۳-۶). در مطالعات انجام شده اثر مواد، غلظت‌ها و وزن‌های ملکولی مختلف از ماکروملکول‌ها در رهش دارو سنجیده شده است (۷). این امر سبب شده است تا توجه به سوی موسیلاژهای گیاهی معطوف گردد (۸). در مطالعه‌ای که برای بررسی عملکرد موسیلاژ *Mimosa scabrella* در کنترل رهش تنوفیلین صورت گرفته است، رهش ۹۰ درصد دارو در ۸ ساعت با کینتیک رهش صفر مشاهده گردید (۹). پلی ساکاریدهای فعال از نظر بیولوژیکی بارهنگ جداسازی و شناسایی شده‌اند (۱۰). در مطالعه‌ای که توسط سیاهی و همکارانش به انجام رسید، افزودن

مشهود بود (۶). تاکنون بررسی‌های مختلفی در خصوص کاربرد موسیلاژ گونه‌های مختلف *Ocimum* در فرمولاسیون فرآورده‌های داروسازی به عنوان چسباننده، سوسپانسیون‌کننده، Emulgent و بازکننده (Disintegrant) صورت پذیرفته است (۱۶، ۱۷). بررسی‌های انجام شده بر روی قرص‌های حاوی هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و سدیم کربوکسی متیل سلولز حکایت از تأثیر معنی‌دار این پلیمر بر کاهش آزادسازی دارو دارد. در یک مطالعه بر روی داروی پروپرانولول، کاهش رهش دارو از قرص‌های حاوی این پلیمر مشاهده گردید (۱). در مطالعه دیگری که بر روی قرص‌های آنتولول صورت پذیرفت، این تأثیر به شکل مشابهی دیده شد (۱۸). بررسی انجام شده بر روی موسیلاژ بارهنگ بیانگر تأثیر آن بر رهش پروپرانولول بود (۱۹). پروپرانولول از دسته بلوکرهای گیرنده بتا، موجب کاهش فشارخون در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون اولیه می‌شود. بیش از ۹۰ درصد دارو، به پروتئین پلاسما متصل و حدود ۹۰ درصد دارو از مجرای گوارش جذب می‌شود. به همراه غذا، فراهمی زیستی آن تغییر می‌کند. میزان تمایل دارو به بافت‌های کبدی چشمگیر است و متابولیسم عبور اول کبدی آن بالاست. خصوصیات فیزیکی و شیمیایی پروپرانولول از قبیل نیمه عمر کوتاه (۳-۵ ساعت) و وزن مولکولی پایین (۲۹۵/۸ دالتون) باعث شده است که این دارو گزینه مناسبی برای دارورسانی داخل گونه‌ای باشد. در این پژوهش بر آن هستیم تا اثر این موسیلاژ را بر سرعت و کینتیک آزادسازی پروپرانولول هیدروکلراید (به عنوان داروی مدل) و قدرت زیست چسبی آن‌ها همراه با پلیمر HPMC-K4M در قرص‌های زیست چسب داخل گونه‌ای آن، مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

جهت انجام این مطالعه آزمایشگاهی، از پروپرانولول، پتاسیم هیدروژن فسفات، منیزیم استئارات و اسید کلریدریک تهیه شده از شرکت مرک آلمان، دانه بارهنگ، اتانول ۹۶ درجه ساخت ایران، هیدروکسی پروپیل متیل

سلولز K4M تهیه شده از شرکت کالرکون انگلستان، هیدروکسید سدیم تهیه شده از شرکت Scharlau اسپانیا و سدیم آلزینات تهیه شده از شرکت فلوکا استفاده شد. کلیه آزمایشات سه مرتبه تکرار شد.

تهیه موسیلاژ و خالص سازی

بدین منظور ۱۰ گرم دانه در ۱۰۰ میلی‌لیتر اسید کلریدریک ۰/۱ نرمال بر روی هیتر حرارت داده شد تا تغییر رنگ به سمت قهوه‌ای کامل گردد. مخلوط حاصل با استفاده از پارچه صاف و دو مرتبه با آب شسته شد. سپس ۶۰۰ میلی‌لیتر اتانول ۹۵ درصد به آن اضافه گردید و عمل هم خوردن به مدت ۵ ساعت ادامه یافت. موسیلاژ حاصل صاف شده و در حرارت ۵۰ درجه خشک و سپس پودر گردید (۲۰).

استاندارد نمودن موسیلاژ

جهت استاندارد نمودن موسیلاژ، اسیدیته و محدودیت کلراید (مقایسه با استاندارد ۰/۱ میلی‌گرمی کلرید سدیم و رسوب دادن با نیترات نقره) و محدودیت فلزات سنگین بر اساس BP کنترل شد. مقدار ۱ گرم از موسیلاژ خشک را در استون ۱۵ درصد حل نموده، سپس محلول استاندارد سرب ۱ یا ۲ ppm را تهیه نموده که رنگ قهوه‌ای ایجاد شده باید کم‌تر از رنگ قهوه‌ای استاندارد باشد (۲۱).

تهیه قرص

قرص‌های پروپرانولول هیدروکلراید ۸۰ میلی‌گرمی با نسبت‌های مختلف از دارو، موسیلاژ و پلیمر HPMC K4M و به روش کمپرسیون مستقیم قرص‌ها تهیه شدند (۲۲). اجزای تشکیل دهنده فرمولاسیون‌ها در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

تعیین مقدار دارو

جهت بررسی یکنواختی ماده موثره، سه عدد قرص از هر فرمولاسیون به طور تصادفی انتخاب و به دقت

ماتریکس‌های خشک پس از توزین در داخل محیط انحلال قرار داده شدند و در فواصل زمانی معین، سبدها از محیط انحلال خارج و پس از خشک شدن تا وزن ثابت دوباره توزین گردیدند. درصد فرسایش با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید (۲۱):

$$\text{Matrix erosion\%} = (W_i - W_t / W_i) \times 100$$

W_i : وزن اولیه ماتریکس

W_t : وزن ماتریکس تحت فرسایش در زمان t

بررسی تورم

جهت بررسی تورم، ماتریکس‌های خشک حاوی پلیمر به دقت وزن و در داخل سبد دستگاه انحلال قرار داده شده و در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد در محیط بافر با pH معادل ۷/۴ غوطه‌ور گردیدند. در فواصل زمانی معین، سبدها از محیط انحلال بیرون آمده و مجدداً توزین شد. درجه متورم شدن از فرمول زیر محاسبه گردید (۲۱):

$$\text{Water uptake\%} = (W_s - W_i / W_i) \times 100$$

W_i : وزن اولیه ماتریکس،

W_s : وزن ماتریکس متورم

بررسی سرعت آزاد سازی دارو از شکل دارویی

جهت بررسی سرعت آزاد سازی دارو از قرص‌های زیست چسب داخل گونه ای از دستگاه انحلال شماره ۲ فارماکوپه ایالات متحده و بافر با pH معادل ۷/۲ به میزان ۹۰۰ میلی لیتر استفاده شد. دور همزن دستگاه نیز در مقدار ۱۰۰ دور در دقیقه تنظیم گردید و نمونه گیری به مدت ۸ ساعت در فواصل زمانی ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷ و ۸ ساعت انجام پذیرفت و میزان داروی آزاد شده با استفاده از روش اسپکتروفتومتری ماورای بنفش، تعیین گردید (۲۰).

