



PIROKSİKAM DİLALTI POLİMERİK FİLMLERİNİN HAZIRLANMASI VE *İN VİVO* DEĞERLENDİRİLMESİ

PREPARATION AND *IN VIVO* EVALUATION OF PIROXICAM SUBLINGUAL POLYMERIC FILMS

Okan Ali AKSOY^{1*} , Merve Zambak ÇOTAOĞLU² , Gizem Rüya TOPAL³ ,
Berk Alp GÖKSEL¹ , Özgür EŞİM² , Cansel KÖSE ÖZKAN² , Ayhan SAVAŞER² ,
Yalçın ÖZKAN² 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 06010, Ankara, Türkiye
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, 06010, Ankara, Türkiye
³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji ABD, 06010, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Farklı ilaç uygulamalarının etken maddelerin etkinliğini arttırabildiği bilinmesine rağmen hangi ilaç salım sisteminin daha iyi olduğu konusunda birçok çalışma bulunmaktadır. Bunun nedeninin etken maddenin özelliklerine göre bu uygulamaların daha büyük avantaj sağlamasıdır. Bu çalışmada piroksikam dilaltı polimerik film uygulamasının potansiyel kullanımı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada piroksikam dilaltı maltodekstrin ve pullulan içeren filmler hazırlanmış ve sağlıklı tavşan *in vivo* modelinde ilacın plazma düzeyleri araştırılmıştır.

Sonuç ve Tartışma: *In vivo* sonuçlar, tek doz uygulamadan sonra 10 saat içinde piroksikamın en yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaştığını göstermiştir. Ayrıca plazma ilaç profilinde olası gastrointestinal emilime karşılık gelen ikinci bir tepe noktası oluşmamıştır. Özetle, piroksikam yüklü dilaltı polimerik film uygulamasının analjezik etkinin sağlanması amacıyla kullanılabilir özellikle olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Farmakokinetik, film, maltodekstrin, piroksikam, pullulan

ABSTRACT

Objective: Although it is known that different drug applications can increase the effect of drugs, there are many studies that shows the superiority of different dosage forms. The reason of these different results is due to the different properties of used active ingredients. In this study, the potential use of piroxicam sublingual polymeric film application was investigated.

Material and Method: In the study, maltodextrin and pullulan sublingual films containing piroxicam were prepared, and plasma levels of the drug were investigated in a healthy rabbit *in vivo* model.

Result and Discussion: *In vivo* results showed that piroxicam reached its highest plasma concentrations within 10 hours after a single dose administration. Additionally, a second peak corresponding to possible gastrointestinal absorption did not occur in the plasma drug profile. In summary, it has been determined that piroxicam-loaded sublingual polymeric film application can be used to provide an analgesic effect.

Keywords: Film, maltodextrin, pharmacokinetic, piroxicam, pullulan

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Okan Ali Aksoy
e-posta / e-mail: okanali.aksoy@sbu.edu.tr, Tel. / Phone: +903123045118

GİRİŞ

İlaçların ağız yoluyla uygulanması uzun zamandır tercih edilen yöntem olmuştur. Ancak gastrointestinal sistemdeki pH dalgalanmaları, aktif farmasötik bileşenin enzimatik bozunma riski ve hepatik ilk geçiş metabolizması etken maddelerin etkinliği açısından önemli zorluklar teşkil etmekte ve bu yolu ilaçlar için önemli bir zorluk haline getirmektedir. Sonuç olarak, bu engelleri aşan alternatif ilaç uygulama yolları gün geçtikçe daha popüler hale gelmektedir [1].

Oromukozal ilaç uygulamaları, bu istenmeyen yan etkilerden arınma için cazip bir yol sunar [2]. Bu yol, lubrikasyon görevi gören ancak aynı zamanda etken maddelerin çözünürlüğünü ve permeabilitesini etkileme potansiyeline sahip olan tükürük gibi farklı koruyucu bariyerlere sahiptir [1]. Ayrıca, çözünürlüğü ve/veya geçirgenliği düşük olan ilaçların, oral mukoza difüzyonu engellenmektedir [3].

