

การพัฒนาไมโครสเฟียร์พ่นแห้งชนิดยึดติดเยื่อเมือกเป็นระบบนำส่งยาทางจมูก

นางสาวศราพร หริการภักดี

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรดุษฎีบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-5841-3

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**DEVELOPMENT OF SPRAY DRIED MUCOADHESIVE MICROSPHERES  
AS INTRANASAL DRUG DELIVERY SYSTEM**

**Miss Saraporn Harikarnpakdee**

**A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Doctor of Philosophy in Pharmaceutics**

**Faculty of Pharmaceutical Sciences**

**Chulalongkorn University**


**Academic Year 2003**

**ISBN 974-17-5841-3**


Thesis Title                    DEVELOPMENT OF SPRAY DRIED MUCOADHESIVE  
MICROSPHERES AS INTRANASAL DRUG DELIVERY  
SYSTEM  
By                                    Miss Saraporn Harikarnpakdee  
Field of study                    Pharmaceutics  
Thesis Advisor                   Associate Professor Garmpimol C. Ritthidej, Ph.D.  
Thesis Co-advisor               Associate Professor Vimolmas Lipipun, Ph.D.

---


Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn  
University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Doctor's Degree


.....Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences  
(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)


#### THESIS COMMITTEE


.....Chairman  
(Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.)

.....Thesis Advisor  
(Associate Professor Garmpimol C. Ritthidej, Ph.D.)

.....Thesis Co-advisor  
(Associate Professor Vimolmas Lipipun, Ph.D.)

..... Member  
(Professor Narong Sarisuta, Ph.D.)

.....Member  
(Nontima Vardhanabhuti, Ph.D.)

.....Member  
(Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.)

ศราพร หรือการกักตุน: การพัฒนาไมโครสเฟียร์พ่นแห้งชนิดยึดติดเยื่อเมือกเป็นระบบนำส่งยาทางจมูก

(DEVELOPMENT OF SPRAY DRIED MUCOADHESIVE MICROSPHERES AS INTRANASAL DRUG DELIVERY SYSTEM) อ. ที่ปรึกษา: รศ. ดร. กาญจน์พิมล ฤทธิเดช, อ. ที่ปรึกษาร่วม: รศ. ดร.

