

## Preparation and pharmaceutical evaluation of Mucoadhesive Buccal film extracts of petroselinum for pharyngitis symptoms

Mohsen Alvani<sup>1</sup>, Rahim Bahri Najafi<sup>2</sup>, Mahboobeh Mahmood<sup>3</sup>, Seyed Saeed Naji Esfahani<sup>1</sup>, Nilofar Fazel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Student of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Faculty of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>3</sup> Student of Dentistry, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

### Abstract

**Background:** Recently, the mucosa has attracted attention due to its large arteries and high permeability for drug delivery. Due to the anti-inflammatory effect of parsley and easy access to this plant in Iran and the fact that the adhesive mucosa film is a new method with high performance and efficiency of drug transfer, this study was done to evaluate the effect of this plant on the pharyngitis by preparing an oral adhesive mucus film from parsley plant extract and then evaluating its pharmacological properties.

**Materials and methods:** Fast release films of parsley were made using hydroxypropyl methyl cellulose propyl alcohol polymers and the use of glycerin as plasticizer and casting method. Finally, the films are analyzed in terms of thickness, uniformity, amount of drug released and disintegration time with SPSS20 software.

**Results:** No bubbles, cracks, creases or wrinkles were seen in any of the films made of HPMC and PVA polymers. The difference in thickness measured in all films was less than 5%, and the thickness of the films was the same. Therefore, the drug introduced into the formulations has been spread evenly everywhere. No trace of the film remained in the mouth and the patients had good compliance.

**Conclusion:** Due to the rapid dissolution of the film, rapid release of the drug, ease of use and the appropriate effects of parsley in preventing inflammation, this formulation can be used for the elderly, children and those who have difficulty swallowing. Another advantage of this method is that it can reduce the metabolism of the drug in the first hepatic passage. As a result, this formulation is a good option for treating symptoms of pharyngitis.

**Keywords:** *Petroselinum, Flavonoids, Apigenin, Buccal Drug Administration, Pharyngitis.*

**Cited as:** Alvani M, Bahri Najafi R, Mahmood M, Naji Esfahani SS, Fazeli N. Preparation and pharmaceutical evaluation of mucoadhesive buccal film extracts of Petroselinum for pharyngitis symptoms. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2022; 32(3): 256-263.

**Correspondence to:** Rahim Bahri Najafi

**Tel:** +98 9131104246

**E-mail:** bahriv@Pharm.mui.ac

**ORCID ID:** 0000-0002-7309-7363

**Received:** 8 Nov 2021; **Accepted:** 7 Mar 2022

تهیه فیلم مخاط چسب سریع رهش عصاره گیاه جعفری به منظور درمان التهاب  
گلو و بررسی خصوصیات داروشناسی آنمحسن الوانی<sup>۱</sup>، رحیم بحری نجفی<sup>۲</sup>، محبوبه محمود<sup>۳</sup>، سید سعید ناجی<sup>۱</sup>، نیلوفر فاضل<sup>۱</sup><sup>۱</sup> دانشجوی داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران<sup>۲</sup> دانشیار، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران<sup>۳</sup> دانشجوی دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

## چکیده

**سابقه و هدف:** اخیراً مخاط به دلیل داشتن عروق فراوان و قابلیت نفوذپذیری زیاد برای انتقال دارو مورد توجه است. با توجه به اثر ضد التهابی گیاه جعفری و دسترسی آسان به این گیاه در ایران و اینکه فیلم مخاط چسب روشی جدید با عملکرد و بازدهی بالا در انتقال دارو محسوب می‌شود، این پژوهش در نظر دارد تا با تهیه فیلم مخاط چسب دهانی از عصاره گیاه جعفری و سپس ارزیابی داروشناسی آن میزان تاثیر این گیاه را بر بهبود التهاب گلو بسنجد.

**روش بررسی:** ساخت فیلم‌های سریع رهش جعفری با استفاده از پلیمرهای هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و پلی‌وینیل الکل و بهره‌مندی از گلیسرین به عنوان پلاستی ساینز و روش casting method انجام شد. در نهایت فیلم‌ها از نظر ضخامت، یکنواختی، مقدار داروی آزاد شده و زمان ازمهم پاشیدن با نرم افزار SPSS20 تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** در هیچ کدام فیلم‌های ساخته شده از پلیمرهای HPMC و PVA حباب، ترک، شکاف و چروک شدگی دیده نشد و با توجه به اینکه اختلاف ضخامت اندازه گیری شده در همه فیلم‌ها از ۵ درصد کمتر بود، می‌توان گفت ضخامت فیلم‌ها یکسان است؛ لذا داروی وارد شده به فرمولاسیون‌ها در همه جای آن یکنواخت پخش شده است. هیچ مقدار از فیلم در دهان باقی نماند و بیمار پذیرش بهتری از خود نشان داد.

**نتیجه‌گیری:** باتوجه به سریع حل شونده‌گی فیلم ساخته شده و اثرات مناسب جعفری در جلوگیری از التهاب و همچنین آزادسازی سریع دارو و راحتی استفاده از آن، می‌توان فیلم مخاط چسب سریع حل شونده جعفری را جهت افراد سالخورده، اطفال و کسانی که مشکل بلع دارو دارند، پیشنهاد کرد. مزیت دیگر این روش این است که می‌توان از متابولیسم دارو، ناشی از عبور اول کبدی جلوگیری کرد. در نتیجه این فرمولاسیون می‌تواند گزینه مناسبی جهت درمان التهاب گلو باشد.