Piroksikam (PRX), ankilozan spondilit, osteoartrit, romatoid artrit, dismenore gibi akut ve kronik kas-iskelet sistemi ve eklem sorunlarını ve bu durumlarla ilişkili rahatsızlıkları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan, non-steroid yapılı bir anti-inflamatuar ilaçtır. Oral uygulama sonucu istenmeyen gastrointestinal yan etkiler gösteren etken maddeler için oral mukozadan ilaç emilimi sağlayacak yeni formülasyonların geliştirilmesine büyük ilgi vardır. Ayrıca PRX'ın suda çözünürlüğü sınırlı olduğundan, yavaş bir emilim profiline sahiptir [4] ve mukoadezif ilaç şekilleri geniş yüzey alanına sahip formülasyonları ile düşük çözünürlüğe sahip etken maddelerin biyoyararlanımını artırmaya uygun bir teknolojik stratejidir [5].

Hızlı çözünen dilaltı polimerik filmler kullanılarak, ilacın hızlı emilimi sağlanabilir ve bu da sonuçta ilacın etkisinin hızlı bir şekilde başlamasına yol açar. Yeni oral ilaç taşıyıcı sistemlerden olan dilaltı polimerik filmler, ağıza yerleştirildikten sonra birkaç saniye içinde hızla çözünür veya dağılır. Dozaj formu anında veya birkaç saniye içinde parçalanarak tükürükte çözünen veya dağılan ilaçları serbest bırakır. Dil altı mukozası ince membran ve geniş damarlar nedeniyle nispeten geçirgendir. Yüksek kan akışı nedeniyle ilaçların hızlı emilimini ve anında biyoyararlanımını sağlar [6].

Bu çalışmada, PRX dil altı polimerik filmlerinin hazırlanarak etkisinin artırılması hedeflenmiştir. Dilaltı polimerik filmler polisakkarit yapıları kullanılarak formüle edilmiş ve fizikokimyasal özellikleri karakterize edilmiştir. Hazırlanan polimerik filmler tavşanlara uygulanmış ve farmakokinetik davranışları belirlenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

PRX Dilaltı Filmlerinin Hazırlanması

Dilaltı filmleri oluşturmak için solvent dökme yöntemi kullanılmıştır [7]. Ön çalışmalara göre, film oluşturucu polimerler olarak pullulan ve maltodekstrin, plastikleştirici olarak propilen glikol, PEG 400 ve gliserol kullanılmıştır. Polimerik çözelti hazırlamak için %1.5 pullulan ve %2 maltodekstrin, 10 ml su içerisinde çözülmüş ve ardından %5 plastikleştirici ile birleştirilmiştir. Plastikleştirici içerisine manyetik karıştırma altında 100 mg PRX ilave edilmiş ve polimerik çözelti ile manyetik karıştırıcıda (400 rpm) (MS-H280-Pro, DLAB, Çin) karıştırılmıştır. İnce bir film oluşturmak için karışım önceden temizlenmiş bir cam plaka üzerine dökülmüş ve 60°C'de 4 saat etüvde (Heraeus, Thermo, Almanya) kurutulmuştur. Filmler cam plakalardan dikkatlice çıkarılmış ve 1 cm x 1 cm boyutlarında kesilerek kullanılmıştır.

In Vitro Piroksikam Salım Çalışmaları

Dilaltı polimerik filmlerden PRX salımı, USP palet yöntemi (Sotax, İsviçre) kullanılarak belirlenmiştir. Palet dönüşü 50 rpm'ye ayarlanmıştır. Sıcaklık $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 'de tutulmuştur. 5 mg PRX içeren polimerik filmlerin salım özellikleri, 500 ml distile su kullanılarak incelenmiştir. 0, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480, 960, 1200 ve 1440 dakikalarda ortamdan 1 ml'lik çözünme numuneleri toplanmış ve yerine aynı hacimde ortam sıvısı eklenmiştir. Salınan ilacın miktarı, bir DAD dedektörü (Agilent 1100, Agilent Technologies, ABD) kullanılarak 360 nm'de HPLC ile belirlenmiştir [4].

