

Development of Mucoadhesive Microspheres for Nasal Drug Delivery of Nateglinide for Effective Management of Diabetes Mellitus

Sameer SINGH¹*, Anis SHAIKH¹*, Praveen PATIDAR¹ & Sunil NAGVE²

¹ Institute of Pharmacy, Vikram University, Ujjain (M.P), India

² Department of Pharmaceutical Sciences, Dr. H.S. Gour University, Sagar-470003, Mp, India.

SUMMARY. The purpose of this work was to prepare and characterize novel mucoadhesive microspheres for effective management of diabetes mellitus. Microspheres are usually based on mucoadhesive polymers (chitosan, alginate, carbapol), which present advantages for intranasal drug delivery. Microspheres may also protect the drug from enzymatic metabolism and sustain drug release, prolonging its effect. The nateglinide biodegradable chitosan microspheres improved the bioavailability of the drug by intranasal administration. On the basis of the results of this study a suitable polymer concentration (4%) was selected; 1 to 4% w/v concentration of polymer, microspheres with particle size and drug loading efficiency with average size of 12.04 ± 1.5 to $20.03 \pm 0.3 \mu\text{m}$ were observed but its drug loading efficiency was 58.01 ± 1.1 to $79.08 \pm 1.3\%$. Drug polymer ratios were changed from 2:20 to 6:20 continuous increased drug payload (57.07 ± 2.1 to $79.02 \pm 1.8\%$) due to increasing the ratio of drug polymer, but as ratio raised 8:20 drug payload fallen ($76.08 \pm 1.3\%$). The concentration of TPP increased particle size of microspheres gradually raised from 13.12 ± 1.5 to $19.02 \pm 0.9 \mu\text{m}$ but drug payload initially increased from 76.12 ± 1.1 to $78.07 \pm 1.8\%$ then continuously decreased from 73.04 ± 1.3 to $60.08 \pm 0.9\%$. The optimization of process variable like stirring speed is also important for governing the particle size of formulation as the stirring speed increased (500 to 3500 rpm) continuously particle size reduced (39.09 ± 1.2 to $14.06 \pm 1.8 \mu\text{m}$) but drug payload was raised continuous, 55.04 ± 1.5 to $80.07 \pm 1.6\%$ with measuring stirring speed 500 to 3000 rpm then at stirring speed 3500 rpm drug payload decreased to $78.02 \pm 1.4\%$. Swelling index and mucoadhesivity of selected formulation was found to be 81.83% , 1.13 ± 0.48 , and 85.53 ± 2.65 . Percentage yield of formulation was increased with increasing the polymer concentration. During *in vitro* studied, $79.25 \pm 2.45\%$ drug was released from formulation.

RESUMEN. El propósito de este trabajo fue preparar y caracterizar nuevas microesferas mucoadhesivas para el tratamiento de la diabetes mellitus. Las microesferas se basan generalmente en polímeros mucoadhesivos (quitosano, alginato, carbapol), que presentan ventajas para la administración de fármacos por vía intranasal. Las microesferas también pueden proteger el medicamento del metabolismo enzimático y sostener la liberación del fármaco, prolongando su efecto. Las microesferas de quitosano nateglinida biodegradables mejoraron la biodisponibilidad del fármaco por administración intranasal. Sobre la base de los resultados de este estudio fue seleccionada una concentración de polímero adecuada (4%); con concentraciones de 1 a 4% w/v de polímero; las microesferas con tamaño de partícula y la eficiencia de la carga de fármaco se observaron con tamaño promedio de 12.04 ± 1.5 a $20.03 \pm 0.3 \mu\text{m}$ y su eficiencia de carga de fármaco fue de 58.01 ± 1.1 a $79.08 \pm 1.3\%$. Las proporciones de polímero y droga se cambiaron de 2:20 a 6:20 con mayor carga útil de drogas continua (57.07 ± 2.1 a $79.02 \pm 1.8\%$) debido al aumento de la proporción de drogas a polímero, pero al aumentar la relación 8:20 la carga útil de drogas cayó ($76.08 \pm 1.3\%$). La concentración de TPP aumentó el tamaño de partícula de las microesferas gradualmente desde 13.12 ± 1.5 a $19.02 \pm 0.9 \mu\text{m}$, pero la carga útil de drogas inicialmente aumentó de 76.12 ± 1.1 a $78.07 \pm 1.8\%$ y luego se redujo continuamente de 73.04 ± 1.3 a $60.08 \pm 0.9\%$. La optimización de la variable de proceso como la velocidad de agitación también es importante para regular el tamaño de partícula de la formulación: al aumentar la velocidad de agitación (500 a 3500 rpm) el tamaño de las partículas se redujo (39.09 ± 1.2 a $14.06 \pm 1.8 \mu\text{m}$), pero la carga útil de drogas se elevó de manera continua, de 55.04 ± 1.5 a $80.07 \pm 1.6\%$ con una velocidad de agitación de 500 a 3000 rpm, pero a una velocidad de agitación de 3500 rpm la carga útil de drogas disminuyó a $78.02 \pm 1.4\%$. El índice de hinchazón y la mucoadhesividad de la formulación seleccionada se encontró que era 81.83% , 1.13 ± 0.48 , y 85.53 ± 2.65 . El porcentaje de rendimiento de la formulación se incrementó con el aumento de la concentración de polímero. Durante estudios *in vitro*, $79.25 \pm 2.45\%$ de fármaco fue liberado de la formulación.

KEY WORDS: chitosan, diabetes mellitus, microspheres, nasal administration, nateglinide.

* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mails: sameersingh1501@gmail.com. (Sameer Singh), anisshaikh63@gmail.com (Anis Shaikh).