**واژگان کلیدی:** جعفری، فلاونوئید، آپیزنین، تجویز دهانی دارو، فارنژیت.

## مقدمه

اخیراً مخاط به دلیل قابلیت تمرکز دارو در نقطه‌ای به خصوص از طریق نگهداری دارو در تماس با محل جذب، به عنوان راهی جدید برای انتقال دارو، مورد توجه قرار گرفته است. نحوه

عملکرد این سیستم بر مبنای اتصال فیلم به ناحیه جذب است. محل جذب می‌تواند شامل بافت پوششی یا مخاط باشد. در صورتی که محل جذب مخاط باشد، به آن مخاط چسب می‌گویند (۳). مخاط به دلیل داشتن عروق فراوان و قابلیت نفوذ پذیری زیاد برای انتقال دارو مورد توجه است (۱، ۳). انتقال دارو از طریق مخاط مزایایی دارد، مانند تمرکز غلظت‌های بالایی از دارو در ناحیه‌ای خاص از بدن که منجر به افزایش میزان جذب دارو خواهد شد (۳، ۴). هم چنین

آدرس نویسنده مسئول: اصفهان، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، رحیم بحری

نجفی (email: bahriv@Pharm.mui.ac)

ORCID ID: 0000-0002-7309-7363

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۸/۱۷

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۱۲/۱۶

می توان سرعت آزادسازی و جذب دارو را از طریق افزایش غلظت دارو در ناحیه ای خاص و محدود در زیر غشای بافت هدف به صورت کنترل شده پیش بینی کرد. مزیت دیگر این روش این است که می توان از متابولیسم دارو، ناشی از عبور اول کبدی جلوگیری کرد (۳). پلیمرهای مخاط چسب را می توان به اشکال مختلفی درآورد که می توان به قرص (۵)، ژل (۶)، پماد (۷) و فیلم (۸) اشاره کرد. این پلیمرها باید غیرسمی و غیرمتحرک، مقرون به صرفه و دارای قابلیت اتصال سریع به مخاط و آزادسازی راحت باشند (۹). مزیت فیلم نسبت به پماد و ژل این است که دارو برای مدت بیشتری روی محل مورد نظر آزاد شده و به صورت موضعی روی بافت مورد نظر اثر خواهد گذاشت. هم چنین از مزیت های فیلم نسبت به قرص های مخاط چسب می توان به قابلیت انعطاف پذیری بیشتر برای بیمار اشاره کرد (۳). جعفری (Petroselinum) گیاهی دو ساله از تیره چتریان (Umbelliferae) است که در صنایع دارویی، غذایی، عطر سازی و آرایشی استفاده می گردد (۱۰). ترکیبات برگ گیاه جعفری، افزایش دهنده ظرفیت احیاء در پلاسما و کاهنده استرس اکسیداتیو هستند و هم چنین خواص ضد میکروبی و آنتی اکسیدانی آن شناخته شده است (۱۱). در طب سنتی نیز به اثرات هضم کننده غذا، ضدنفخ، ضدتهوع، ضد ورم و ضد درد این گیاه اشاره شده است (۱۲-۱۴). خاصیت درمانی جعفری مربوط به ترکیبات فلاونوئیدی، آپی نین، لوتئولین (Luteolin)، گلیکوزیدها (Glycosides)، آپی ژنین (Apigenin)، کاروتنوئید ها، اسید آسکوربیک، توکوفرول (Tocopherol)، ترکیبات فرار (آپیول، میریستیسین)، کومارینها، برگاپتن (Bergapten)، ایمپراتورین (Imperatorin)، فتالیدها (Phthalides)، فرانوکومارینها (Franococoumarins) و سسکوئی ترپن ها (Sesquiterpens) است (۱۵-۱۷). خاصیت ضد التهابی و آنتی اکسیدانی جعفری را در ارتباط با ترکیبات فلاونوئیدی آن دانسته اند (۱۸). التهاب یک مسیر پاسخ فیزیولوژیکی از بافت های زنده در برابر آسیب هایی است که منجر به تجمع پلاسما و سلول های خونی در محلی خاص از بدن می شوند. هر چند التهاب یک مسیر دفاعی است، ولی واکنش های پیچیده و میانجی گریهای درگیر در واکنش التهابی می توانند منجر به حفظ یا تشدید بسیاری از بیماری ها شوند (۱۹). غربالگری فیتوشیمیایی جعفری حضور چندین کلاس از فلاونوئیدها را نشان داده است. فلاونول ها و فلاون ها، که به فرم گلیکوزیدی در طبیعت وجود دارند، فلاونوئیدهای عمده

