

Preformulation investigation for the preparation of medicated chewing gum of Sildenafil Citrat

(Received 12 / 12 / 2017. Accepted 4 / 2 / 2018)

□ ABSTRACT □

Medicated chewing gum is a solid dosage form intended for local or systemic effect. This study aimed to prepare medicated chewing gum of Sildenafil citrate to improve the patient compliance, stress accompanied with sexual dieses as well as to alleviate the side effects. Five different formulations were prepared. They differ in the softner's kind (lecithin, Glycerin) and its concentration. As a part of the preformulation study we investigated the compatibility between the Sildenafil citrate and the other excipient as well as the flowability of the mixtures. In addition the prepared tablets were characterized (dimension, weight, hardness and friability) and the effect of the softner on the dissolution rate of the drug was examined. The result showed the good compatability between the Sildenafil citrat and the used excipients. The used plasizer showed no impact on the flowiblity or on the dissolution rate.

Keywords: chewing gum, sildenafil citrate, drug release, plastizer.

فحوص ماقبل الصياغة لتحضير علكة طبية لمادة سيترات السيلدنافيل

د. وهاد ابراهيم*

(تاريخ الإيداع 12 / 12 / 2017. قُبل للنشر في 4 / 2 / 2018)

□ ملخص □

تعتبر العلكة الطبية من الأشكال الصيدلانية القوية المستخدمة للمعالجة الموضوعية أو الجهازية. إن الهدف من هذه الدراسة هو تحضير علكة طبية لمادة السيلدنافيل سيترات بهدف تحسين مطاوعة المريض وتخفيف التوتر المترافق مع الأمراض الجنسية بالإضافة إلى تخفيف الآثار الجانبية الناتجة عن المادة الفعالة. تم تحضير خمس صيغ مختلفة عن بعضها بشكل رئيسي بوجود مادة مطرية (ليستين، غليسرين) وبتكريز هذه المادة. ضمن دراسات ماقبل الصياغة تم التحري عن توافق المادة الدوائية مع السواغات ثم تأثير تركز المادة المطرية على الانسيابية أما بعد تحضير المضغوطات فقد تمت دراسة الخصائص العامة للمضغوطات (أبعاد، تجانس وزن، قساوة وهشاشية) بالإضافة إلى تأثير سرعة تحرر المادة الفعالة بنوع المادة المطرية وتركيزها. لم تظهر الدراسة أي تنافر بين السيلدنافيل والسواغات المستخدمة. لم تُظهر المواد المطرية أي تأثير على انسيابية المزيج أو على خصائص المضغوطات الناتجة.

الكلمات المفتاحية: علكة طبية، سيلدنافيل سيترات، ليستين، غليسرين، تحرر الدواء

* مدرسة - كلية الصيدلة-جامعة تشرين
مدرسة - جامعة الحواش الخاصة- سورية

مقدمة:

عرفت العلكة أو اللبان منذ زمن بعيد وقد كانت بداية من المنتجات الطبيعية كصمغ الأشجار, إلا أن إمكانية استخدامها كمستحضر لتنظيف الأسنان ظهرت لأول مرة من خلال براءة الاختراع المقدمة عام 1869 من قبل طبيب الأسنان William F. دخلت العلكة الطبية medicated chewing gum كمستحضر صيدلاني في الولايات المتحدة لمادة الأسبرين تحت اسم Aspergum® إلا أن هذا الشكل ما يلق القبول والرواج الكبير حتى عام 1978 عند دخول العلكة الحاوية على مادة النيكوتين [1]. جاء هذا الانتشار الواسع نتيجة الميزات المتعددة كتحسين قبول المريض من خلال تجنب مصاعب البلع وإمكانية الاستغناء عن الماء بالإضافة لميزة تحسين المزاج وتخفيف التوتر النفسي [2]. سجلت بعض المراجع إما تسريع في ظهور التأثير [3] أو تحسين التوافر الحيوي بالمقارنة مع المضغوطات التقليدية نتيجة امتصاص المادة من قبل مخاطية الفم [4].