تعیین قدرت چسبندگی قرص های زیست چسب

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

وزن گردید. سپس قرص‌ها به خوبی در بافر با pH= ۶/۲ حل و محلول حاصله به حجم ۱۰۰ سی سی رسانده شد. از این حجم مجدداً ۵ سی سی برداشته و به حجم ۵۰ سی سی رسانده شد تا محلول مورد نظر ۱۰ برابر رقیق گردد. در ادامه با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر UV و طول موج ماکزیم حاصل، جذب هر یک را تعیین نموده و با قرار دادن عدد مربوطه در منحنی استاندارد پروپرانولول هیدروکلراید، غلظت نمونه حاصل شد. عدد غلظت را در ضریب رقت ضرب نموده تا مقدار ماده در هر قرص و در نهایت درصد پروپرانولول هیدروکلراید به دست آید.

جدول شماره ۱: میزان کلی مواد تشکیل دهنده فرمولاسیون‌ها بر حسب میلی گرم

کد فرمولاسیون	مقدار دارو	موسیلاژ پارهنگ	Hpmc k4m	میزیم استارات
F1	۸۰	۱۰	۷۰	۱/۶
F2	۸۰	۲۰	۶۰	۱/۶
F3	۸۰	۳۰	۵۰	۱/۶
F4	۸۰	۴۰	۴۰	۱/۶
F5	۸۰	۵۰	۳۰	۱/۶
F6	۸۰	۶۰	۲۰	۱/۶
F7	۸۰	۷۰	۱۰	۱/۶
F8	۸۰	۴۰	—	۱/۲
F9	۸۰	۸۰	—	۱/۶
F10	۸۰	۱۶۰	—	۲/۴
F11	۸۰	—	۴۰	۱/۲
F12	۸۰	—	۸۰	۱/۶
F13	۸۰	—	۱۶۰	۲/۴
F14	—	۸۰	—	۱/۶
F15	—	—	۸۰	۱/۶

تعیین سختی

جهت تعیین سختی از دستگاه سختی سنج کارخانه اروکا استفاده گردید. بدین منظور برای هر فرمول تعداد ۱۰ عدد قرص به صورت اتفاقی انتخاب و پس از تعیین سختی هر قرص، میانگین و انحراف معیار آن محاسبه گردید.

تعیین میزان فرسایش

جهت بررسی میزان فرسایش از دستگاه انحلال شماره ۲، محیط بافر pH= ۷/۴، سرعت چرخش ۱۰۰ دور در دقیقه و دمای ۳۷ درجه سانتی گراد استفاده شد.

طیف سنجی FT-IR

جهت بررسی برهمکنش احتمالی میان دارو و اجزای فرمولاسیون از روش طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه یا FT-IR (دستگاه Perkin-Elmer spectrum one ساخت آلمان) استفاده شد. در این پژوهش نمونه‌ها با برمید پتاسیم (KBr) مخلوط و تحت فشار ۳-۶ تن به مدت ۳ دقیقه کمپرس شدند تا دیسک‌های ۱۰ میلی گرمی به دست آید. محدوده اسکن برابر $4000-400 \text{ cm}^{-1}$ و دقت اسکن 0.5 cm^{-1} بود (۲۲).

Differential scanning Calorimetry

جهت بررسی تغییرات احتمالی در فرم تبلور یا آمورف دارو از روش DSC (دستگاه Perkin-Elmer pyris ساخت آلمان) استفاده شد. از این تکنیک برای مطالعه آن چه که برای یک ماده در هنگام گرما دادن اتفاق می‌افتد، استفاده می‌شود. در این روش نمونه‌های ۳-۶ میلی گرمی از ۳۰-۳۰۰ درجه سانتی گراد گرما داده شدند و با ظرف خالی رفرانس مقایسه شدند. سرعت گرمادهی ۱۰ درجه بر دقیقه بود. در این روش، مساحت زیر نمودار خروجی مستقیماً با مقدار کلی انرژی جذب شده یا آزاد شده توسط نمونه متناسب است. منحنی به دست آمده با سرعت انتقال گرمایی (dq/dt) در هر زمان در ارتباط مستقیم است. کاهش رطوبت سطحی و نقطه ذوب در نمودار DSC معلوم و آشکار می‌گردد (۲۲).

یافته‌ها

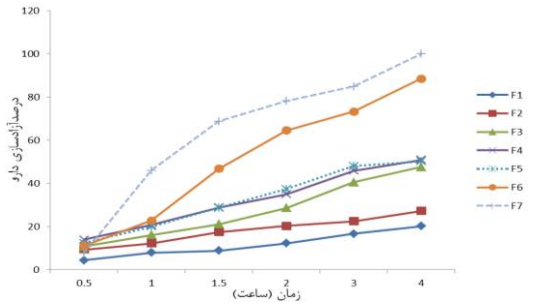
در فرمولاسیون‌های F1 تا F7 با افزایش میزان موسیلاژ در مقایسه با پلیمر HPMC k4M، میزان سختی قرص‌ها کاهش می‌یابد ($p < 0.05$). در فرمولاسیون‌های F8 تا F10 (حاوی موسیلاژ به تنهایی) با افزایش درصد موسیلاژ و در فرمولاسیون‌های F11 تا F13 (حاوی HPMC k4M به تنهایی) با افزایش درصد HPMC k4M، میزان سختی فرمولاسیون‌ها افزایش می‌یابد ($p < 0.05$). بررسی خصوصیات فرسایش فرمولاسیون‌های F8 تا F10