موجود در جعفری و دیگر سبزیجات (Apiaceous) هستند. کامفرول و کوئرستین، که متعلق به گروه فلاونول ها هستند، دارای طیف گسترده ای از اثرات بیوشیمیایی و دارویی بوده و به عنوان عوامل (Chemopreventive) یا مکمل های غذایی توصیه شده است. در مورد مکانیسم غالب اقدامات بیولوژیکی این ترکیبات تصور می شود که عملکرد آنها ناشی از فعالیت آنتی اکسیدانی، مهار آنزیم و ظرفیت رادیکال های آزاد باشد (۲۰). برای ساختن فیلم های سریع رهش از پلیمرهایی همچون سدیم کربوکسی متیل سلولز (NACMC)، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC)، پلی وینیل الکل (PVA) استفاده می شود که دارای ویژگی هایی، مانند زیست تخریب پذیر، غیرسمی و غیرمحرک، مقرون به صرفه، رهاسازی سریع دارو از فیلم و عمر قفسه ای مناسب، هستند (۹، ۲۱). روش های متفاوتی برای ساخت فیلم ها وجود دارد که می توان به Solvent casting، Semisolid casting، Hot melt Extrusion، Rolling spray و Solid dispersion extrusion اشاره کرد (۲۲). با توجه به اثر ضد التهابی گیاه جعفری و از سوی دیگر دسترسی آسان به این گیاه در ایران و با توجه به اینکه فیلم مخاط چسب روشی جدید با عملکرد و بازدهی بالا در انتقال دارو محسوب می شود، این پژوهش در نظر دارد تا با تهیه فیلم مخاط چسب از عصاره گیاه جعفری و سپس ارزیابی داروشناسی آن میزان تاثیر این گیاه را بر بهبود التهاب گلو بسنجد.

## مواد و روشها

مواد مورد استفاده، عصاره آبی برگ گیاه جعفری، پودر HPMC (Hydroxypropyl methylcellulose)، پلی وینیل الکل (polyvinyl alcohol)، گلیسرین (شرکت Merck آلمان)، آب دیونایز بودند. لازم به ذکر است که گیاه جعفری توسط هرباریوم تایید شده در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با شماره ۱۷۰۱ تطابق یافته است.

دستگاه ها شامل ترازوی Sartorius portable مدل GC 803S (آلمان)، اسپکتروفتومتری uv/vis دوپرتویی Shimadzu مدل CE 1240 (ژاپن)، Ph سنج Ph Meter 632 Metrohm شرکت Metrohm Herisau (سوئیس)، اتوکلاو EHRET GmbH Emmendingen-kollmarsreute میکرومتر دیجیتالی 0-25 mm Calper digital micrometer مدل GB/T14899-94 (چین)، استیرر مدل IKA RH basic 2 (برزیل) و Santam STM Series machine control (ایران) بودند. طرح با کد اخلاق IR.MUI.REC.1395.1.075 به تصویب رسید.

## تهیه عصاره آبی گیاه جعفری

پانصد گرم از پودر برگ جعفری را برای تهیه عصاره آبی را به مدت ۲۴ ساعت در آب دیونایز خیسانده و با استفاده از پرکولاتور عصاره گیری کرده و سپس توسط کیف بوخنر تصفیه شد. در انتها عصاره توسط دستگاه فریزدرای به پودر تبدیل شد. لازم به ذکر است، در این تحقیق بازده عصاره گیری ۲۵ درصد به دست آمد که با توجه به مطالعات دیگر افراد در این باره میزان مطلوبی است. برای تهیه فیلم مخاط چسب جعفری به روش Solvent casting، از عصاره‌های آبی جعفری به عنوان ماده موثره، به همراه پلیمر مخاط چسب HPMC، در نسبت‌های مختلف و گلیسرین به عنوان پلاستی سائزر استفاده شد. مقدار مورد نظر از پلیمرها در نصف حجم حلال حاوی پلاستی سائزر افزوده شد و با همزن مغناطیسی هم زده و مخلوط شدند. عصاره آبی جعفری به صورت جداگانه در باقی مانده حلال حل شده و پس از آنکه کامل حل شدند به مخلوط پلیمری اضافه شدند و با همزن مغناطیسی کامل مخلوط شدند. برای جلوگیری از تشکیل حباب محلول چندین ساعت در دمای اتاق نگه داری شدند و به پلیت‌های شیشه‌ای که از قبل آماده شده بودند اضافه شد. برای اینکه فرمولاسیون ما به سریع رهش تبدیل شود، پلیت‌ها را در اتوکلاو با دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۸ ساعت قرار دادیم (جدول ۱).

جدول ۱. فرمولاسیون‌های تهیه شده از پلیمر HPMC و PVA

| کد فرمولاسیون | HPMC (میلی گرم) | گلیسرین (میلی گرم) | PVA (میلی گرم) | پودر عصاره آبی جعفری (میلی گرم) |
|---------------|-----------------|--------------------|----------------|---------------------------------|
| F1            | ۵۰۰             | ۰/۵                | -              | ۵۰                              |
| F2            | ۶۰۰             | ۰/۵                | -              | ۵۰                              |
| F3            | ۵۰۰             | ۰/۵                | -              | ۵۰                              |
| F4            | ۶۰۰             | ۰/۵                | -              | ۵۰                              |
| F5            | ۵۰۰             | ۰/۵                | -              | ۵۰                              |
| F6            | -               | ۰/۵                | ۶۰۰            | ۵۰                              |
| F7            | -               | ۰/۵                | ۵۰۰            | ۵۰                              |
| F8            | -               | ۰/۵                | ۶۰۰            | ۵۰                              |
| F9            | -               | ۰/۵                | ۵۰۰            | ۵۰                              |
| F10           | -               | ۰/۵                | ۶۰۰            | ۵۰                              |