Farmakokinetik Çalışmalar

Çalışmalar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay No: 2021-23). Dilaltı polimerik filmler, erkek Yeni Zelanda tavşanlarına (n= 3) (vücut ağırlığı 2000 ± 200 g) 20 mg'lık tek bir dozda uygulanmıştır. Tedavi sonrasında t=0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 10, 24, 36 ve 48. saatlerde seri kan örnekleri alınarak önceden heparinize edilmiş santrifüj tüplerine aktarılmıştır. Numuneler 4000 g'de 10 dakika boyunca santrifüjleme yoluyla ekstrakte edilmiştir. Numunelerin analizi için bir HPLC sistemi kullanılmıştır. Plazma örneklerinde PRX konsantrasyonunu belirlemek için kullanılan HPLC parametreleri şunlardır: C18 kolonu (250 mm x 3 mm id, 5 µm), 0.8 ml/dak akış hızı, dalga boyu: 360 nm, 20 µl enjeksiyon hacmi, mobil faz: 0,04 M KH₂PO₄: asetonitril. metanol (50:40:10 h/h/v) (pH 3.8). İlaç konsantrasyonu-zaman eğrisinin (AUC) altındaki alanı belirlemek için trapez yöntemi kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm deneysel sonuçlar, en az üç ölçümün ortalama değeri \pm standart sapması olarak gösterilmiştir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Polimerik Filmlerin Hazırlanması

Ön formülasyon çalışmalarında; toksisite göstermemesi dikkate alınarak distile su kullanılmıştır. Öncelikle pullulan (%1.5) ve maltodekstrin (%2) su içerisinde çözülmüştür. Çözeltilen 4.5 ml alınarak üzerine 0.5 ml plastikleştirici eklenmiştir. Plastikleştiricinin etkisinin incelenmesi ve uygulama için en uygun plastikleştiricinin seçilmesi amacıyla 3 farklı polimer (propilen glikol, gliserin ve PEG 400) incelenmiştir (Tablo 1). Maltodekstrin-pullulan çözeltisi üzerine 20 mg PRX içeren 0.5 ml plastikleştirici eklenmiş ve oluşan süspansiyon kalıplara dökülerek hava kabarcıklarının çıkması için kalıplar 12 saat oda sıcaklığında bekletilmiştir. Hazırlanan formülasyon daha sonra etüvde 60°C'de kurumaya bırakılmıştır. Kurutma numuneleri her saatte uygun filmin oluşması açısından değerlendirilmiş ve optimum kuruma süresi 4 saat olarak belirlenmiştir (Şekil 1).

Tablo 1. Ön formülasyon çalışmalarında kullanılan formüller

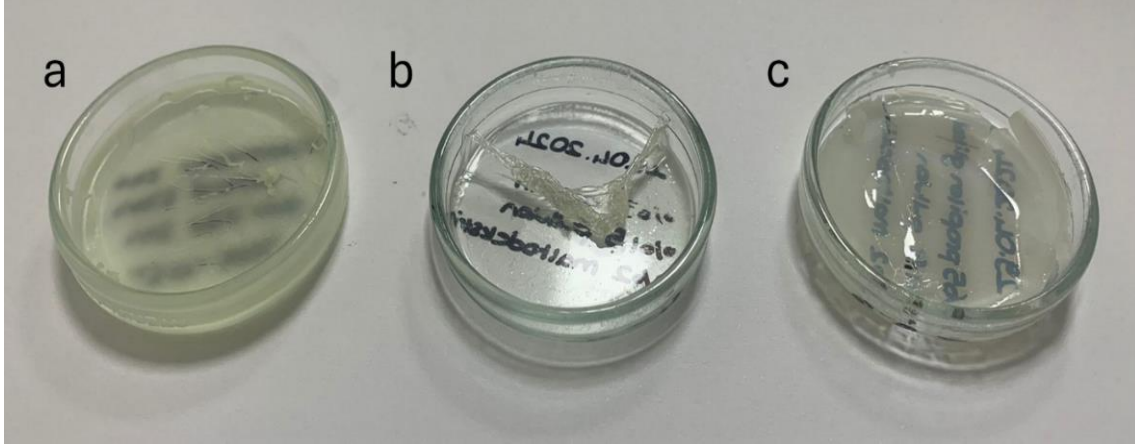
PRX	Pullulan	Maltodekstrin	Plastikleştirici		
			Propilen Glikol	Gliserin	PEG 400
20 mg	% 1.5	% 2	% 5		
20 mg	% 1.5	% 2		% 5	
20 mg	% 1.5	% 2			% 5