دستگاه‌های متعددی جهت تعیین قدرت چسبندگی قرص‌های زیست چسب وجود دارند، ولی به جهت در دسترس نبودن امکانات فوق، دستگاه ساده‌ای طراحی گردید. در این روش، قدرت چسبندگی قرص‌های مورد نظر بر روی سطح سدیم آلزینات ۵ درصد بررسی گردید. این دستگاه متشکل از دو قرقره، یک ظرف پلاستیکی سبک، یک آمپول دکانتاسیون و یک ظرف حاوی ژل سدیم آلزینات بود. در این روش جهت بررسی قدرت چسبندگی، با استفاده از چسب مایع، یک قطعه نخ با طول مناسب به قرص مورد نظر وصل گردید و از سمت دیگر، این نخ به ظرف پلاستیکی ارتباط یافت. جهت جلوگیری از اعمال نیروی وزن ظرف، پیش از چسباندن قرص به سطح ژل، از یک صفحه بالا برنده که در زیر ظرف قرار گرفته بود، استفاده گردید. جهت تعیین قدرت چسبندگی، سطح قرص را با آب خیس و بر 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 با سرعت معین در ظرف ریخته شد تا زمانی که قرص از سطح ژل کنده شد. سپس آب جمع شده در ظرف به همراه خود ظرف و نخ متصل به آن را وزن کرده و با تعیین آن، قدرت چسبندگی زیست چسب به سطح سدیم آلزینات مشخص گردید.

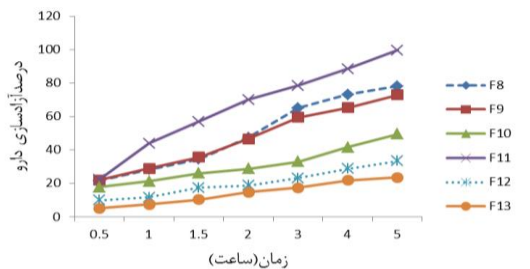
وزن ظرف و آب داخل آن $\times 1000 \times \pi r^2 g / 1000 = \text{قدرت مخاط چسبی}$
میزان قدرت زیست چسبی برای سه قرص تعیین و مقدار میانگین و انحراف معیار آن مشخص گردید. میزان قدرت زیست چسبی بر حسب N/m^2 محاسبه شد (۱).

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

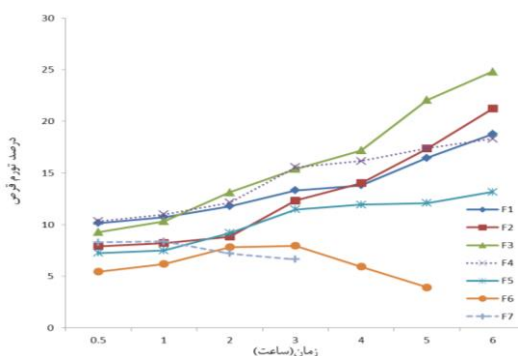
جهت بررسی داده‌های حاصل از آزمون‌رهنش از آنالیز واریانس و آزمون توکی (Tukey Test) و جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار آماری SPSS 12 استفاده گردید و ارزش p کم‌تر از ۰/۰۵ به عنوان مبنای نظر گرفته شد.



نمودار شماره ۱: مقایسه میزان آزادسازی دارو از F1 تا F7 در بافر ۶/۲



نمودار شماره ۲: مقایسه میزان آزادسازی دارو از F8 تا F13 در بافر ۶/۲



نمودار شماره ۳: مقایسه میزان تورم F1 تا F7 در بافر ۶/۲

بررسی روند فرسایش افزایش تدریجی را نشان می‌دهد ($p < 0.05$) که این روند با افزایش آزادسازی دارو هم‌خوانی دارد. مقایسه‌ی فرمولاسیون‌های F12 و F9 که اولی حاوی موسیلاژ و دومی حاوی HPMC k4M است، نشان می‌دهد درصد فرسایش در فرمولاسیون F9 بیش‌تر از F12 است ($p < 0.05$). این امر را می‌توان این‌گونه توجیه کرد که با وجود داروی محلول و حل شدن آن در محیط انحلال، میزان فرسایش افزایش می‌یابد. مقایسه‌ی فرمولاسیون‌های F12 و F15 که اولی حاوی HPMC k4M و دارو و دومی حاوی HPMC k4M به تنهایی می‌باشد، نیز نشان می‌دهد درصد فرسایش در

نشان می‌دهد درصد فرسایش آن‌ها در محدوده قابل قبولی می‌باشد، به جز فرمولاسیون F10 که اندکی میزان فرسایش آن بیش‌تر از یک درصد است و این امر را می‌توان به درصد بالای موسیلاژ در فرمولاسیون نسبت داد. درصد فرسایش فرمولاسیون‌های F11 تا F13 (حاوی HPMC k4M به تنهایی) اندک می‌باشد. فرسایش فرمولاسیون‌های F1 تا F7 که حاوی نسبت‌های مختلف موسیلاژ و HPMC k4M هستند نیز بین‌این این دو محدوده قرار گرفته است. یکنواختی ماده موثره فرمولاسیون‌های مختلف نیز بین ۷۹/۳ تا ۸۱/۴ میلی‌گرم (۱۰۱/۷۵۰ - ۹۹/۱۲۵ درصد) می‌باشد که در محدوده قابل قبولی است (جدول شماره ۲).

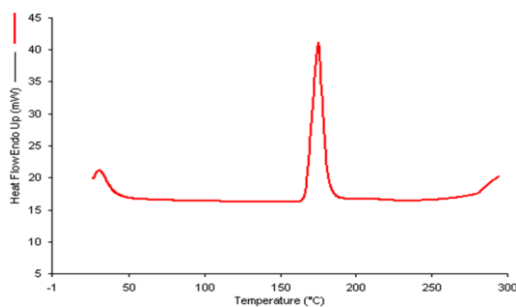
جدول شماره ۲: بررسی خصوصیات فرمولاسیون‌ها