تعیین زمان از هم پاشیدگی در محیط *in vitro*

فیلم‌ها در مقدار ۲۵ میلی لیتر بافر فسفات با  $\text{pH} = 6.7$  و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در یک پلیت که روی استیر در حال چرخش با سرعت ۵۰ دور بر دقیقه قرار گرفتند. زمان از هم پاشیده شدن

کامل فیلم و انحلال آن مشخص شدند. این تست برای هر فرمولاسیون سه مرتبه تکرار شد و از نتایج میانگین گرفته شد. **تعیین ضخامت و تورم پذیری فیلم‌های عصاره گیاه جعفری**

ضخامت فیلم‌ها با استفاده از میکرومتر دیجیتالی در ۵ نقطه متفاوت اندازه گیری شد و میانگین آنها گزارش شد. تورم پذیری فیلم‌ها با قرار دادن آنها روی سطح پلیت اگر ۲ درصد و انکوبه کردن در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به دست آمد؛ به صورتی که در زمان‌های مشخص فیلم‌های متورم شده از آون خارج و توزین مجدد شدند. اندکس تورم پذیری با فرمول زیر به دست می‌آید (۲۳):

$$\text{درصد تورم پذیری فیلم} = \frac{[Wt - W_0] / W_0}{100} \times 100$$

در این فرمول در زمان  $t$  و  $W_t$  وزن اولیه فیلم‌ها در زمان صفر است. این تست برای هر فرمولاسیون سه مرتبه تکرار شد و از نتایج میانگین گرفته شد.

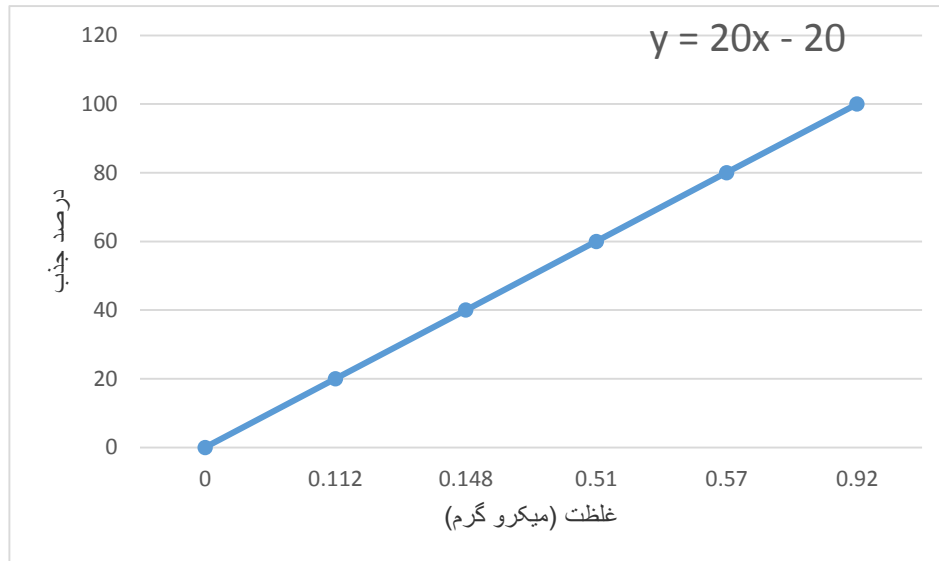
اندازه گیری آزاد سازی دارو در محیط *in vitro*

فلاونوئید تام را با استفاده از روش رنگی آلومینیم کلراید اندازه گیری می‌شود. در این روش غلظت‌های ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر لیتر در فلاسک‌های ۱۰ میلی‌لیتری با روش زیر تهیه شدند.

۴ میلی لیتر آب دیونایز و ۰/۳ میلی لیتر  $\text{NANO}_2$  ۵٪ را به فلاسک افزوده و پس از ۵ دقیقه ۰/۳ میلی لیتر  $\text{ALCL}_3$  ۱۰٪ را به مخلوط اضافه کرده و ۶ دقیقه بعد ۲ میلی لیتر  $\text{NaOH}$  یک مولار را به فلاسک می‌افزاییم و حجم ظرف را به ۱۰ میلی لیتر با آب دیونایز می‌رسانیم. به منظور رسم منحنی استاندارد از آپی ژنین استفاده شد و نتایج برحسب میلی گرم آپی ژنین در هر گرم عصاره خالص اندازه گیری شد. سپس همان طور که در بالا ذکر شد، محلول‌هایی از این ترکیب با غلظت‌های ۱۰ تا ۱۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر تهیه و در انتها با استفاده از اسپکتروفوتومتر با طول موج ۵۱۰ نانومتر به بررسی میزان آپی ژنین در ۳ روز پرداختیم و میانگین‌ها اعلام شد (نمودار ۱).