تتكون العلكة بشكل أساسي من مواد إيلاستيكية (Elastomers) 40-70% مثل صمغ التشيكال Chicle وبوليمرات مشاركة مثل البوتادين ستيرين ومن ملدنات طبيعية أو صناعية (Plastisizer) 20-3% كحمض الشمع والزيت المهدرجة التي تساعد على تماسك المحضر ومن مواد مألوفة (Filler) تعطي الحجم المثالي للمضغ. بالإضافة إلى المنكهات والمحليات والعوامل الاستحلابية أو المطرية (softener) كالليستين والجليسرين والجليسريدات الأحادية أو الثلاثية التي تحسن قابلية العلكة للمضغ. [1, 52]

تعددت طرائق تحضير العلكة منذ نشأتها حتى وقتنا الحالي فعرفت ثلاث طرائق أساسية هي : الصهر والضغط بعد التجميد والضغط المباشر [2, 5]. تخضع المواد في طريقتي الصهر والضغط بعد التجميد لتغيرات في درجات الحرارة قد تؤثر على ثباتها بالإضافة إلى استهلاك الطاقة. ساعد ظهور الأسس الصمغية القابلة للضغط المباشر Health in Gum® (Cafosa) و Pharmagum® (SPI) في تطبيق طريقة الضغط المباشر وتأمين مردود عال. إلا أن أهم المشاكل هنا هي الالتصاق بالمكابس لذلك يجب أن تتم عملية الضغط ببطء وينصح بتطبيقها عند درجات حرارة منخفضة [2, 6].

السيلايدنافيل سيترات هو أساس ضعيف pKa (6,5) يتمتع بوزن جزيئي 666,7 غ. يعتبر من المواد الضعيفة الانحلالية بالماء sparingly soluble. ويبلغ معامل توزيعه ماء/أوكتانول $\log P=3.18$ [7]. يمتص أشعة UV عند طول موجتين هما 212 و 294 نانومتر [8]. نجح السيلايدنافيل من خلال تثبيط أنزيم فسفودايسترز-5 في العضلات الملساء وبالتالي استرخاء الأوعية الدموية الرئوية واتساعها أن يساعد في معالجة ارتفاع ضغط الدم الشرياني ولكنه حاز على انتشاره الكبير عام 1997 تحت الاسم التجاري Viagra® من خلال قدرته على حل المشاكل الجنسية المتعلقة بضعف الانتصاب [9]. هذا وقد سُجِّلت العديد من التقارير والاعترافات فيما يتعلق باستخدام هذه المادة للرياضيين لتحسين أداء الرياضيين ولأسيما في المرتفعات [10]. إلا أنه يترافق مع العديد من الآثار الجانبية مثل صداع الرأس والعديد من الاضطرابات الهضمية كالإسهال وحرقة المعدة واضطراب في المعدة مما يبين أهمية البحث عن أسلوب لتخفيف هذه المشاكل الهضمية من خلال تأمين الامتصاص عبر مخاطية الفم.

— أجريت التجارب في مخبر جامعة الحوаш

أهمية البحث وأهدافه:**هدف البحث:**

يهدف هذا البحث إلى تحضير علكة طبية لمادة السيلدينافيل سيترات بطريقة الضغط المباشر ودراسة عوامل الصياغة المتعلقة بتحضيرها.

أهمية البحث:

تأتي أهمية هذا البحث من خلال الفوائد التي يقدمها هذا الشكل الصيدلاني غير المسوق محلياً في:

- تحسين مطاوعة المريض
- مساعدة العلكة على تخفيف التوتر المترافق غالباً مع العديد من الاضطرابات الجنسية
- تخفيف الآثار الجانبية إذا نجح الامتصاص عبر مخاطية الفم

طرائق البحث ومواده:**المواد والأجهزة**

تم شراء الأساس الصمغي pharmagum C من شركة SPI الألمانية. تم تقديم مادة السيلدينافيل سيترات والسواغات الضرورية (مغزيوم سيترات، الليستين، غليسرين، تالك، اسبارتام، منكه عطر النعنع) من شركات أدوية محلية. كما تم استخدام الماء المقطر حديثاً.

أما بالنسبة للأجهزة فقد تم استخدام آلة ضغط متناوبة (DP- single punch tablet press (Minhua,China)، مقياس الطيف الضوئي (Unico 4802 UV/Vis)، مقياس الطيف بالأشعة تحت الحمراء (FT/IR-4100A)، جهاز تحديد القساوة (Guoming-YD-3)، جهاز تحديد الانسيابية (Sotax TD1)، جهاز فحص الهشاشة(Logan instruments crop.;FAB-2/Germany)

الطرائق:**دراسة خصائص مزيج المساحيق المعد للضغط:****فحص الانسيابية:**

تم تحديد انسيابية المساحيق من خلال حساب كثافتي الريت tapped density وكثافة الصب poured density باستخدام جهاز قياس الكثافة الحجمية ومن ثم حساب نسبة هاوسنر Hausner ration ومؤشر كار Carr's index.