کد فرمولاسیون	درصد فرسایش	میانگین میزان سختی (N)	میانگین مقدار ماده موثره (mg)
F1	۰/۱۲۴	۲/۱۶۸±۱۶۵/۲	۱/۴±۷۹/۷
F2	۱/۰۰۲	۳/۸۰۸±۱۴۶/۰۰	۱/۵±۸۰/۱
F3	۱/۱۱۳	۲/۰۷±۱۲۱/۶۰	۲/۸±۷۹/۶
F4	۰/۳۱۹	۴/۵۰۶±۱۳۰/۴۰	۲/۱±۸۰/۲
F5	۰/۰۲۴	۲/۸۸±۸۳/۴۰	۰/۸±۷۸/۸
F6	۰/۲۰۹	۲/۹۵±۸۲/۲۰	۰/۷±۷۹/۵
F7	۰/۱۱۱	۱/۸۸±۷۴/۰۰	۰/۸۱±۸۱/۴
F8	۰/۸۴۲	۱/۸۸±۹۱/۱۶	۱/۲±۷۷/۰
F9	۰/۹۷۹	۲/۶۹±۱۰۴/۴	۰/۸۳±۸۱/۱
F10	۱/۰۱۲	۲/۲۱±۱۱۶/۹۶	۱/۷±۷۸/۹
F11	۰/۱۹	۰/۰۵۴±۱۹۱/۶۹	۰/۸±۷۹/۳
F12	۰/۳۱	۰/۲۴۲±۲۳۴/۲۸	۱/۳±۸۰/۲
F13	۰/۴۹	۰/۲۴۲±۲۵۰/۰۷	۰/۶±۷۹/۴
F14	۰/۵۸	۰/۱۸۹±۱۵۳/۴۲	۰/۳±۷۹/۷
F15	۰/۰۶	۰/۹۳۱±۲۶۵/۲۳	۰/۴±۷۹/۳

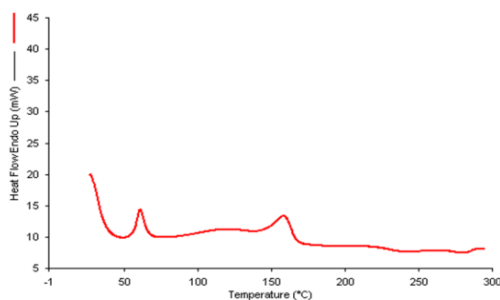
بررسی فرمولاسیون‌های حاوی پلیمر HPMC k4M و موسیلاژ (نمودار شماره ۱ و ۲) نشان می‌دهد که با افزایش میزان نسبت موسیلاژ، رهش دارو افزایش می‌یابد ($p < 0.05$).

بررسی روند تورم نشان می‌دهد که در فرمولاسیون‌های F1 و F2 و F3 به تدریج میزان تورم افزایش می‌یابد ($p < 0.05$) و از فرمولاسیون F3 به بعد کاهش می‌یابد. بررسی تورم فرمولاسیون‌های F14 و F15 که به ترتیب حاوی موسیلاژ و HPMC k4M است، بیانگر درصد بالای تورم در فرآورده‌های فاقد دارو است (نمودار شماره ۳).

بررسی‌های مختلف نشان داده است که تغییرات پلی‌مورفیک دارو یکی از عواملی می‌باشد که قادر است سرعت آزادسازی دارو و به دنبال آن فراهمی زیستی را تحت تاثیر قرار دهد. ساختار متبلور یک ماده می‌تواند بر تخلخل و دانسیته موثر باشد و به دنبال آن بر مکانیسم متلاشی‌شدن و ویژگی‌های مکانیکی (پلاستیک و الاستیک) ماده دارویی در هنگام پرس شدن قرص تاثیر بگذارد (۲۲). در خصوص پروپرانولول هیدروکلراید نیز دو شکل کریستالی ۱ و ۲ وجود دارد (۲۳). بررسی ترموگرام DSC موسیلاژ بارهنگ یک اندوترم در محدوده ۷۰ درجه سانتی‌گراد را نشان می‌دهد که شروع تدریجی از دست دادن آب را نمایان می‌سازد. هم‌چنین یک اندوترم نیز در محدوده ۱۶۰ درجه سانتی‌گراد مشاهده می‌گردد. ترموگرام داروی پروپرانولول هیدروکلراید نیز یک اندوترم نوک تیز در محدوده ۱۷۰ درجه سانتی‌گراد را نشان می‌دهد که مربوط به نقطه ذوب دارو است. ترموگرام HPMC نیز یک اندوترم در ۱۲۰ تا ۱۳۰ درجه که مربوط به ذوب شدن پلیمر را نشان می‌دهد (تصویر شماره ۱ الی ۴).



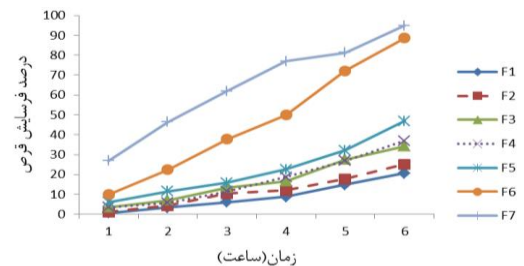
تصویر شماره ۱: ترموگرام DSC پروپرانولول هیدروکلراید



تصویر شماره ۲: ترموگرام DSC موسیلاژ خالص

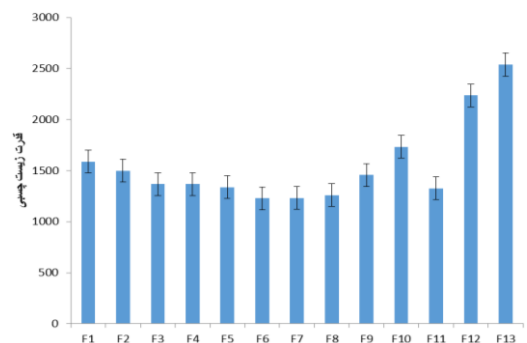
نمونه حاوی دارو بیش‌تر از نمونه‌ی فاقد دارو است ($p < 0/05$) که این امر را می‌توان به شکل مشابهی به محلولیت بالای داروی پروپرانولول نسبت داد که سبب افزایش درصد فرسایش با نفوذ بیش‌تر محیط انحلال به داخل قرص می‌شود (نمودار شماره ۴).

قدرت مخاط چسبی فرمولاسیون‌های حاوی HPMC k4M به تنهایی بیش‌تر از سایر فرمولاسیون‌ها است و قدرت مخاط چسبی فرمولاسیون‌های حاوی موسیلاژ به تنهایی کم‌تر از بقیه فرمولاسیون‌هاست و فرمولاسیون‌های حاوی موسیلاژ و HPMC k4M حد واسط این دو است. همخوانی بین روند زیست چسبی و تورم به چشم می‌خورد، به این صورت که با کاهش میزان تورم، قدرت زیست چسبی نیز کاهش می‌یابد که توجیه‌کننده‌ی روند مذکور است. بررسی فرمولاسیون‌های F8 تا F10 (حاوی موسیلاژ به تنهایی) و F11 تا F13 (حاوی HPMC k4M به تنهایی) نشان می‌دهد که با افزایش میزان موسیلاژ و HPMC k4M قدرت زیست چسبی افزایش می‌یابد ($p < 0/05$) (نمودار شماره ۵).