اندازه گیری قدرت چسبندگی فیلم در شرایط *Ex vivo*

در این بخش از دستگاه سنتام استفاده شد. به صورتی که سه عدد از فیلم‌های ساخته شده از عصاره آبی را در بین دو فک دستگاه قرارداده، سپس فک متحرک با سرعت ۱۰ میلی متر بر دقیقه به طرف بالا حرکت کرد تا لحظه‌ای که فیلم پاره شد. این تست برای هر فرمولاسیون سه مرتبه تکرار شد و از نتایج میانگین گرفته شد.



نمودار ۱. منحنی آپی ژنین جهت اندازه گیری ترکیبات فلاونویدی تام عصاره جعفری

جدول ۲. ویژگی های فارماسیوتیکال فرمولاسیون های ساخته شده از عصاره آبی HPMCl و PVA

| کد فرمولاسیون | زمان از هم پاشیدن<br>(ثانیه) | ضخامت<br>(میلی متر) | قدرت مخاط چسبی<br>(نیوتن) | وزن<br>(گرم) | میزان داروی تام در هر فیلم<br>(میلی گرم) |
|---------------|------------------------------|---------------------|---------------------------|--------------|------------------------------------------|
| F1            | ۷۸                           | ۹۸                  | ۰/۴۶۰                     | ۰/۴۹         | ۵±۰/۰۴                                   |
| F2            | ۸۰                           | ۱۰۱                 | ۰/۴۴۸                     | ۰/۵۱         | ۵±۰/۰۴                                   |
| F3            | ۹۰                           | ۱۰۶                 | ۰/۴۹۰                     | ۰/۴۸         | ۵±۰/۰۴                                   |
| F4            | ۱۱۰                          | ۱۰۹                 | ۰/۵۰۰                     | ۰/۵۵         | ۵±۰/۰۴                                   |
| F5            | ۹۶                           | ۱۱۲                 | ۰/۵۲۶                     | ۰/۶۰         | ۵±۰/۰۴                                   |
| F6            | ۸۸                           | ۱۲۰                 | ۰/۴۹۴                     | ۰/۶۸         | ۵±۰/۰۴                                   |
| F7            | ۷۹                           | ۱۶۴                 | ۰/۵۶۰                     | ۰/۵۷         | ۵±۰/۰۴                                   |
| F8            | ۱۲۰                          | ۱۷۰                 | ۰/۵۴۲                     | ۰/۶۹         | ۵±۰/۰۴                                   |
| F9            | ۱۴۰                          | ۱۹۰                 | ۰/۵۹۰                     | ۰/۷۰         | ۵±۰/۰۴                                   |
| F10           | ۱۰۰                          | ۲۰۰                 | ۰/۶۳۷                     | ۰/۵۷         | ۵±۰/۰۴                                   |

### میزان رطوبت فیلم

فیلم های تهیه شده پس از علامت گذاری توزین کرده و در دیسکاتور حاوی کلسیم کلراید به مدت ۴۸ ساعت قرار داده شدند تا وزن آنها ثابت شود. براساس اختلاف وزن فیلم ها قبل و بعد از قرار گرفتن در دیسکاتور درصد رطوبت به دست آمد.

### تعیین pH سطحی فیلم

در این تست، قطعاتی از فیلم با ابعاد ۱×۲ سانتی متر در یک پلیت حاوی ۵ میلی لیتر بافر فسفات با Ph ۶/۴ قرار داده شد و با استفاده از pH سنج دیجیتالی مقدار pH فیلم های متورم شده در زمان های ۲، ۴ و ۶ دقیقه مشخص و میانگین آنها اعلام شد.

### تعیین میزان مطلوبیت فرمولاسیون های نهایی

داده های جمع آوری شده با نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ (version 20, SPSS inc, Chicago) و آزمون های One-way ANOVA

Tukeys post hoc تحلیل شدند و سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد (جدول ۲).

### یافته ها

ابتدا باید این سوال را بیان کرد که چرا گیاه جعفری انتخاب گردید و چرا روش ساخت فیلم دارویی انجام شد؟ در این تحقیق باتوجه به خلوص ۲۵ درصدی عصاره به دست آمده و وجود آپی ژنین و اثرات درمانی ثابت شده آن از یک طرف و همچنین نتایج تست های فیلم های ساخته شده می توان گفت که ساخت این مدل دارو جایگاه خوبی در آینده صنعت دارد. باید ذکر شود که مراحل ساخت زمان بر است، اما با در نظر گرفتن تنوع بالای فلاونوید در گیاه جعفری اهمیت تحقیق و لزوم انجام آن را اثبات می کند.