فحص التوافق:

للتأكد من عدم وجود تنافر كيميائي بين المادة الفعالة والسواغات تم استخدام مقياس الطيف بالأشعة تحت الحمراء حيث مزجت كل عينة (المادة الفعالة لوحدها، السواغات لوحدها، مزيج السواغات مع المادة الفعالة /صيغة F3 وF4) مع بروميد البوتاسيوم وضغطت بواسطة مكبس على شكل أقراص ثم مسح الطيف بدءاً من طول موجة 4000 سم⁻¹ وحتى 400 سم⁻¹.

تحضير المضغوطات :

تم تحضير خمس صيغ تختلف عن بعضها البعض بشكل أساسي بنسبة المادة المطرية (الجليسرين أو الليستين) كما يظهر في الجدول أدناه . بعد المزج الجيد للمواد تم الضغط باستخدام آلة ضغط متناوبة ومكبس بقطر 12مم.

جدول 1 : الصيغ المحضرة لعلكة السيلدنافيل

المادة	الصيغة	F1	F2	F3	F4	F5
سيلدنافيل سيترات	%4,4	%4,4	%4,4	%4,4	%4,4	%4,4
Pharmagum C	%86,6	%85,6	%84,6	%85,6	%84,6	%84,6
جليسرين	-	-	-	%1	%2	%2
ليستين	-	%1	%2	-	-	-
أسبارتام	%3	%3	%3	%3	%3	%3
زيت النعنع	%1	%1	%1	%1	%1	%1
تالك	%2	%2	%2	%2	%2	%2
ايروزيل 200	%1	%1	%1	%1	%1	%1
شمعات المغنزيوم	%2	%2	%2	%2	%2	%2

تحضير السلسلة العيارية للسيلدنافيل سيترات وحساب الانحالية:

حُضر في البداية محلول أم بتركيز (63 ملغ/100مل) في الماء المقطر، ثم تم تحضير محاليل ممددة منه بتركيز بين (12,5-37,5) مكغ/مل، حيث تم تحضير كل تركيز ثلاث مرات وقيست امتصاصية هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي UV عند طول موجة 292 نانومتر بعد أن تم تحديد الامتصاصية الأعظمية لمحلول المادة المائي وحسبت القيمة المتوسطة للامتصاصية ومثلت العلاقة بين متوسط الامتصاصيات والتركيز المستخدمة الموافقة بيانياً.

أما فيما يتعلق بانحالية المادة فقد وضعت كمية من السيلدنافيل في بالون معايرة 25 مل حتى تشكل راسب واضح عيانياً وعُرض المزيج للأموح الصوتية مدة ربع ساعة ثم تركت مع التحريك 48 ساعة. أخذت عينات من الجزء الطافي وتم ترشيحها باستخدام فلتر غشائي 45 ميكرون وحسب التركيز وفقاً للسلسلة العيارية المحسوبة.

دراسة خصائص المضغوطات:

تم فحص المضغوطات من حيث المظهر، القطر، السماكة، بالإضافة إلى فحصي تجانس الوزن والهشاشة القساوة. تم إجراء فحص تجانس الوزن بأخذ عشرين مضغوة واعتماداً على المعايير الدستورية [11] تم القبول في حال كان انحراف وزن 18 مضغوة عن المتوسط بنسبة أقل من 5% دون أن تتجاوز المضغوتان المتبقيتان انحرافاً مقداره 10%. بعد ذلك تم إجراء فحص الهشاشة على نفس المضغوطات بعد تخليصها جيداً من الغبار ووزنها معاً وتعريضها لـ 25 دورة بالدقيقة لمدة 4 دقائق في جهاز الهشاشة ثم وزنت المضغوطات بعد الاختبار وحُسبت النسبة المئوية لخسارة الوزن. أما فحص القساوة فقد طبق على خمس مضغوطات وتم وضع كل منها بشكل افرادي في جهاز فحص القساوة وسجل الجهاز قساوة كل مضغوة مقدرة بالنيوتن.