نمودار شماره ۴: مقایسه میزان فرسایش فرمولاسیون‌های F1 تا F7

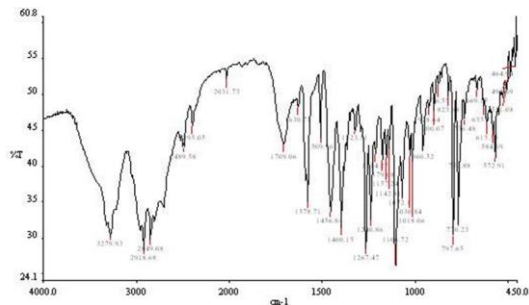
در بافر ۶/۲



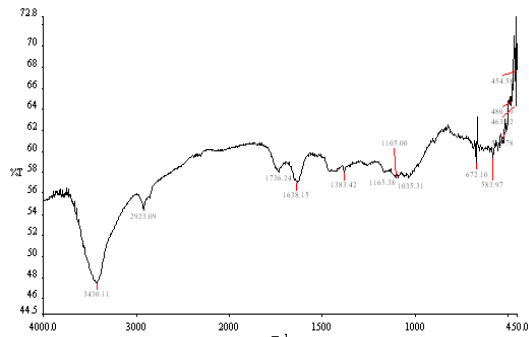
نمودار شماره ۵: مقایسه میزان قدرت زیست چسبی فرمولاسیون‌ها

بر حسب N/m^2

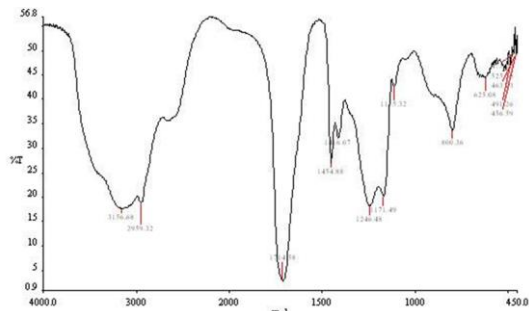
گروه کربوکسیلیک اسید، پیک $1300-1000\text{ cm}^{-4}$ مربوط به C-O کششی می باشد (۲۵،۲۴) (تصاویر شماره ۵ الی ۸).



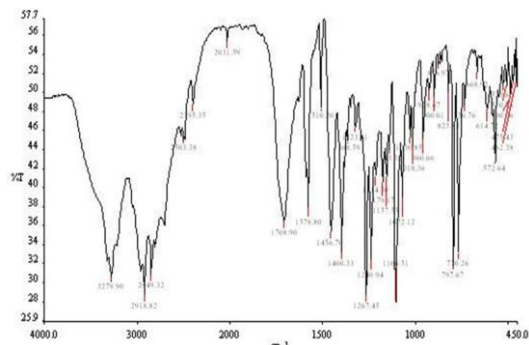
تصویر شماره ۵: طیف FT-IR پروپرانولول هیدروکلراید



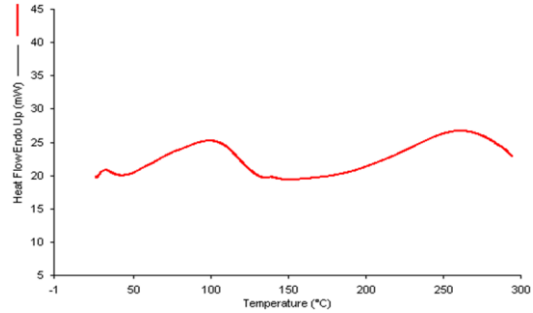
تصویر شماره ۶: طیف FT-IR موسیلاژ خالص



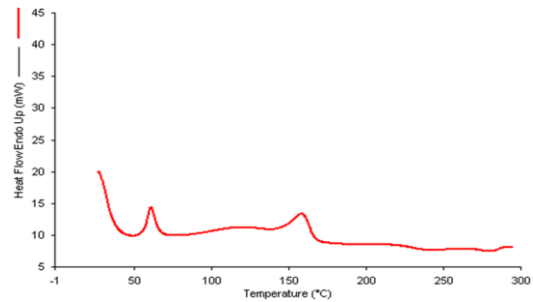
تصویر شماره ۷: طیف FT-IR کربویل خالص



تصویر شماره ۸: طیف FT-IR فرمولاسیون شماره ۴



تصویر شماره ۳: ترموگرام DSC کربویل خالص



تصویر شماره ۴: ترموگرام DSC فرمولاسیون شماره ۴

بررسی طیف‌های FT-IR دارو، موسیلاژ، HPMC k4M و فرمولاسیون‌های حاوی مخلوط دارو، HPMC k4M و موسیلاژ، نتایج مربوط به تفسیر ترموگرام‌های DSC را ثابت می‌کند. در طیف FT-IR موسیلاژ خالص یک پیک پهن در عدد موج 3430 cm^{-4} دیده می‌شود که مربوط به کششی (stretching) OH می‌باشد، عدد موج 2923 cm^{-1} مربوط به C-H کششی است، عدد موج 1736 cm^{-4} مربوط به گروه C=O کششی است و عدد موج $1300-1000\text{ cm}^{-4}$ مربوط به گروه C-O کششی می‌باشد که این گروه‌های عاملی مربوط به ویژگی پلی‌ساکاریدها می‌باشند. طیف FT-IR پروپرانولول هیدروکلراید دارای یک پیک قوی در عدد موج 2964 cm^{-4} است که مربوط به آمین نوع دوم کششی؛ یک پیک 3280 cm^{-4} مربوط به گروه هیدروکسی (الکل نوع دوم)؛ عدد موج 1267 cm^{-1} مربوط به باند کششی گروه آریل آلکیل اتر می‌باشد و پیک 797 cm^{-4} مربوط به نفتالن آلفا- جایگزین شده، کششی می‌باشد. بررسی طیف FT-IR HPMC k4M خالص، دارای یک پیک در عدد موج 3280 cm^{-4} مربوط به OH کششی