در مرحله عصاره گیری پس از پودر کردن گیاه و مراحل روش مورد نظر می‌توان گفت درصد بسیار خوبی از میزان عصاره تام به دست آمد و در ساخت فورمولاسیون‌هایی مد نظر نتایج به دست آمده در جدول ۱ ذکر شده است و گویای این مطلب است که عصاره به دست آمده به صورت یکنواخت در فورمولاسیون‌ها پخش شده است. در تست‌های انجام شده پس از چندین بار تکرار مشخص شد نتایج بسیار به یکدیگر شباهت دارند و دلالت بر درستی انجام روش است و درستی این ادعا در نمودار ۱ بدین صورت است که با افزایش میزان غلظت دارو، آزادسازی دارو در محیط با نسبت مسقیم افزایش می‌یابد و نمودار به صورت خطی با شیب مثبت به دست می‌آید. همچنین در تست‌های فارماسیوتیکال فورمولاسیون‌های ساخته شده در چند نوبت جهت صحت انجام کار باید ذکر شود مراحل منطبق بر روش کار است و می‌توان به آن اعتماد داشت، زیرا با افزایش ضخامت فیلم‌های دارویی زمان ازهم پاشیده شدن و همچنین قدرت مخاط چسبی نیز به صورت هم‌زمان افزایش می‌یابد. لازم به ذکر است محدودیت‌هایی نیز در تست‌ها، مانند حلال‌های گران قیمت جهت تست‌های اندازه گیری آزاد سازی دارو در محیط و همچنین میزان دارو در هر فیلم، وجود داشت.

## بحث

اخیرا مخاط به دلیل قابلیت تمرکز دارو در نقطه‌ای به خصوص از طریق نگهداری دارو در تماس با محل جذب، به عنوان راهی جدید برای انتقال دارو، مورد توجه قرار گرفته است. نحوه عملکرد این سیستم بر مبنای اتصال فیلم به ناحیه جذب است. محل جذب می‌تواند شامل بافت پوششی یا مخاط باشد. در صورتی که محل جذب مخاط باشد به آن مخاط چسب می‌گویند (۳). مخاط به دلیل داشتن عروق فراوان و قابلیت نفوذ پذیری زیاد برای انتقال دارو مورد توجه است (۱). انتقال دارو از طریق مخاط مزایایی دارد، مانند تمرکز غلظت‌های بالایی از دارو در ناحیه‌ای خاص از بدن که منجر به افزایش میزان جذب دارو خواهد شد. هم چنین می‌توان سرعت آزاد سازی و جذب دارو را از طریق افزایش غلظت دارو در ناحیه‌ای خاص و محدود در زیر غشای بافت هدف به صورت کنترل شده پیش بینی کرد. مزیت دیگر این روش این است که می‌توان از متابولیسم دارو، ناشی از عبور اول کبدی جلوگیری کرد (۳). پلیمرهای مخاط چسب را می‌توان به اشکال مختلفی

درآورد که می‌توان به قرص (۵)، ژل (۶)، پماد (۷) و فیلم (۸) اشاره کرد. این پلیمرها باید غیرسمی و غیرمتحرک، مقرون به صرفه و دارای قابلیت اتصال سریع به مخاط و آزادسازی راحت باشند (۹). مزیت فیلم نسبت به پماد و ژل این است که دارو برای مدت بیشتری روی محل مورد نظر آزاد شده و به صورت موضعی روی بافت مورد نظر اثر خواهد گذاشت. هم چنین از مزیت‌های فیلم نسبت به قرص‌های مخاط چسب می‌توان به قابلیت انعطاف پذیری بیشتر برای بیمار اشاره کرد (۳). فیلم‌های سریع حل شونده مزایای بیشتری نسبت به قرص‌های سریع حل شونده دهانی دارند، که می‌توان به فرآیند ساخت آسان، حمل و نقل ساده، عدم نیاز به آب و جویدن، مصرف راحت و دارابودن مزه مطبوع پایداری بالاتر، جذب سریع و راحت‌تر دارو و از همه مهم‌تر پذیرش مناسب بیماران نسبت به سایر اشکال دارویی اشاره کرد (۲۲). از محدودیت‌های مطالعه زمان‌بر بودن روش سنتز فیلم‌ها و مشابه و یک‌دست به دست آوردن آنهاست همچنین روش‌های عصاره‌گیری بسیار زمان‌بر هستند و در میزان دوزاژ دارو نیز محدودیت وجود داشت.

نتایج حاصل از مطالعه فوق نشان داد که در هیچ کدام از فیلم‌های ساخته شده از پلیمرهای HPMC و PVA حباب، ترک، شکاف و چروک شدگی دیده نشد و با توجه به اینکه اختلاف ضخامت اندازه گیری شده در همه فیلم‌ها از ۵ درصد کمتر است، پس می‌توان گفت ضخامت فیلم‌ها یکسان است. لذا داروی وارد شده به فرمولاسیون‌ها در همه جای آن یکنواخت پخش شده است. با توجه به زمان کوتاه از هم پاشیده شدن فیلم در دهان و انحلال فیلم و دارو در بزاق، هیچ مقدار از فیلم در دهان باقی نمانده و بیمار پذیرش بهتری از خود نشان می‌دهد. خواص درمانی جعفری مربوط به ترکیبات آپی ئین، لوتئولین (Luteolin)، گلیکوزیدها (Glycosides)، آپی ئین (Apigenin)، کاروتنوئیدها، اسید آسکوربیک، توکوفرول (Tocopherol)، ترکیبات فرار (آپیول، میریستیسین)، کومارین‌ها، برگاپتن (Bergapten)، ایمپراتورین (Imperatorin)، فتالیدها (hthalides)، فرانوکومارین‌ها (Sesquiterpens) و سسکوئی ترپن‌ها (Sesquiterpens) است (۲، ۱۷-۱۵). خاصیت ضد التهابی و آنتی اکسیدانی جعفری را در ارتباط با ترکیبات فلاونوئیدی ذکر کرده‌اند (۱۸). آپیئین یکی از مهم‌ترین فلاونوئیدهایی است که در جعفری یافت می‌شود و دارای خواص ضدالتهاب، ضد سرطان و افزایش قدرت سیستم ایمنی است (۲۴). مطالعه ما با توجه به تمرکز بر خاصیت آنتی اکسیدانی و ضد التهابی فلاونوئید آپیئین در