วิมลมาศ ลิปิพันธ์, 177 หน้า, ISBN 974-17-5841-3

ไมโครสเฟียร์ยึดติดเยื่อเมือกของคัวยาโพพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ ถูกเตรียมขึ้นโดยเทคนิคพ่นแห้ง แล้วทำการศึกษาผลของกระบวนการและชนิดของพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำต่อคุณสมบัติและการปลดปล่อยตัวของไมโครสเฟียร์ยึดติดเยื่อเมือกที่ให้ทางจมูก นอกจากนี้ยังศึกษาการซึมผ่านโดยใช้แบบเซลล์เพาะเลี้ยงเยื่อโพรงจมูกด้วย สูตรตำรับพื้นฐานที่เหมาะสมที่สุดของไมโครสเฟียร์ประกอบด้วย คัวยาโพพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ พอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ มอลโทเดกทรีน แอโรซิล และโพรพิลีนไกลคอล ปัจจัยของกระบวนการต่างๆ เช่น อุณหภูมิอากาศเข้า อัตราการป้อนสารเข้า อัตราการไหลของกระแสอากาศ จะเป็นสิ่งสำคัญสำหรับการควบคุมรูปร่างลักษณะของไมโครสเฟียร์ พอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ ไฮดรอกซีโพรพิล เมธิลเซลลูโลส(เอชพีเอ็มซี) โคลโคแซน และคาร์โบพอล 934พี ถูกนำมาใช้เป็นพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกที่เป็นแบบไม่มีประจุ ประจุบวก และประจุลบตามลำดับ ผลที่ได้จะแสดงว่าคาร์โบพอล 934พีไมโครสเฟียร์ และ คาร์โบพอล934พี ผสมกับเอชพีเอ็มซีไมโครสเฟียร์ จะให้รูปร่างกลม พื้นผิวเรียบ ปริมาณร้อยละของผลิตภัณฑ์ในระดับสูง การกระจายขนาดที่แคบในช่วง 10-50 ไมโครเมตร ความสามารถในการไหลที่ดี การพองตัวที่เร็ว คุณสมบัติยึดติดเยื่อเมือกที่ดี และการปลดปล่อยยาแบบออกฤทธิ์นาน แต่อย่างไรก็ตามคาร์โบพอล 934พีไมโครสเฟียร์จะแสดงผลของแล็กไทม์ ในขณะที่การรวมกันของคาร์โบพอล 934พี และ ไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลส สามารถลดแล็กไทม์ และปรับการปลดปล่อยตัวยาให้สม่ำเสมอมากขึ้น เอชพีเอ็มซีไมโครสเฟียร์และโคลโคแซนไมโครสเฟียร์ให้การปลดปล่อยตัวยาที่เร็ว เอชพีเอ็มซีไมโครสเฟียร์จะให้การกระจายขนาดที่กว้าง มีลักษณะเบา การไหลไม่ดี การพองตัวต่ำ และให้ คุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกที่ต่ำที่สุด ถึงแม้ว่าโคลโคแซนไมโครสเฟียร์จะให้คุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกที่ดี แต่พบว่ามีปริมาณร้อยละของอนุภาคขนาดเล็กอยู่มาก(เล็กกว่า 1.0 ไมโครเมตร) และมีการไหลต่ำ อินฟราเรดสเปกตรัมแสดงให้เห็นว่า ไม่เกิดปฏิกิริยาระหว่างคัวยา พอลิเมอร์ พลาสติไซเซอร์ และสารช่วยอื่นๆ ความเข้มของพีคที่ลดลง ร่วมกับเส้นฐานที่สูงขึ้นของเอ็กซ์เรย์ดิฟแฟรคชัน และการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของเอกโซเทอร์มิก และเอนโดเทอร์มิกพีค ของดีเอสซีเทอร์โมแกรมของไมโครสเฟียร์ที่เตรียมได้ แสดงผลให้ทราบว่ามียาในรูปแบบของผลึก หรือพหุสัณฐาน อื่นๆเกิดขึ้น ดังนั้นไมโครสเฟียร์ยึดติดเยื่อเมือกที่เตรียมจากพอลิเมอร์ผสม (คาร์โบพอล 934พี/เอชพีเอ็มซี) เป็นสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุด ในการศึกษาการซึมผ่านเซลล์เพาะเลี้ยงเยื่อโพรงจมูก (RPMI 2650) ซึ่งใช้เป็นตัวขัดขวาง โดยเฉพาะเลี้ยงเป็นแบบชั้นเดียวบนโพสิทีฟเอชเอชเอ็มเบรอน จากผลจะแสดงว่าการซึมผ่านของตัวยาจะสอดคล้องเป็นอย่างดีกับผลที่ได้จากการศึกษาการปลดปล่อยตัวยา นอกจากนั้นชนิดและปริมาณของพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำจะเป็นปัจจัยที่สำคัญที่ควบคุมการปลดปล่อยและการซึมผ่านตัวยาจากไมโครสเฟียร์ สูตรตำรับไมโครสเฟียร์ยึดติดเยื่อเมือกมีความคงตัวตลอด 1 ปีที่อุณหภูมิห้อง ในการสรุปกระบวนการพ่นแห้งสามารถใช้ในการผลิตไมโครสเฟียร์ยึดติดเยื่อเมือกที่มีคุณสมบัติที่ดีสำหรับการนำส่งทางจมูกได้ พอลิเมอร์ผสมสามารถใช้เพื่อปรับให้ได้ไมโครสเฟียร์ที่มีคุณสมบัติตามที่ต้องการ

ภาควิชา เกษษกรรม/เกษตรอุตสาหกรรม .....ลายมือชื่อนิสิต *ศราพร นิกอานต์*

สาขาวิชา เกษษกรรม .....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา *Ms. A.*

ปีการศึกษา 2546 .....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม *อ.อานนต อดิวิธ*

##4276961033 : MAJOR PHARMACEUTICS

KEY WORD : MUCOADHESIVE / MICROSPHERES / NASAL DELIVERY / NASAL CELL CULTURE

SARAPORN HARIKARNPAKDEE: DEVELOPMENT OF SPRAY DRIED MUCOADHESIVE MICROSPHERES AS INTRANASAL DRUG DELIVERY SYSTEM. THESIS ADVISOR: ASSOCIATE PROFESSOR GARNPIMOL C.RITTHIDEJ, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR: ASSOCIATE PROFESSOR VIMOLMAS LIPIPUN, Ph.D., 177 pp. ISBN 974-17-5841-3