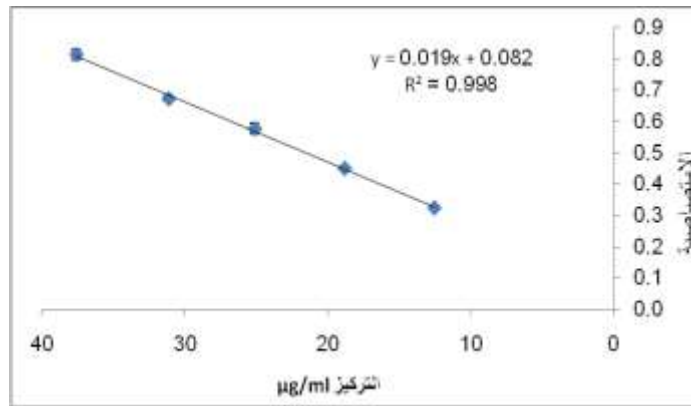
فحص التحرر:

لا يُعتبر جهاز فحص التحرر للمضغوطات والكبسولات الوارد في دساتير الأدوية مناسباً لفحص تحرر المادة الفعالة من مضغوة العلكة الطبية. لا يخصص الدستور الأميركي حتى الوقت الحالي جهازاً منفرداً لدراسة التحرر من العلكة أما دستور الأدوية الأوروبي فقد وصف منذ عام 1991 جهازاً خاصاً إلا أن غلاء ثمنه وقلة انتشاره جعلت استخدامه محدوداً [12].

تم في هذا البحث استخدام جهاز محلي الصنع مؤلف من مكبسين علوي وسفلي يبعدان عن بعضهما 2 ملم في حالة الإطباق حيث توضع المضغوة بينهما وتتعرض من المكبس العلوي للطرق بمعدل 40 طريقة بالدقيقة. عُمر المكبسان ضمن بيشر يحوي على 80 مل من الماء المقطر وضبطت درجة الحرارة خلال العملية على 37 درجة مئوية. تم اخذ 3 مل من وسط التحرر في الأوقات: 2، 5، 10، 15، 20، 30 دقيقة واستُبدلت في كل مرة بالماء المقطر. تم ترشيح العينات باستخدام فلتر 0,45 ميكرون وبعد التمديد بالماء المقطر فُحصت بمقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 292 نانومتر وحسب التركيز وفقاً للسلسلة العيارية المحسوبة.

النتائج والمناقشة:

بداية حضرت سلسلة عيارية للسيلدينافيل سيترات وبعد قياس الامتصاصية الموافقة لكل تركيز حسبت القيمة المتوسطة لهذه الامتصاصيات ومثلت العلاقة بين متوسط الامتصاصيات والتراكيز المستخدمة كما في (شكل 1). كان قيمة R^2 مساوية لـ 0.998 مما يدل على خطية الطريقة ضمن المجال المدروس.



شكل 1: السلسلة العيارية للسيلدينافيل سيترات في الماء

بلغت انحلالية السيلدينافيل سيترات في الماء 0.35 ± 3.25 مل/مل وهي مقاربة للقيمة المرجعية 3.5 مل/مل ولكنها تختلف مع المرجع الذي حددها بـ 4.4 مل/مل [13].

دراسة خصائص مزيج المساحيق المعد للضغط:**فحص الانسيابية:**

تم تحديد كثافتي الريت والصب ومعاملتي هاوسنر ومؤشر كار لكل من الأساس الصمغي ومن ثم لمزيج كل من الصيغ الخمس. أظهرت النتائج الموضحة في جدول 2 عدم وجود فروق ملحوظة بين الأساس الصمغي أو الصيغ سواء في حال وجود مواد مطرية أو عدمه وجميعها تعتبر وفق الدستور البريطاني ذات انسيابية جيدة good flow

[11] character. يمكن أن يعزى ذلك إلى نسبة المزلقات ومحسنات الانسيابية المرتفعة المضافة إلى الصيغ بهدف تجنب ظاهرة الالتصاق على المكابس المعروفة في هذا النمط من المضغوطات.