بحث

راه‌های مختلف دارورسانی از قبیل خوراکی، تزریقی، استنشاقی و پوستی برای آزادسازی دارو به جریان خون سیستمیک مورد استفاده قرار می‌گیرد که در بین راه‌های تجویز دارو، دارورسانی خوراکی کاربرد بیش‌تری پیدا کرده است که در این بین دارورسانی از طریق مخاط یکی از روش‌های بسیار موثر در بهبود فراهمی زیستی داروها می‌باشد. جذب عوامل درمانی از حفره دهان به دلیل وجود عروق خونی فراوان در حفره دهان، سبب ورود مستقیم این عوامل درمانی به گردش خون سیستمیک می‌شود. در سال‌های اخیر برای دارورسانی داخل‌گونه‌ای اشکال مختلف مخاط چسب شامل قرص‌ها، فیلم‌ها، پچ‌ها، پمادها و ژل‌ها توسعه یافته‌اند. در بررسی میزان سختی و فرسایش فرمولاسیون‌ها، مشاهدات ناشی از این پژوهش مطابق با پژوهش‌های پیشین بوده و با افزایش میزان پلیمر HPMC، میزان سختی و فرسایش به ترتیب به‌طور موثری افزایش و کاهش داشته است. در مطالعات پیشین بر روی موسیلاژ بارهنگ نیز مشاهده شده است با افزایش میزان موسیلاژ در قرص‌های حاوی موسیلاژ به تنهایی، سختی افزایش و فرسایش کاهش می‌یابد (۲۶).

در مطالعه‌ای، Doijad و همکاران گزارش کردند تغییر در ضخامت قرص‌ها به خاطر تفاوت در دانسیته پلیمرهای به کار رفته در آن‌هاست و یکنواختی محتوای ماده موثره نیز به خاطر تغییر در غلظت پلیمرها و پلاستی‌سایزهای استفاده شده در فرمولاسیون‌های مختلف، متفاوت است (۲۷).

بررسی فرمولاسیون‌ها نشان داد که با افزایش موسیلاژ به‌طور موثری رهش دارو نیز افزایش یافت. این امر می‌تواند ناشی از تأثیر کم‌تر موسیلاژ بارهنگ بر آزادسازی دارو باشد. بررسی کینتیک رهش داروها از روند متقارنی پیروی نمی‌کند و بررسی فرمولاسیون‌ها نشان می‌دهد اکثر فرمولاسیون‌ها از مدل پیاس تبعیت می‌کنند. در مطالعه‌ای، Fell و Odeku مشاهده کردند با

افزایش درصد صمغ Khaya در ماتریکس‌های حاوی موسیلاژ، کاهش چشمگیری در سرعت آزادسازی پاراستامول مشاهده می‌شود (۲۸). در مطالعه‌ای دیگر توسط Sabale و همکاران که روی موسیلاژ کاندولا به عنوان ماده مخاط چسب صورت گرفت، مشخص شد با افزایش درصد موسیلاژ در ماتریکس‌های حاوی موسیلاژ، سرعت آزادسازی کاهش می‌یابد (۲۹).

در مطالعه‌ای دیگر توسط Perez-Marcos و همکاران بر روی آزادسازی پروپرانولول هیدروکلراید از ماتریکس‌های حاوی کربوپیل ۹۷۴، با افزایش میزان کربوپیل، آزادسازی دارو از ماتریکس کاهش یافت و بررسی کینتیک رهش فرمولاسیون‌ها نشان داد که از مدل درجه صفر پیروی می‌کند (۳۰). در مطالعه‌ای دیگر بر روی فرمولاسیون‌های حاوی موسیلاژ *Plantago major* مشاهده شد با افزایش نسبت موسیلاژ، میزان رهش دارو کاهش می‌یابد و رهش دارو از فرمولاسیون‌های حاوی HPMC K4M به نسبت فرمولاسیون‌های حاوی موسیلاژ، کندتر صورت گرفت. در مطالعه‌ای دیگر بر روی موسیلاژ حاصل از برگ‌های گیاه *Okra* و *Hibiscus* نشان داده شد که موسیلاژ حاصل را می‌توان به عنوان ماده زیست چسب طبیعی برای فرآورده‌های آهسته رهش استفاده کرد (۳۱).

در مطالعه‌ای که بر روی استفاده از HPMC و Mannitol به عنوان مواد مخاط چسب در قرص‌های داخل‌گونه‌ای بوسپیرون صورت گرفت، مشاهده شد با افزایش درصد HPMC در ماتریکس‌ها، آزادسازی کاهش می‌یابد و این امر را می‌توان این‌گونه توجیه کردند که با افزایش درصد پلیمر، ویسکوزیته ی لایه ژل مانند اطراف قرص در محیط انحلال افزایش می‌یابد و سرعت انتشار ماده دارویی از خلال این لایه کاهش می‌یابد و با افزایش درصد مانیتول به خاطر سهولت در تشکیل منافذ و کانال‌ها، سرعت انحلال و آزادسازی ماده‌ی دارویی افزایش می‌یابد (۳۲).

در مطالعه‌ای دیگر بر روی قرص‌های مخاط چسب

قدرت مخاط چسبی فرمولاسیون های حاوی HPMC k4M به تنهایی بیش تر از سایر فرمولاسیون ها است و قدرت مخاط چسبی فرمولاسیون های حاوی موسیلاژ به تنهایی کم تر از بقیه فرمولاسیون هاست و فرمولاسیون های حاوی موسیلاژ و HPMC k4M حد واسط این دو است. همخوانی بین روند زیست چسبی و تورم به چشم می خورد به این صورت که با کاهش میزان تورم، قدرت زیست چسبی نیز کاهش می یابد که توجیه کننده روند مذکور است. در مطالعه ای که بر روی قدرت مخاط چسبی کربوپل، موسیلاژ بارهنگ، HPMC و کتیرا صورت گرفت، بیش ترین میزان مخاط چسبی با کربوپل و کم ترین میزان با کتیرا مشاهده شد این امر را می توان با ویسکوزیته پلیمرها مرتبط دانست که هر چقدر ویسکوزیته پلیمر بیشتر باشد، قدرت مخاط چسبی آن نیز بیشتر خواهد بود. هم چنین افزایش در میزان پلیمرها باعث افزایش مخاط چسبی می شود (۲۳). در پژوهشی دیگر روی قدرت مخاط چسبی قرص های زیست چسب داخل گونه ای ستیل پیریدینیوم کلراید، فرمولاسیون های حاوی کربوپل 940NF و HPMC، قدرت مخاط چسبی بالایی نشان دادند (۳۶). در مطالعه ای دیگر روی استفاده از HPMC K4M، Carbopol 974P و HPMC K15M در قرص های زیست چسب کلاریترومایسین مشخص شد که پلیمرهایی که وزن مولکولی و ویسکوزیته بالایی دارند، مخاط چسبی بیش تری از خود نشان می دهند و HPMC و کربوپل به علت وجود گروه های هیدروکسیل و کربوکسیل، مخاط چسبی خوبی از خود نشان می دهند (۳۴). در مطالعه ای دیگر روی تاثیر پرکننده بر روی قرص های زیست چسب پروپرانولول هیدروکلراید نتایج نشان داد که قدرت مخاط چسبی با افزایش میزان پلی کربوفیل افزایش می یابد و مشخص شد که ایجاد لایه نازک و مستحکم ژل مانند در محل اتصال، برای چسبیدن ضروری به نظر می رسد و ویسکوزیته این لایه با افزایش در میزان پلی کربوفیل افزایش می یابد و در نتیجه آن مخاط چسبی افزایش می یابد (۳۷).