Hazırlanan formülasyonlar incelendiğinde PEG 400 içeren filmlerin uygulama için uygun olmadığı tespit edilmiştir. Söz konusu formülasyona ait elde edilen filmler, dilaltı uygulama için kabul edilemeyecek kadar opak ve kırılğan bulunmuştur (Şekil 1a) Ayrıca elde edilen filmler incelendiğinde sarı-yeşil renk gözlenmiş ve bunun nedeninin PRX'in polimorfik dönüşüme uğraması olduğu belirtilmiştir [8]. Amorf PRX'in sarı rengi, moleküller arası proton transferi ile oluşan zwitteriyonik PRX moleküllerine atfedilir. Polar çözücüler kullanılarak hazırlanan PRX çözeltileri de sarıdır ve zwitteriyonik PRX molekülleri içerir. Zitteriyonik PRX molekülü, anyonik enolat ve katyonik piridinyum fonksiyonel gruplarından kaynaklanan çeşitli rezonans formlarına sahiptir. Çeşitli kristalli bileşiklerin ve PRX çözeltilerinin sarı rengi, zwitteriyonik PRX moleküllerinin uzun süreli konjugasyonuna atfedilir [9].

Gliserinin plastikleştirici olarak kullanıldığı filmler şeffaf fakat yapışkan bir yapı oluşturduğu tespit edilmiştir. Hassas dozlamaya gerektiren formülasyonlarda elde edilen yapışkanlık uygun büyüklükte kullanılabilir yapılar elde edilmesine engel olmaktadır. Bu halile elde edilen gliserin filmler de kullanım için uygun bulunmamıştır (Şekil 1b). Propilen glikol içeren filmlerin ise uygun adeziv özellikte ve

uygulanabilir yapıda olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak plastikleştirici olarak propilen glikol seçilmiştir (Şekil 1c).

Metilen mavisi ile yapılan çalışmada, plastikleştirici olarak PEG 400 kullanılan filmler, bukkal uygulama için kabul edilemeyecek kadar opak ve kırılğan bulunmuştur. Çalışmamızda olduğu gibi gliserol plastikleştirici olarak kullanıldığında şeffaf fakat yapışkan bir film oluştuğu ve propilen glikolün plastikleştirici olarak kullanılması ile filmlerin yeterli mekanik özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir [10].



Şekil 1. a) PEG 400, (b) gliserol ve (c) propilen glikol ile hazırlanan PRX dilaltı filmlerine ait görseller

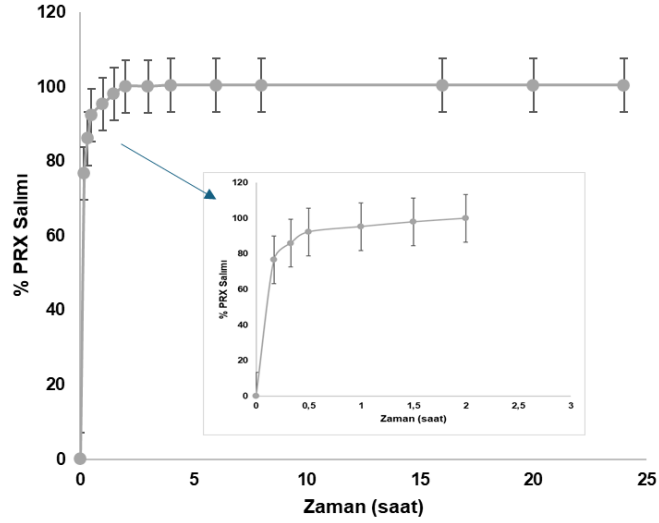
***In Vitro* Piroksikam Salım Çalışmaları**