عصاره هیدروالکلی جعفری انجام شد که از این حیث مطالعه جدیدی محسوب می‌شود. در مطالعه اپی فانیو و همکارانش که در مورد خصوصیات شیمیایی و فعالیت آنتی اکسیدانی در عصاره آبی جعفری انجام گرفت، با استفاده از یک مدل سلولی یوکاریوتی، شبیه به سلول‌های پستانداران پاسخ مثبت در مورد ظرفیت آنتی اکسیدانی عصاره جعفری و آپیزنین به دست آمد که از این لحاظ بسیار شبیه به مطالعه ما است. در این مطالعه فعالیت آنتی اکسیدانی آپین و آپیزنین با استفاده از سلول‌های ساکارومیسس سرویزیه اندازه گیری شد. فلاونوئید آپین اثر آنتی اکسیدانی بر روی سلول‌های مخمر تحت استرس اکسیداتیو را در آزمایش زنده ماندن سلول و پراکسیداسیون لیپید نشان داد، در حالی که آپیزنین کمی آنتی اکسیدان بود و این نشان دهنده ارتباط فعالیت آنتی اکسیدانی آپین با ظرفیت آنتی اکسیدانی کل جعفری بود (۲۵). Huy و همکارانش در سال ۲۰۲۱ توانایی آنتی اکسیدانی ترکیب فلاونویدی آپی ژنین، لوتئین و نوادنسنین را بررسی کردند و این ترکیب را به عنوان یک ترکیب آنتی اکسیدانی امیدوارکننده تایید کردند (۲۶). در مطالعه هاریسون و همکارانش که بر روی سلول‌های سرطانی پستان و قرار دادن آنها در تماس با یک دوز ساب سایتوتوکسیک از آپیزنین انجام

گرفت نشان داد آپیزنین با توجه به خاصیت آنتی اکسیدانی با دوز کم این امکان را دارد که پیشرفت سرطان پستان را آهسته یا از آن جلوگیری کند (۲۷). مطالعه‌ای که مارین و همکارانش در سال ۲۰۱۶ تحت عنوان ترکیب شیمیایی، فعالیت آنتی اکسیدانی و ضد میکروبی روغن‌های اساسی رازیانه ارگانیک، جعفری و اسطوخودوس انجام دادند نیز خاصیت آنتی اکسیدانی گیاه جعفری را تایید کرد (۲۸). با توجه به این که این پروژه کاری جدید است، میزان استفاده از عصاره در هر فیلم مخاط چسب پس از چندین بار تست ۵۰ میلی گرم انتخاب شد، زیرا فقط در این مقدار از عصاره فیلم مخاط چسب به درستی عمل می‌کرد. البته باید گفت که با توجه و مطالعه بر روی کارهای قبلی که با موضوعات مختلف بر روی گیاه جعفری انجام شده است، انتخاب این مقدار از عصاره به درستی بود، زیرا هدف استفاده از فلاونوئیدها بود (۲۵-۲۸).

باتوجه به شواهد موجود پیرامون خواص ضد التهاب جعفری، در پژوهش حاضر ما با به کار گیری فیلم مخاط چسب سریع حل شونده و بارگیری میزان مناسب از عصاره جعفری، این فرمولاسیون را به عنوان یک فرمولاسیون نوین در حوزه درمانی التهاب گلو و دهان معرفی می‌کنیم.