گرانیسترون هیدروکلراید، فرمولاسیون های حاوی کربوپل آزادسازی سریع تری در مقایسه با فرمولاسیون های دارای همان مقدار از HPMC و Xantan نشان دادند و این امر با درصد تورم بالا در حضور کربوپل مرتبط دانستند (۳۳).

بررسی روند فرسایش، افزایش تدریجی را نشان می دهد که این روند با افزایش آزادسازی دارو هم خوانی دارد. مقایسه فرمولاسیون های F9 و F12 که اولی حاوی دارو و موسیلاژ و دومی حاوی HPMC k4M به تنهایی است، نشان می دهد درصد فرسایش در فرمولاسیون F9 بیش تر از F12 است. این امر را می توان این گونه توجیه کرد که با وجود داروی محلول و حل شدن آن در محیط انحلال، میزان فرسایش افزایش می یابد. مقایسه فرمولاسیون های F12 و F15 که اولی حاوی HPMC k4M و دارو و دومی حاوی HPMC k4M به تنهایی می باشد نیز نشان می دهد درصد فرسایش در نمونه حاوی دارو بیش تر از نمونه ای فاقد دارو است که این امر را می توان به شکل مشابهی به حلالیت بالای داروی پروپرانولول نسبت داد که سبب افزایش درصد فرسایش با نفوذ بیش تر محیط انحلال به داخل قرص می شود.

در مطالعه ای که روی موسیلاژ *Mimosa pudica* به عنوان اکسپان کنترل کننده ی رهش دارو در ماتریکس قرص های دیکلوفناک صورت گرفت، مطالعات فرسایش و تورم نشان داد با افزایش درصد موسیلاژ در قرص ها، افزایش در درصد تورم و کاهش در درصد فرسایش، مشاهده شد (۳۴). در مطالعه ای دیگر بر روی بررسی تاثیر موسیلاژ تخم ریحان و HPMC بر سرعت و کینتیک رهش پروپرانولول، با افزایش درصد موسیلاژ و هم چنین HPMC، درصد تورم و فرسایش افزایش یافت (۳۵).

در مطالعه ای دیگر مشاهده شد با افزایش پلیمر HPMC و Mannitol در ماتریکس های حاوی بوسپیرون، به علت افزایش کانال ها و منافذ در ماتریکس و نفوذ محیط انحلال به داخل آن، درصد تورم افزایش یافت (۳۲).

در فرآورده ی F₄ نشان می دهد که عدد موج پیک‌های شاخص دارو در این فرآورده‌ها بدون تغییر باقی مانده است که این امر حاکی از عدم برهم کنش شیمیایی بین اجزا موجود در فرآورده‌ها می‌باشد.

سپاسگزاری

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

در پژوهشی دیگر با افزایش میزان پلیمر HPMC در ماتریکس‌های مخاط چسب بوسپیرون، با افزایش درصد پلیمر به علت افزایش زنجیره‌های نفوذکننده به داخل گلیکوپروتئین‌های موکوس و افزایش برهمکنش‌ها، قدرت مخاط چسبی افزایش می‌یابد (۳۲). بررسی ترموگرام‌های DSC قرص حاوی پلیمر و موسیلاژ، حضور پیک‌های شاخص دارو و موسیلاژ را نشان می‌دهد که این امر حکایت از عدم تغییر تبلور دارو دارد و برهم کنش بین دارو و موسیلاژ و پلیمر موجود است (۲۷). بررسی طیف FT-IR مخلوط دارو، موسیلاژ و

References

1. Akbari J, Nokhodchi A, Farid J, Adrangui M, Siah-shadbad MR, Saeedi M. Development and evaluation of buccoadhesive propranolol hydrochloride tablet formulations: effect of fillers. *Farmaco*. 2004; 59(2): 155-161.
2. Akbari J, Saeedi M, Enayatifard R, Sagheb-Doust. Development and evaluation of mucoadhesive chlorhexidine tablet formulations. *Trop J Pharm Res* 2010, 9(4): 321-327.
3. Ozumba JC, Bangudu AB. Tableting properties of Detarium microcorpom seed mucilage, *Afr J Pharm Pharmaceu Sci* 1992; 22(2): 110-126.
4. Odeku OA, Itiola OA. Evaluation of Khaya Gum as a binder in a paracetamol tablet formulation. *Pharm Phamacol Commun* 1998; 4: 183-188.
5. Kakrani HA, Jain NK. A Study on the binding properties of guggul gum. *Ind J Hosp Pharm* 1981; 18: 100-102.
6. Saeedi M, Morteza-Semnani K, Ansoroudi F, Fallah S, Amin Gh, Evaluation of binding properties of Plantago major seed mucilage. *Acta Pharm* 2010; 60: 339-348.
7. Satio S. Binding of surfactant by polymers. *J Colloid Sci*. 1960, 15(3): 283-286.
8. Bhardwaj TR, Kanwar M, Lal R, Gupta A. Natural gums and modified natural gums as sustained release carriers. *Drug Dev Ind Pharm* 2000; 26(10): 1025-1038.
9. Vendruscolo CW, Andreazza IF, Ganter JL, Ferrero C, Bresolin TM. Xanthan and galactomannan (from M. scabrella) matrix tablets for oral controlled delivery of Theophylline. *Int J Pharm* 2005; 296(1-2): 1-11.
10. Samuelsen AB, Paulsen SB, Wold KJ, Otsuka H, Yamada H, Espevik T. Isolation and partial characterization of biologically active polysaccharides from Plantago major L. *Phytother Res* 1995; 9(3): 211-218.
11. Siah-Shadbad MR, Asare-Addo K, Azizian K, Hasanzadeh D, Nokhodchi A. Release behavior of Propranolol HCl from hydrophilic matrix tablets containing psyllium powder in combination with hydrophilic polymers. *AAPS Pharm Sci Tech* 2011; 12(4): 1176-1182.
12. Samuelsen AB, Lunda I, Djahromia J, Paulsen B, Wold J, Knutsen S. Structural features and anti-complementary activity of some heteroxylan polysaccharide fraction