The mucoadhesive microspheres of propranolol hydrochloride were generated by spray drying techniques. The effects of processing and types of hydrophilic polymer on properties and drug release of nasal mucoadhesives microspheres were investigated. Furthermore, the permeation study by using nasal cell culture model was also performed. The most appropriate basic formulations of such microspheres comprised of propranolol hydrochloride, hydrophilic polymer, maltodextrin, Aerosil<sup>®</sup> and propylene glycol. The various processing factors such as inlet air temperature, pump feed rate and atomizing air flow rate were crucial aspects for controlling the microsphere characteristics. The hydrophilic polymer hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), chitosan and carbopol 934P was utilized as non-ionic, cationic and anionic mucoadhesive polymer, respectively. The obtained results indicated that the carbopol 934P microspheres and carbopol 934P/HPMC combination microspheres provided a spherical shape, smooth surface, high level of yield percentage, narrow size distribution in the range of 10 to 50 micrometers, good flowability, rapid swelling, good mucoadhesive property and further sustained the drug release. However, carbopol 934P microsphere showed the lag time effect. Meanwhile the combination of carbopol 934P and HPMC could decreased lag time and adjusted to the smoother drug release profile. On the other hand, both HPMC microspheres and chitosan microspheres gave the fast drug release profiles. HPMC microspheres provided widely particle size distribution, bulky microspheres, poor flowability, the lowest swelling property and the lowest mucoadhesive property. Although, chitosan microspheres showed good mucoadhesive property, high percentage of small particle size (less than 1.0 micrometer) and poor flowability were observed. Thus, mucoadhesive microspheres obtained from combined polymer (carbopol 934P/HPMC) was the most suitable formulations with good characteristics. The IR spectra revealed no interaction between drug, polymers, plasticizer and other additives. The lower intensity with higher baseline of X-ray diffractograms and the shifts in exothermic and endothermic peaks of DSC thermograms of the obtained microspheres indicated an occurrence of amorphous form or other polymorphs. In the permeation study, nasal cell culture (RPMI 2650) was used as barrier model by growing as monolayer on the polyester filter membranes. The results revealed that drug permeation were good agreement with the obtained results from in vitro drug release experiments. Furthermore, the types and amount of hydrophilic polymers were a crucial factors that would control the release and permeation of drug from the microspheres. The mucoadhesive microsphere formulations were stable over a year at room temperature. In summary, spray drying process could be used to produce mucoadhesive microspheres with good properties for nasal delivery. The combination of polymer could be employ to adjust for desirable properties.

Department of Pharmacy/Manufacturing Pharmacy. Student's signature *ด.น.ส. วิมลมาศ ลิปิปูน*  
Field of study Pharmaceutics Advisor's signature *Garmpimol C. Ritthidej*  
Academic year 2003 Co-advisor's signature *Vimolmas Lipipun*

## ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Garnpimol C.Ritthidej, Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for her valuable guidance and encouragement on my research.

My express also send to my co-advisors, Dr. Vimolmas Lipipun, Department of Microbiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for her grateful advice, expertise and helpful for animal cell culture studies.

My special thanks are to The Ministry of University affair for granting the financial support of this research.

I am also thankful to the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.

I would like to acknowledge thesis committee for their valuable advice, comments and helpful suggestions for the correction of this thesis.

I wish to express my thanks to Miss Pucharin Chittiteeranon, Mr. Samreng Thienyen, Mr. Prasong Changmai, technician of Manufacturing Pharmacy department and Mr. Amnat Pakdeeto, technician at the central laboratory, Chulalongkorn University, for their helpful technical guidance on the equipment.

Finally, I would like to express my love and sincere thanks to my parents for their endless love, care and kind understanding throughout my graduate study.