PRX gibi sınıf II ilaçlar için (zayıf çözünürlük, yüksek geçirgenlik) çözünme hızı sıklıkla oral absorpsiyon hızını kontrol eder [11]. PRX dissolüsyon testi USP'ye göre distile su içerisinde gerçekleştirilmektedir [12]. PRX içeren ağızda dağılan tablet formülasyonları şu anda akut ağrı tedavisi için 20 mg dozunda piyasada kullanılmaktadır. Bu nedenle çözünme hızı çalışmalarında 20 mg PRX içeren ağızda dağılan film formülasyonları kullanılmıştır. Çözünme hızı sonuçları incelendiğinde PRX'in önce hızlı bir şekilde %80'inin çözündüğü daha sonra ise 2 saat içerisinde etken maddenin tamamının çözündüğü tespit edilmiştir. Polimerik film hazırlanmasında plastikleştirici olarak propilen glikol kullanılmaktadır. Formülasyona eklenen propilen glikol aynı zamanda çözünürlük artırıcı etki göstermektedir. Yüksek ve hızlı çözünürlüğün nedeninin eklenen plastikleştirici olduğu düşünülmektedir (Şekil 2) [13]. Noyes-Whitney çözünme modelinde öngörüldüğü gibi, PRX çözünme hızındaki iyileşmenin temel olarak film oluşum süreci nedeniyle artan yüzey/hacim oranından kaynaklandığı sonucuna varılabilir [5].

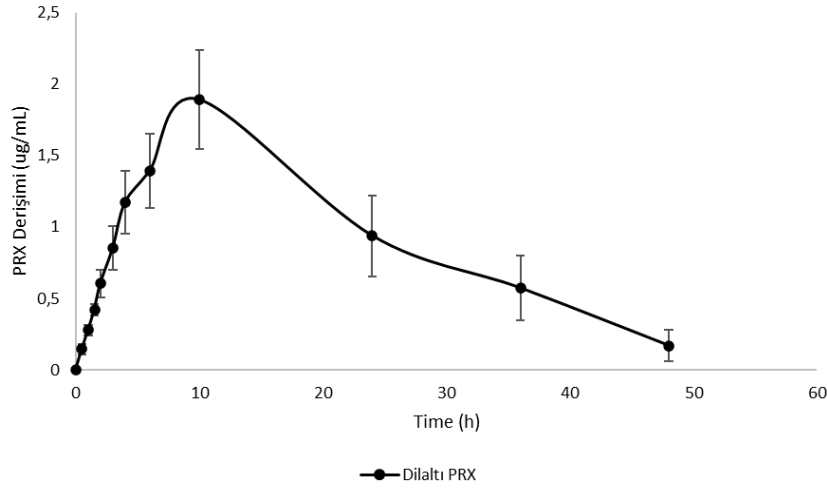
Farmakokinetik Çalışmalar

Tek doz uygulamadan sonra, dil altı PRX filminin plazma konsantrasyonları 30 dakika içinde elde edilmiştir (Şekil 3). Ayrıca dil altı filmin olası gastrointestinal emilimine karşılık gelen ikinci bir tepe noktası tespit edilmemiştir [14]. Bu profil emilimin yüksek oranda dilaltından gerçekleştiğini göstermektedir. Formüle edilen film, Yüksek biyoyararlanım göstermesi ve emilimin dilaltından olması nedeniyle sadece PRX uygulaması için değil dilaltı uygulamanın avantaj sağladığı diğer etken maddeler için de yüksek potansiyel göstermektedir.