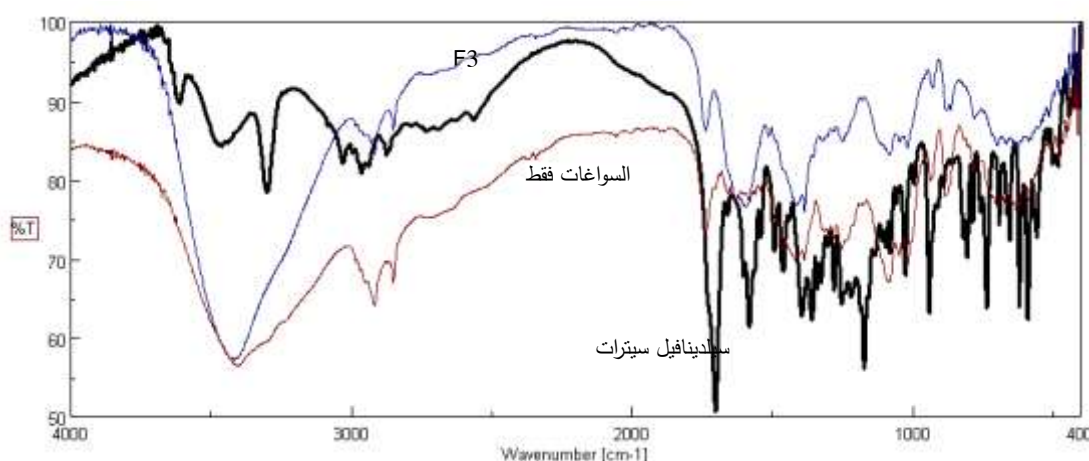
جدول 2: فحوص الانسيابية للصيغ المدروسة

الصيغة	كثافة الصب	كثافة الريت	مؤشر كار	معامل هاوسنر
الأساس الصمغي	0.60±0.01	0.64±0.02	10.07±2.63	1.11±0.03
F1	0.57±0.02	0.61±0.03	11.52±3.97	1.13±0.05
F2	0.60±0.01	0.69±0.03	12.94±4.69	1.15±0.06
F3	0.53±0.02	0.61±0.03	12.88±4.16	1.15±0.05
F4	0.58±0.01	0.66±0.02	12.90±1.41	1.15±0.06
F5	0.56±0.01	0.65±0.02	13.67±1.80	1.16±0.02

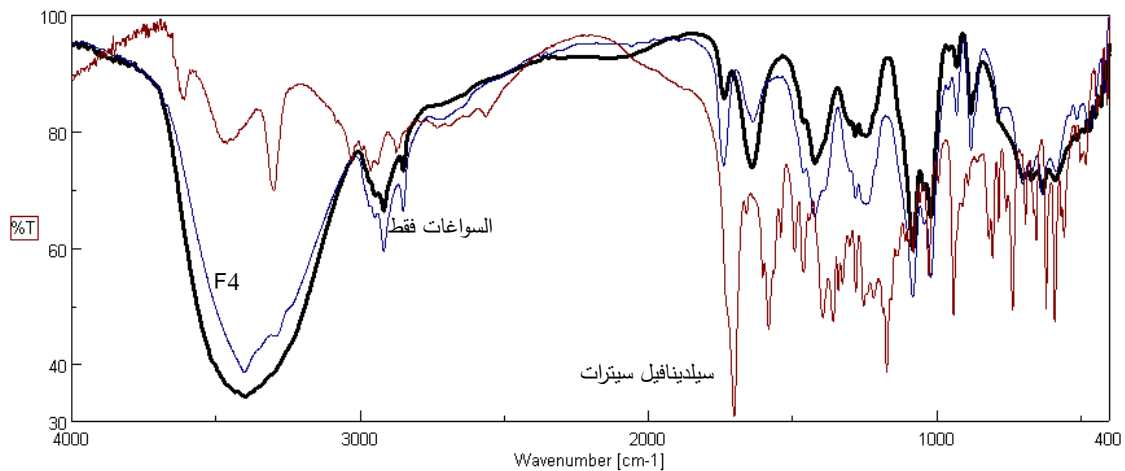
فحص التوافق:

ميز السيلدينافيل سيترات قمم عديدة منها القمم الناجمة عن الاهتزازات الامتطاطية stretching مثل الأמיד الثانوي (N-H stretch) عند طول الموجة 3298 سم⁻¹، الوظيفة الكربونيلية (C=O stretch) عند طول موجة 1701 سم⁻¹، الروابط المضاعفة للحلقة العطرية (C=N, C=C arome) عند طول موجة 1583 سم⁻¹ والاهتزازات اللامتناظرة والمتناظرة لروابط الوظيفة السلفوناميدية المضاعفة (S=O stretch) مثل عند طول موجة 1172 سم⁻¹ (شكل 2)، وقد تم تأكيد هذا المخطط من قبل Yathirajan [14] في بحثه على سيترات السيلدينافيل.