# CONTENTS

	PAGE
ABSTRACT [THAI].....	iv
ABSTRACT [ENGLISH].....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	xii
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xvii
CHAPTER	
I    INTRODUCTION.....	1
II   LITERATURE REVIEWS.....	5
III  MATERIALS AND METHODS.....	40
IV  RESULTS AND DISCUSSION.....	60
V   CONCLUSIONS.....	143
REFERENCES.....	146
APPENDICES.....	158
VITA.....	177

## LIST OF TABLES

<b>TABLE</b>	<b>PAGE</b>
1. Interpretation of diffusional release mechanisms from drug release data from thin polymeric film.....	34
2. Diffusional exponent and mechanism of diffusional release from various non-swellable controlled release system.....	35
3. Diffusional exponent and mechanism of diffusional release from various swellable controlled release system.....	36
4. Composition of spray drying solution in preliminary studies of spray drying formulations.....	44
5. Spray drying condition in preliminary study.....	45
6. Parameter of spray drying process variables.....	45
7. The ingredients of various formulations of microspheres.....	47
8. The drug to polymer ratios of microsphere formulations.....	48
9. Spray drying condition during the drug to polymer ratio variable studied.....	48
10. The percentage yield of microspheres prepared without additives in formulations.....	60
11. The percentage yield of microspheres containing maltodextrin in formulations.....	61
12. The percentage yield of microspheres containing maltodextrin and Aerosil® in formulations.....	63
13. The percentage yield of microspheres containing maltodextrin, Aerosil® and propylene glycol in formulations.....	65
14. The bulk density, the angle of repose, the percentage yield and the percentage of moisture content of microspheres prepared with various spray dried conditions.....	73
15. The particle size and the span value of microspheres prepared with various spray dried conditions.....	74



## LIST OF TABLES (Cont.)

<b>TABLE</b>	<b>PAGE</b>
16. The particle size distribution of microspheres prepared at variable processes.....	74
17. The percentage of drug content and the percentage of loading efficiency of microspheres prepared with various spray drying conditions.....	75
18. The viscosity of spray drying solution at different types of polymers and different drug to polymer ratios.....	80
19. The particle size and the span value of microspheres prepared with various types of polymers and different drug to polymer ratios.....	83
20. The particle size distribution of microspheres from various types of polymer.....	83
21. The percentage of drug content and the percentage of loading efficiency of microspheres prepared with various types of polymers at different drug to polymer ratios.....	85
22. The bulk density, the angle of repose, the percentage yield and the percentage of moisture content of microspheres prepared with various types of polymers at different drug to polymer ratios.....	87
23. Characteristic peaks of the X-ray diffraction patterns of spray dried microspheres prepared with different types and proportions of polymers.....	95
24. The principal peaks of IR spectra of propranolol HCl in spray dried microspheres prepared with different types and proportions of polymers.....	97
25. The adhesion time of microspheres adhered on mucus surface of pig intestine and the zeta potential of spray dried microspheres.....	109
26. The viscosity values of mucoadhesive microspheres obtained from cone and plate viscometer.....	120

## LIST OF TABLES (Cont.)

TABLE		PAGE
27	Correlation coefficient of the relationships between percent drug released versus time (A), percent drug released versus square root of time (B), and log percent drug remained versus time (C).....	121
28	The values of kinetic constant (k), release exponent (n) and correlation coefficient ( $r^2$ ) following linear regression of dissolution data for equation of $M_t/M_\infty = kt^n$ in dissolution medium.....	121
29	The particle size and the span value of microspheres in stability study.....	138
30	The percentage of particle size distribution of microspheres in stability study.....	138
31	Influence of the storage conditions on the drug content of microspheres.....	139
32	IR peaks of spectra of propranolol HCl in microspheres in stability study.....	139
33	Influence of the storage conditions on the adhesion time of microspheres.....	139
34	Absorbance of Propranolol HCl in phosphate buffer pH 6.8.....	159
35	Ratio between peak area of propranolol HCl and internal standard with HPLC method.....	160
36	Intensity of FITC-labelled dextran in phosphate buffer pH 6.8.....	161
37	The percentage amount of Propranolol release from microspheres...	162
38	The percentage amount of Propranolol release from microspheres...	163
39	The percentage amount of Propranolol release from microspheres...	164
40	The percentage amount of Propranolol release from microspheres...	165
41	The percentage amount of Propranolol release from microspheres...	166

## LIST OF TABLES (Cont.)

<b>TABLE</b>	<b>PAGE</b>	
42	The percentage amount of Propranolol release from microspheres during storage at stability condition.....	167
43	The percentage amount of Propranolol release from microspheres during storage at stability condition (cont.).....	168
44	The percentage amount of Propranolol release from microspheres during storage at stability condition(cont.).....	169
45	The percentage amount of propranolol release from microspheres....	170
46	Values for rate, amount release, and the corresponding Reciprocal for the release of formulations F1-F4.....	171
47	Values for rate, amount release, and the corresponding Reciprocal for the release of formulations F5-F8.....	172
48	Values for rate, amount release, and the corresponding Reciprocal for the release of formulations F9-F12.....	173
49	Values for rate, amount release, and the corresponding Reciprocal for the release of formulations F13-F15.....	174
50	The percentage of swelling from formulations F1-F4.....	175
51	The percentage of swelling from formulations F5-F8.....	175
52	The percentage of swelling from formulations F9-F12.....	175
53	The percentage of swelling from formulations F13-F15.....	176

## LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
1. Diagram showing the sites of deposition and patterns of clearance following intranasal administration by nasal spray and nose drops.....	11
2. Potential barriers to solute transport in a cell culture systems grown onto a microporous membrane.....	28
3. Diffusion apparatus used to study solute transport through cultured cell.....	30
4. Scanning electron photomicrographs of microspheres prepared without additives in formulations (P7-P9).....	66
5. Scanning electron photomicrographs of microspheres prepared without additives at drug to polymer ratio of 1:7 (P10-P12).....	67
6. Scanning electron photomicrographs of microspheres prepared by adding maltodextrin and Aerosil® in formulations (P23, P26 and P29).....	68
7. Scanning electron photomicrographs of microspheres prepared by adding maltodextrin Aerosil® and propylene glycol in formulations (P33, P36 and P39).....	69
8. Scanning electron photomicrographs of microspheres prepared with various inlet air temperatures.....	76
9. Scanning electron photomicrographs of microspheres prepared with various pump feed rates.....	77
10. Scanning electron photomicrographs of microspheres prepared with various atomizing air flow rates.....	78
11. Scanning electron photomicrographs of propranolol hydrochloride and hydroxypropyl methylcellulose (HPMC).....	88
12. Scanning electron photomicrographs of chitosan and carbopol.....	89
13. Scanning electron photomicrographs of microspheres prepared with HPMC at various drug to polymer ratios (F1-F4).....	90

## LIST OF FIGURES (Cont.)

<b>FIGURE</b>	<b>PAGE</b>
14. Scanning electron photomicrographs of microspheres prepared with chitosan at various drug to polymer ratios (F5-F8).....	91
15. Scanning electron photomicrographs of microspheres prepared with carbopol at various drug to polymer ratios (F9-F12).....	92
16. Scanning electron photomicrographs of microspheres prepared with combined polymer (carbopol/HPMC) at various drug to polymer ratios (F13-F15).....	93
17. The DSC thermograms of propranolol HCl, controlled microspheres (F0) and of various types of polymers.....	99
18. The DSC thermograms of propranolol HCl and of different formulations of mucoadhesive microspheres.....	100
19. X-ray diffractograms of propranolol HCl, controlled microspheres (F0) and of various types of polymers.....	101
20. X-ray diffractograms of propranolol HCl and of different formulations of mucoadhesive microspheres.....	102
21. X-ray diffractograms of propranolol HCl and of mucoadhesive microspheres prepared with combined polymer system.....	103
22. IR spectra of propranolol HCl and of mucoadhesive microspheres prepared with single polymer systems.....	104
23. The IR spectra for determining the interaction with microsphere formulations.....	105
24. The photographs of controlled microspheres (F0) adhered on mucus surface of pig intestine at different times.....	109
25. The photographs of mucoadhesive microspheres (F1-F4) adhered on mucus surface of pig intestine at different times.....	110
26. The photographs of mucoadhesive microspheres (F5-F8) adhered on mucus surface of pig intestine at different times.....	111

## LIST OF FIGURES (Cont.)

FIGURE		PAGE
27	The photographs of mucoadhesive microspheres (F1-F4) adhered on mucus surface of pig intestine at different times.....	112
28	The photographs of mucoadhesive microspheres (F13-15) adhered on mucus surface of pig intestine at different times.....	113
29A	The release profile of propranolol HCl from controlled microspheres (F0).....	122
29B	The release rate profile of propranolol HCl from controlled microspheres (F0).....	122
30	The release profiles of propranolol HCl from mucoadhesive microspheres prepared with HPMC at various drug to polymer ratios..	123
31	The release profiles of propranolol HCl from mucoadhesive microspheres prepared with chitosan at various drug to polymer ratios	123
32	The release profiles of propranolol HCl from mucoadhesive microspheres prepared with carbopol at various drug to polymer ratios.....	124
33	The release profiles of propranolol HCl from mucoadhesive microspheres prepared with combined polymer at various carbopol to HPMC ratios.....	124
34	The relationship between release rate constant and drug to polymer weight ratios of mucoadhesive microspheres with various types of hydrophilic polymers.....	125
35	The relationship between release rate constant and carbopol to HPMC weight ratios mucoadhesive microspheres obtained from combined polymers.....	125
36	The swelling rate of propranolol HCl microspheres prepared with different types polymers and drug to polymer weight ratios.....	126