Dil altı PRX filminin uygulanmasının ardından tespit edilen farmakokinetik parametreler Tablo 2'de verilmiştir. Emilimin tüm farmakokinetik parametreleri, yani C_{max}, T_{max} ve AUC, dil altı film formülasyonu olarak uygulandığında PRX'in yüksek biyoyararlanımını gösterdiği tespit edilmiştir. Plazma ilaç seviyelerinin karşılık gelen kan seviyeleriyle aynı olduğu varsayılarak ilaçların toplam vücut klirensi (Cl) tahmin edilebilir. PRX uygulamalarından hesaplanan Cl 0.51±0.01 (mg)/(µg/ml)/saattir. Ayrıca dil altı PRX uygulaması sonrası literatüre göre yüksek bir seviye olan [AUC] 0-48 saat 36.74±0.59 µg/ml/saat olarak tespit edilmiştir [15].



Şekil 2. PRX dilatı filmlerine ait çözünme hızı grafiği



Şekil 3. PRX dilatı filmlerine ait farmakokinetik profil

Tablo 2. PRX dilatı filmlerine ait farmakokinetik parametreler

Parametre	Birim	Dilatı PRX
Plazma doruk süresi (Tmax)	h	10.00±0.00
Plazma doruk derişimi (Cmax)	µg/ml	1.52±0.14
Eğri Altında Kalan Alan 0-t zamanı (AUC 0-t)	µg/ml*h	36.74±0.59
Eğri Altında Kalan Alan 0-∞ zamanı (AUC 0-∞)	µg/ml*h	39.13±0.05
İlk an konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki toplam alan (AUMC 0-∞)	µg/ml*h ²	774.31±45.29
Ortalama yaşam süresi (MRT 0-∞)	H	19.78±1.13
Dağılım hacmi/ Gözlenen emilim oranı (Vz/F_obs)	(mg)/(µg/ml)	7.52±0.81
Klirens/ Gözlenen emilim oranı Cl/F_obs	(mg)/(µg/ml)/h	0.51±0.01

Sonuç olarak bu çalışmada, PRX dilatı polimerik filmleri başarıyla hazırlanmıştır. Hazırlanan polimerik filmlerin yüksek çözünme hızı gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca hazırlanan filmlerin

tavşanlarda farmakokinetik davranışları incelenmiş ve gastrointestinal emilimi gösteren ikincil bir tepe noktası oluşmadığı tespit edilmiştir. Özellikle gastrointestinal sistemde ilk geçiş etkisine uğramaları ve hızlı etki istenmesi nedeniyle non-steroidal anti inflamatuvar ilaçların dilaltı uygulanması umut verici bir yaklaşımdır. Çalışmamız sonucunda hazırlanan filmlerin PRX uygulaması amacıyla kullanılabilir olduğu tespit edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi tarafından (BAP: 2022/060) desteklenmiştir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: O.A.A., Y.Ö.; Tasarım: M.Z.Ç., Ö.E.; Denetim: G.R.T., A.S.; Kaynaklar: O.A.A., B.A.G.; Malzemeler: C.K.Ö., Y.Ö.; Veri Toplama ve/veya İşleme: C.K.Ö., B.A.G., G.R.T.; Analiz ve/veya Yorumlama: O.A.A., Ö.E.; Literatür Taraması: O.A.A., Ö.E., M.Z.Ç.; Makalenin Yazılması: O.A.A., A.S.; Kritik İnceleme: O.A.A., M.Z.Ç., Ö.E., G.R.T., B.A.G., C.K., A.S., Y.Ö.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