## REFERENCES

1. Shaikh R, Raj Singh TR, Garland MJ, Woolfson AD, Donnelly RF. Mucoadhesive drug delivery systems. J Pharm Bioallied Sci 2011;3:89-100.
2. Punoševac M, Radović J, Leković A, Kundaković-Vasović T. A review of botanical characteristics, chemical composition, pharmacological activity and use of parsley. Arch Pharm 2021;71:177-96.
3. Smart JD. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. Adv Drug Deliv Rev 2005;57:1556-68.
4. Ahuja A, Khar RK, Ali J. Mucoadhesive drug delivery systems. Drug Dev Ind Pharm 1997;23:489-515.
5. Ali J, Khar RK, Ahuja A. Formulation and characterisation of a buccoadhesive erodible tablet for the treatment of oral lesions. Pharmazie 1998;53:329-34.
6. Shin SC, Bum JP, Choi JS. Enhanced bioavailability by buccal administration of triamcinolone acetate from the bioadhesive gels in rabbits. Int J Pharm 2000;209:37-43.
7. Bremecker KD, Stempel H, Klein G. Novel concept for a mucosal adhesive ointment. J Pharm Sci 1984;73:548-52.
8. Kohda Y, Kobayashi H, Baba Y, Yuasa H, Ozeki T, Kanaya Y, et al. Controlled release of lidocaine hydrochloride from buccal mucosa-adhesive films with solid dispersion. Int J Pharm 1997;158:147-55.
9. Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. Adv Drug Deliv Rev 2005;57:1666-91.
10. Lopez M, Sanchez-Mendoza I, Ochoa-Alejo N. Comparative study of volatile components and fatty acids of plants and in vitro cultures of parsley (*Petroselinum crispum* (Mill) nym ex hill). J Agric Food Chem 1999;47:3292-6.
11. Yanardağ R, Bolkent Ş, Tabakoğlu-Oğuz A, Özsoy-Saçan Ö. Effects of *Petroselinum crispum* extract on pancreatic B cells and blood glucose of streptozotocin-induced diabetic rats. Biol Pharm Bulletin 2003;26:1206-10.
12. Valliollah HH, Ghanadi, Shariff B. Investigation of anti-inflammatory and analgesic effects of coriander plants. J Shahrekord Uni Med Sci 2003;5:8-15. [In Persian]
13. Farzaei MH, Abbasabadi Z, Ardekani MRS, Rahimi R, Farzaei F. Parsley: a review of ethnopharmacology, phytochemistry and biological activities. J Tradit Chin Med 2013;33:815-26.

14. Mahmood S, Hussain S, Malik F. Critique of medicinal conspicuousness of Parsley (*Petroselinum crispum*): a culinary herb of Mediterranean region. *Pak J Pharm Sci* 2014;27:193-202.
15. Al-Haadi AMH, Al Rahbi SS, Akhtar MS, Said S, Weli A, Al Riyami Q. Phytochemical screening, antibacterial and cytotoxic activities of *Petroselinum crispum* leaves grown in Oman. *Iran J Pharm Sci* 2013;9:61-5.
16. Maodaa SN, Allam AA, Ajarem J, Abdel-Maksoud MA, Al-Basher GI, Wang ZY. Effect of parsley (*Petroselinum crispum*, Apiaceae) juice against cadmium neurotoxicity in albino mice (*Mus musculus*). *Behav Brain Funct* 2016;12:1-16.
17. Tang ELH, Rajarajeswaran J, Fung S, Kanthimathi M. *Petroselinum crispum* has antioxidant properties, protects against DNA damage and inhibits proliferation and migration of cancer cells. *J Sci Food Agric* 2015;95:2763-71.
18. Mills S, Bone K, eds. Principles and practice of phytotherapy. Modern herbal medicine. London: Churchill Livingstone; 2000.
19. Sosa S, Balick M, Arvigo R, Esposito R, Pizza C, Altinier G, et al. Screening of the topical anti-inflammatory activity of some Central American plants. *J Ethnopharmacol* 2002;81:211-5.
20. Haidari F, Keshavarz SA, Shahi MM, Mahboob S-A, Rashidi M-R. Effects of parsley (*Petroselinum crispum*) and its flavonol constituents, kaempferol and quercetin, on serum uric acid levels, biomarkers of oxidative stress and liver xanthine oxidoreductase activity in oxonate-induced hyperuricemic rats. *Iran J Pharm Res* 2011;10:811.
21. Punitha S, Girish Y. Polymers in mucoadhesive buccal drug delivery system: A review. *Int J Res Pharm Sci* 2010;1:170-86.
22. Malke S, Shidhaye S, Desai J, Kadam V. Oral films-patient compliant dosage form for pediatrics. *Int J Pediatr Neonatol* 2010;11.
23. Ikram M, Gilhotra N, Gilhotra RM. Formulation and optimization of muco adhesive buccal patches of losartan potassium by using response surface methodology. *Adv Biomed Res* 2015;4.
24. Way T-D, Kao M-C, Lin J-K. Apigenin induces apoptosis through proteasomal degradation of HER2/neu in HER2/neu-overexpressing breast cancer cells via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. *J Biol Chem* 2004;279:4479-89.
25. de Menezes Epifanio NM, Cavalcanti LRI, Dos Santos KF, Duarte PSC, Kachlicki P, Ożarowski M, et al. Chemical characterization and in vivo antioxidant activity of parsley (*Petroselinum crispum*) aqueous extract. *Food Funct* 2020;11:5346-56.
26. Huy NT, Trang NV, Xuyen NT, Hong CT, Anh VTK, Thai VQ, et al. Studies on the antioxidant activity of apigenin, luteolin and nevodensin using DFT. *Vietnam Journal of Science and Technology* 2021;59:19-29.
27. Harrison ME, Coombs MRP, Delaney LM, Hoskin DW. Exposure of breast cancer cells to a subcytotoxic dose of apigenin causes growth inhibition, oxidative stress, and hypophosphorylation of Akt. *Exp Mol Pathol* 2014;97:211-7.
28. Marín I, Sayas-Barberá E, Viuda-Martos M, Navarro C, Sendra E. Chemical Composition, Antioxidant and Antimicrobial Activity of Essential Oils from Organic Fennel, Parsley, and Lavender from Spain. *Foods* 2016;5:18.