أظهر مطياف الأشعة تحت الحمراء لكلا الصيغتين F3 و F4 الموضحة في الشكل (2,3) اندماج للقمم الموجودة بين 3300 و 3600 مع الوظائف الهيدروكسيلية للسواغات، أما بالنسبة لقمم الروابط المضاعفة المشار لها سابقاً فقد لوحظ انزياحاً بسيطاً في بعضها وهذا ما يمكن ان يعزى إلى تشكل بعض الروابط الهيدروجينية المسبب لتغير في الكثافة الالكترونية ومنه قطبية تلك الروابط. بشكل عام لم تبد المخططات الناتجة أي إشارة على وجود عدم توافق سواء مع الغليسرين أو مع الليستين.



شكل 2: مخطط ال IR لكل من السيلدينافيل سيترات و مزيج السواغات لوحدها ثم مزيج للسواغات مع المادة الفعالة (صيغة F3)



شكل 3: مخطط ال IR لكل من السيلدينافيل سيترات و مزيج السواغات لوحدها ثم مزيج للسواغات مع المادة الفعالة (صيغة F4)

خصائص المضغوطات :

بلغ متوسط أقطار وسماكة ووزن المضغوطات لكل الطبقات حوالي $0,04 \pm 11,96$ ملم ، $0,01 \pm 5,7$ ملم ، 797 ملغ على التوالي وهو ما يعتبر مقداراً مناسباً للمضغ كما بين Paradkar وزملاؤه [15]. بلغت قيم القساوة لمضغوطات العلكة حوالي 49 نيوتن إلا أن هذه القيم ليست معبرة عن مقاومة المضغوطات الحقيقية بسبب الطبيعة الخاصة بها حيث أنها لم تنكسر وإنما حصل بها نوع من التشوهات بسبب الطبيعة الإيلاستيكية مع تشكل بعض الشقوق فقط وهذا ما تم ملاحظته أيضاً حتى في حال استخدام أسس صمغية أخرى [16]. كانت الهشاشة في كل الصيغ ضمن المجال المقبول دستورياً (1%) وهذا ما هو متوقع لهذا النوع من المضغوطات بسبب طبيعتها الخاصة.