## LIST OF FIGURES (Cont.)

FIGURE		PAGE
37	The maximum swelling of propranolol HCl microspheres prepared with different types polymers and drug to polymer weight ratios.....	126
38	The log viscosity of mucoadhesive microspheres obtained from cone and plate viscometer with different types of polymers and drug to polymer weight ratios.....	127
39	The percentage of swelling of mucoadhesive microspheres prepared with HPMC at various drug to polymer ratios.....	127
40	The percentage of swelling of mucoadhesive microspheres prepared with chitosan at various drug to polymer ratios.....	128
41	The percentage of swelling of mucoadhesive microspheres prepared with carbopol at various drug to polymer ratios.....	128
42	The percentage of swelling of mucoadhesive microspheres prepared with combined polymer at various carbopol to HPMC ratios.....	128
43	The relationship of maximum swelling effect on the release rate constant(Higuchi model).....	129
44	The relationship of log viscosity effect on the release rate constant (Higuchi model).....	129
45	The comparison of release profiles of propranolol HCl from mucoadhesive microspheres prepared with HPMC(F4), chitosan (F8) and carbopol (F12).....	130
46	The photograph of human nasal epithelial cell monolayer after 7 days in culture (4x).....	132
47	Actin staining of the mc nolayers after 7 days (10x), tight junctions appearing as a fluorescent belt.....	133
48	The permeation profiles of FD-4 through nasal cell monolayer and blank filter.....	133

## LIST OF FIGURES (Cont.)

FIGURE	PAGE
49 The comparison of release profiles of propranolol HCl from mucoadhesive microspheres ; F0(no polymer), F4(HPMC,1:7), F8 (CHI,1:7), F12(CP,1:7), F15(CP:HPMC,5:2).....	134
50 The permeation profiles of propranolol HCl through nasal cell monolayer of spray dried microspheres.....	134
51 Scanning electron photomicrographs of microspheres prepared with (A) HPMC, (B) chitosan, (C) carbopol and (D) combined polymer (carbopol/HPMC) after storage for 12 months in stability study.....	140
52 The IR spectra of propranolol HCl mucoadhesive microspheres obtained from various polymers under stability studies.....	141
53 Similarity factors ( $f_2$ -values) of formulation F4, F8, F12 and F15 calculated from the dissolution profiles of the microspheres .....	141
54 The release profiles of propranolol HCl from microspheres prepared with HPMC (F4) in stability study.....	142
55 The release profiles of propranolol HCl from microspheres prepared with chitosan (F8) in stability study.....	142
56 The release profiles of propranolol HCl from microspheres prepared with carbopol (F12) in stability study.....	142
57 The release profiles of propranolol HCl from microspheres prepared with combined polymer (carbopol/HPMC) (F15) in stability study.....	142
58 The calibration curve of propranolol HCl in phosphate buffer pH 6.8 .	159
59 The calibration curve of propranolol HCl by using HPLC for determining the drug content.....	160
60 The calibration curve of FITC-labeled dextran by using fluorescence spectrophotometer.....	161



## LIST OF ABBREVIATIONS

°C	celcius degree
cm	centimetre
CHI	chitosan
CP	carbopol
cps	centripoise
DSC	differential scanning calorimetry
e.g.	exempli gratia, for example
et al.	et alii, and others
g	gram (s)
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose
h	hour (s)
i.e.	id est, that is
IR	infrared
kg	kilogram (s)
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	potassium dihydrogen phosphate
mg	milligram
min	minute (s)
ml	milliliter (s)
N	normality
Nl	normliter
nm	nanometer (s)
q.s.	make to volume
r <sup>2</sup>	coefficient of determination
% RH	percentage of relative humidity
SD	standard deviation
SEM	scanning electron photomicrograph
USP	The United States Pharmacopoeia
UV	ultraviolet
w/w	weight by weight
µg	microgram (s)
µm	micrometer (s)
%	percentage