ETİK KURUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane HADYEK tarafından 2021-23 sayılı etik kurul izni alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Baumgartner, R., Teubl, B.J., Tetyczka, C., Roblegg, E. (2016). Rational design and characterization of a nanosuspension for intraoral administration considering physiological conditions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(1), 257-267. [\[CrossRef\]](#)
2. Dubashynskaya, N.V., Petrova, V.A., Skorik, Y.A. (2024). Biopolymer drug delivery systems for oromucosal application: Recent trends in pharmaceutical R&D. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(10), 5359. [\[CrossRef\]](#)
3. Chatap, V.K., Maurya, A.K., Deshmukh, P.K., Zavar, R.L. (2013). Formulation and evaluation of nisoldipine sublingual tablets using pullulan & chitosan for rapid oromucosal absorption. *Advances in Pharmacology and Pharmacy*, 1(1), 18-25. [\[CrossRef\]](#)
4. Aksoy, O.A., Zambak Çotaoğlu, M., Fatsa, T., Topal, G.R., Eşim, Ö., Göksel, B.A., Hoşbul, T., Özkan, C. K., Savaşer, A., Özkan, Y. (2023). Preparation of Piroxicam nanosuspensions by high pressure homogenization and evaluation of improved bioavailability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 49(12), 715-722. [\[CrossRef\]](#)
5. Lai, F., Pini, E., Angioni, G., Manca, M.L., Perricci, J., Sinico, C., Fadda, A.M. (2011). Nanocrystals as tool to improve piroxicam dissolution rate in novel orally disintegrating tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79(3), 552-558. [\[CrossRef\]](#)
6. Hirpara, F., Debnath, S.K., Saisivam, S.J.B. (2014). Optimization & screening of different film forming polymers and plasticizers in fast dissolving sublingual film. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(6), 41-42.
7. Siemann, U. (2005). Progress in Colloid and Polymer Science. In: N.Stribeck and B.Smarsly (eds.), Solvent cast technology-a versatile tool for thin film production, in Scattering methods and the properties of polymer materials, (pp.1-14). 2005, Berlin, Springer. [\[CrossRef\]](#)
8. Childs, S.L., Hardcastle, K.I. (2007). Cocrystals of piroxicam with carboxylic acids. *Crystal Growth & Design*, 7(7), 1291-1304. [\[CrossRef\]](#)
9. Sheth, A.R., Lubach, J.W., Munson, E.J., Muller, F.X., Grant, D.J.W. (2005). Mechanochromism of piroxicam accompanied by intermolecular proton transfer probed by spectroscopic methods and solid-phase changes. *Journal of the American Chemical Society*, 127(18), 6641-6651. [\[CrossRef\]](#)
10. Esim, Ö. (2019). Preparation and *in vitro* evaluation of methylene blue films for treatment of oral mucosal diseases. *Gülhane Medical Journal*, 61(3), 109. [\[CrossRef\]](#)

11. Ramesh, V., Meenakshi, S., Jyothirmayee, N., Bullebbai, M., Noorjahan, S., Rajeswari, G., Babu, G.N., Madhavi, D.L. (2016). Enhancement of solubility, dissolution rate and bioavailability of BCS Class II Drugs. *International Journal of Pharma And Chemical Research*, 2(2), 2395-3411.
12. US Pharmacopeia (USP) Web site. (2016). Retrieved May 1, 2016 from <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/biologics/USPNF810G-GC-1132-2017-01.pdf>. Eriřim tarihi: 10.06.2024.
13. Esim, O., Ozkan, C.K., Kurbanoglu, S., Arslan, A., Tas, C., Savaser, A., Ozkan, S.A., Ozkan, Y. (2019). Development and *in vitro/in vivo* evaluation of dihydroergotamine mesylate loaded maltodextrin-pullulan sublingual films. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45(6), 914-921. [CrossRef]
14. Bredenberg, S., Duberg, M., Lennernäs, B., Lennernäs, H., Pettersson, A., Westerberg, M., Nyström, C. (2003). *In vitro* and *in vivo* evaluation of a new sublingual tablet system for rapid oromucosal absorption using fentanyl citrate as the active substance. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20(3), 327-334. [CrossRef]
15. Kate, V.K., Payghan, S.A., Shinde, A.J. (2013). Single dose pharmacokinetics of mucoadhesive fast disintegrating sublingual tablet of piroxicam in rabbits. *Inventi Impact: Pharmacokinetics & Pharmacodynamics*, 2013(3), 137-141.