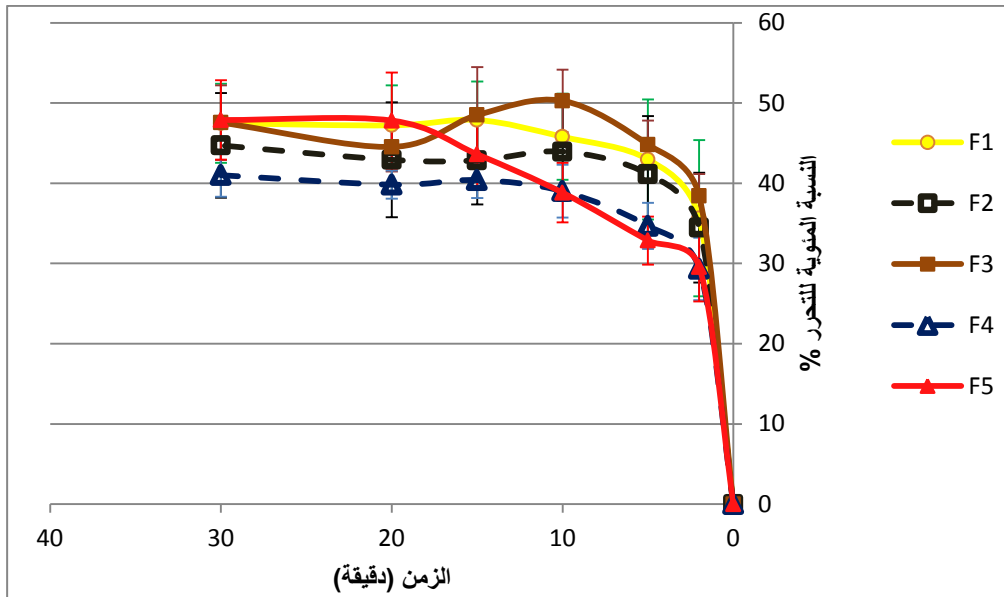
جدول 3: خصائص المضغوطات المحضرة

الصيغة	القطر (ملم)	السماكة (ملم)	الوزن (ملغ)	الهشاشة (%)
F1	$12,01 \pm 0,02$	$6,09 \pm 0,06$	$806 \pm 0,03$	0,099
F2	$11,93 \pm 0,01$	$5,95 \pm 0,03$	$786 \pm 0,04$	0,073
F3	$11,92 \pm 0,01$	$5,97 \pm 0,08$	$786 \pm 0,03$	0,066
F4	$11,97 \pm 0,01$	$6,08 \pm 0,04$	$798 \pm 0,02$	0,12
F5	$211,96 \pm 0,01$	$6,02 \pm 0,07$	$807 \pm 0,03$	0,035

فحص التحرر:

يظهر من مخطط التحرر للصيغ المدروسة أن الكمية المتحررة تراوحت بين 41% و 48% . ولم نستطع إيجاد ارتباط واضح بين وجود المواد المطرية (الجليسرين والليستين) وبين سرعة التحرر فقد وصلت الصيغة F3 الحاوية على 2% ليستين خلال عشر دقائق إلى ذروة تحررها في الوقت الذي أبدت الصيغ الحاوية على الجليسرين تحرراً أبطأ وأقل حتى بالمقارنة مع الصيغة الشاهد التي لا تحتوي على أي مادة مرطبة. تختلف هذه النتائج مع العديد من الدراسات التي توضح التأثير الإيجابي لكل من الليستين والجليسرين على الكمية المتحررة من المادة الفعالة المدروسة [17]

من الملاحظ تحرر النسبة الأكبر خلال الدقيقتين الأولى ثم الوصول إلى حالة ثابتة تقريباً ويمكن أن نعزو هذا إلى تأثير التحطيم الأولي الناتج عند اقتراب مكبسي آلة التحرر بالمرّة الأولى وقد لوحظت هذه الظاهرة في دراسة للباحث Stojanov عند تحرر السيتريزين من مضغوطات العلكة [18].



شكل 4: تحرر السيلدينافيل سترات من الصيغ المحضرة

يمكن أن يُعزى انخفاض النسبة المتحررة من السيلدينافيل سترات إلى انحلالته الضعيفة من جهة ومن عدم حبه للماء الذي يتضح من خلال معامل التوزع في الماء/اوكتانول فيميل للبقاء مع الأساس الصمغي أكثر . أشارت دراسة كل من Maggi [6] ودراسة Rassing [1] إلى الارتباط الوثيق بين الانحلالية والنسبة المتحررة من المادة الفعالة حيث تحرر 60% فقط من الكيتوبروفين ذي الانحلالية الضعيفة واحتاج الأسبيرين إلى 200 دقيقة لتحرر كامل الكمية من العلكة المحضرة. من الجدير بالذكر أيضا أن النسبة المتحررة من الأسبيرين في دراسة أخرى خلال 15 دقيقة كانت فقط 63.7% إلا أنه أظهر امتصاصية أسرع [19] وبالتالي احتمالية ظهور تأثير مسكن أسرع وهذا ما يوجه رغم التحرر الضعيف للسيلدينافيل إلى أهمية دراسة التحرر في الحيوي.

الاستنتاجات والتوصيات:

في إطار دراسات ما قبل الصياغة تم في هذا البحث دراسة توافق السيلدينافيل مع بعض السواغات اللازمة لتحضير العلكة الطبية لم تظهر النتائج أي تناقضاً. عند دراسة انحلالية السيلدينافيل سترات أظهر انحلالية منخفضة. أظهرت طريقة الضغط المباشر أنها مناسبة وسريعة لتحضير العلكة الطبية. عند التحري عن تأثير المواد المطرية على خصائص المزيج أو المضغوطات العامة وعلى سرعة تحرر السيلدينافيل أو نسبة تحررها لم يظهر نوع المادة المطرية أو تركيزها أي تأثير ملحوظ. تعتبر نسبة المادة الفعالة المتحررة منخفضة نسبياً ويمكن أن يعزى ذلك إلى ميل السيلدينافيل للأساس الصمغي أكثر من ميله للوسط المائي وإلى قلة انحلاله فيه. نوصي بمتابعة الدراسة بتحسين انحلالية السيلدينافيل سترات باستخدام طريقة مناسبة مثل التبعثر الصلب أو تشكيل المعقدات مع السيكلودكسترين. كما نوصي بإجراء دراسات سريرية لتحديد مدى الاستفادة من الامتصاص في مخاطية الفم.