- from the seeds of *Plantago major*. *Carbohydr Polym* 1999; 38(2): 133-143.
13. Ibrahim MA, Dawes VH, Bangudu AB. The contribution of erosion, swelling, and porosity of theophylline release kinetics from *Cissus populnea* polymer matrix. *Drug Dev Ind Pharm* 2000; 26(5): 571-575.
 14. Sumati S, Ray AR. Release behaviour of drugs from Tamarind seed Polysaccharide tablets. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2002; 5(1): 12-18.
 15. Munday DL, Cox PJ. Compressed xanthan and karaya gum matrices: hydration, erosion and drug release mechanism. *Int J Pharm* 2000; 203(1-2): 179-192.
 16. Srinivas K, Prakash K, Kiran HR, Prasad PM, Rao MEB. Study of *Ocimum basilicum* and *Plantago ovata* as disintegrants in the formulation of dispersible tablets, *Indian J Pharm Sci* 2003; 65(2): 180-183.
 17. Patel MM, Chauhan GM, Patel LD. Mucilage of *Lepidium sativum* Linn. (*Asario*) and *Ocimum canum* Sims (*Bouchi*) as emulgent. *Indian J Hosp Pharmacy* 1987; 24: 200-202.
 18. Khanna M, Nandi RC, Singh S, Jain GK, Sarin J PS. Standardisation of Pune Isapgol mucilage for pharmaceutical use. *Ind J Pharm Sci* 1988; 50(4): 238-240.
 19. Saeedi M, Morteza-Semnani K, Sagheb-Doust M. Evaluation of *Plantago major* L. seed mucilage as rate controlling matrix for sustained release of propranolol hydrochloride. *Acta Pharm* 2013; 63(1): 99-114.
 20. Sharma PK, Koul AK. Mucilage in seeds of *Plantago ovata* and its wild allies. *J Ethnopharmacol* 1986; 17(3): 289-295.
 21. Sriamornsak P, Thirawong N, Korkerd K. Swelling, erosion and release behavior of alginate-based matrix tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2007, 66(3): 435-450.
 22. Pavia D, Lampman G, Kriz G. Introduction to Spectroscopy. 5th ed. Boston: Cengage Learning; 2014.
 23. 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. *II Farmaco* 2004; 59(2): 155-1161.
 24. Roy S, Pal K, Anis A, Pramanik K, Prabhakar B. Polymers in mucoadhesive drug-delivery systems: a brief note. *Des Monomers Polym* 2009; 12(6): 483-495.
 25. Chandira M, Sachin DB, Jayakar B. Formulation and evaluation of mucoadhesive oral tablet of Clarithromycin. *Pharm Res* 2009; 2: 30-42.
 26. Akbari J, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Fallah-Vahdati G, Lesan N. The Effect of *Plantago major* Mucilage on the Release Profile and Bioadhesive Properties of Propranolol HCl Buccoadhesive Tablets in Comparison with Current Polymers. *Pharm Sci* 2014; 20(1): 29-37.
 27. Doijad RC, Manvi FV, MalleswaraRao VSN, Patel PS. Buccoadhesive drug delivery system of isosorbide dinitrate: Formulation and evaluation. *Ind J Pharm Sci* 2006; 68(6): 744-748.
 28. Odeku OA, Fell JT. Effect of the method of preparation on the compression, mechanical, and release properties of khaya gum matrices. *Pharm Dev Technol* 2006; 11(4): 435-441.
 29. Sabale V, Patel V, Paranjape A. Evaluation of *Calendula* mucilage as a mucoadhesive and controlled release component in buccal tablets. *Res Pharm Sci* 2014; 9(1): 39-48.
 30. Perez-Marcos B, Ford JL, Armstrong DJ, Elliott PN, Rostron C, Hogan JE. Release of propranolol hydrochloride from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose K4M

- and Carbopol 974. Int J Pharm 1994; 111(3): 251-259.
31. Singh K, Kumar A, Langyan N, Ahuja M. Evaluation of *Mimosa pudica* seed mucilage as sustained-release excipient. AAPS Pharm Sci Tech 2009; 10(4): 1121-1127.
32. Japital A, Pandey MM, Charde SY, Raut PP, Prasanth KV, Prasad RG. Effects of HPMC and mannitol on drug release and bioadhesion behavior of buccal discs of buspirone hydrochloride: In-vitro and in-vivo pharmacokinetic studies. Saudi Pharm J 2015; 23(3): 315-326.
33. Ahmed S, El-Setouhy DA, Badawi AA, El-Nabarawi MA. Provesicular granisetron hydrochloride buccal formulations: Invitro evaluation and preliminary investigation of in vivo performance. Eur J Pharm Sci 2014; 60: 10-23.
34. Alladi K, Suram R Bela, M, Kiran S, Ramaesh V, Narendra Y. Formulation and characterization of clarithromycin controlled release bioadhesive tablets. J Chem Pharm Res 2011; 3(2): 648-690.
35. Saeedi M, Morteza-Semnani K, akbari J, Bazargani MH, Amin G. Evaluation of *Ocimum basilicum* L. seed mucilage as rate controlling matrix for sustained release of propranolol HCl. Pharm Biomed Res 2015; 1(1): 18-25.
36. Akbari J, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Kelidari M, Lashkari M. Formulation and characterization of cetylpyridinium chloride bioadhesive tablets. Adv Pharm Bull 2014; 4(4): 385-390.
37. Bartolomi M, Bertocchi P, Ramucino M, Santucci N, Valvo L. Physicochemical characterization of the modifications I and II of (R,S) propranolol hydrochloride: solubility and dissolution studies. J Pharm Biomed Anal 1991; 21(2): 299-309.