المراجع

- 1) Rassing, R.M. *Chewing gum as a drug delivery system. Advanced Drug Delivery Reviews.* 13, 1994, 89-121.
- 2) Pagare, P.; Satpute, S.; Jadhav V.; Kadam, V.. *Medicated Chewing Gum: A Novel Drug Delivery System.* Journal of Applied Pharmaceutical Science. 02 (06), 2012, 40-54.
- 3) Kamimori, G.; Karyekar, C.; Otterstetter, R.; Cox, D.; Balkin, T.; Belenky, G.; Eddington, N.. *The rate of absorption and relative bioavailability of caffeine administered in chewing gum versus capsules to normal healthy volunteer.* International Journal of Pharmaceutics 234, 2002, 159–167.
- 4) Jensen, L.; Damkier, P.; Bidstrup, B.; Pedersen, R.; Nielsen, F.; Broesen, K.. *The relative bioavailability of loratadine administered as a chewing gum formulation in healthy volunteers.* European Journal of Clinical Pharmacology. 62, 2006, 437–445.
- 5) Kumar, R.; Solanki, P.; Chandra, A.. *Medicated Chewing Gum- A novel drug delivery system: An updated review.* American Journal of advanced drug delivery. 2014.
- 6) Maggi, L.; Segale, L.; Conti, S.; Ochoa Machiste, E.; Salini, A.; Conte, U.. *Preparation and evaluation of release characteristics of 3TabGum, a novel chewing device.* European Journal of Pharmaceutical Sciences. 24, 2005. 487-493.
- 7) Gobry, V.; Bouchard, G.; Carrupt, P.; Testa, B.; Girault, H.. *Physicochemical Characterization of Sildenafil: Ionization, Lipophilicity Behavior, and Ionic-Partition Diagram.* Helvetica Chimica Acta. July 2000.
- 8) www.CAYMANCHEM.com/product/10008671 . Accessed on 28.09.2017.
- 9) Andrew, R.. *Four- Year Review of Sildenafil Citrate.* Review in Urology. 4(3). 2002.
- 10) Peidro RM. *Sildenafil and exercise performance at altitude.* Medicina (B Aires). 75(4). 2015, 258-61.
- 11) British Pharmacopoeia- 2013.
- 12) Gajendran, J.; Kraemer, J.; Knudsen, S.; *Product Performance Test for Medicated Chewing Gums.* Dissolution Technology. 2010.
- 13) Pirhayati, F.H.; Shayanfar, A.; Azarbayjani, F.; Jouyban, A.; *Thermodynamic solubility and density of sildenafil citrate in ethanol and water mixtures: Measurement and correlation at various temperatures.* Journal of Molecular Liquids. 225, 2017, 631-635.
- 14) Yathirajan, H.S.; Nagaraj, B.; Nagaraja, P.; Bolte, M.; *Sildenafil citrate monohydrate.* Acta Crystallograph. E61, 2005, 0489-0491.
- 15) Paradkar, M.; Gajra, B.; Patel, B.; *Formulation development and evaluation of medicated chewing gum of anti-emetic drug.* Saudi Pharmaceutical Journal, 2015.
- 16) Kasa, P.; Jojart, I.; Kelemen, A.; Pintye-Hodi, K.; *Formulation study of directly compressible chewable polymers containing ascorbic acid.* Pharmaceutical development and Technology, 18(2), 2013, 384-389.
- 17) Pedersen, M.; Rassing, M.; *Miconazole chewing gum as a drug delivery system application of solid dispersion technique and lecithin.* Drug development and industrial pharmacy. 16(3), 1990, 2015-2030.
- 18) Stojanov, M.; Larsen, K.; *Cetirizine release from cyclodextrin formulated compressed chewing gum.* Drug development and industrial pharmacy. 38(9), 2012, 1061-1067.
- 19) Woodford, D.W.; Lesko, L.J. *Relative bioavailability of Aspirin gum.* Journal of Pharmaceutical Science. 70. 1981, 1341-1343.