

**Polymerization**  
Quarterly, 2019  
Volume 9, Number 1  
Pages 3-13  
ISSN: 2252-0449

# Mucoadhesive Drug Delivery Systems

Fariba Hashemi Afzal and Fariba Ganji\*

Biomedical Engineering Group, Chemical Engineering Faculty, Tarbiat Modares  
University, P.O. Box 14155-143, Tehran, Iran

Received: 14 September 2018, Accepted: 27 November 2018

## Abstract

**M**ucoadhesive systems are new drug delivery mechanisms that are considered highly favorable in recent years due to the ability to stick and stay on the mucus and release their drug content in a sustained manner. Drug delivery through the mucosa is a good route for a large population of patients especially for those with swallowing problems. This route has important advantages over the oral route, including bypassing hepatic first pass metabolism and avoiding the drug degradation within the gastrointestinal tract. Mucoadhesive dosage forms can be prepared in various forms, such as tablet, gel, oral film, spray, viscous solution and micro/nanoparticle, and can be used in drug delivery through the oral, intestine, ocular, nasal, vaginal, and other mucosal routes. The most important component of these systems is the polymer. Mucoadhesive polymers, in addition to acting as the mainstay of these formulations, also control the release and penetration of the drug, thereby contributing to the therapeutic benefits of these systems. Hence, mucoadhesive characteristics include factors related to bioadhesive polymers and the medium in which the polymers reside. In this article, the mucoadhesive systems; various types of dosage forms; mechanism and theories of mucoadhesion and factors affecting mucoadhesion are discussed.

## Key Words

drug delivery systems,  
mucoadhesive,  
mucosal pathway,  
mechanism of mucoadhesion,  
release property

(\*) To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: fganji@modares.ac.ir

## سامانه‌های دارورسانی مخاطچسب

فریبا هاشمی افضل، فریبا گنجی\*

تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده مهندسی شیمی، گروه مهندسی زیست‌پزشکی،

صندوق پستی ۱۴۳-۱۴۱۵۵

دریافت: ۱۳۹۷/۶/۲۳، پذیرش: ۱۳۹۷/۹/۶

سامانه‌های دارورسانی مخاطچسب از جمله سامانه‌های نوین دارورسانی هستند که به علت قابلیت چسبندگی، باقی ماندن بر سطوح مخاطی و آزادسازی داروی موجود در آن‌ها، در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته‌اند. دارورسانی مخاطی، نه تنها برای افراد دارای مشکل بلع، بلکه برای جمعیت زیادی از بیماران، مسیر مناسبی است. همچنین مسیر یادشده مزیت‌های شاخصی در برابر مسیر خوراکی از جمله پشت سر گذاشتن تخریب اولیه کبد و جلوگیری از حذف دارو در دستگاه گوارش دارد. فرمول‌بندی‌های مخاطچسب را می‌توان در اشکال دارویی مختلف از جمله قرص، ژل، فیلم دهانی، افشانه، محلول گرانزو و میکرو یا نانوذرات تهیه و برای دارورسانی از مخاط دهان، روده، چشم، بینی، واژن و سایر مسیرهای مخاطی استفاده کرد. مهم‌ترین جزء این سامانه‌ها، پلیمر است. پلیمرهای مخاطچسب، افزون بر این که به عنوان بستر اصلی ساخت فرمول‌بندی‌های مزبور عمل می‌کنند، مقدار رهایش و نفوذ دارو را نیز کنترل و به مزایای درمانی این سامانه‌ها کمک می‌کنند. از این رو، ویژگی‌های مخاطچسبی تحت تأثیر خواص پلیمر و شرایط محیطی قرار می‌گیرد که پلیمر در آن ساکن است. در این مقاله، سامانه‌ها و انواع مختلف فرمول‌بندی‌های مخاطچسب، سازوکار و نظریه‌های مخاطچسبی و عوامل موثر بر چسبندگی بررسی شده‌اند.

بسپارش  
فصلنامه علمی  
سال نهم، شماره ۱،  
صفحه ۱۳-۳، ۱۳۹۸  
ISSN: 2252-0449

### چکیده



فریبا هاشمی افضل



فریبا گنجی

### واژگان کلیدی

سامانه‌های دارورسانی،  
مخاطچسبی،  
مسیر مخاطی،  
سازوکار مخاطچسبی،  
خواص رهایشی

## مقدمه

در سامانه‌های دارورسانی، هدف افزایش زیست‌دسترس‌پذیری (bioavailability) به داروها در زمان‌ها و محل‌های خاص از بدن، قابلیت حفظ غلظت دارو در حد نسبتاً ثابتی برای مدت مشخص، قابلیت تنظیم سرعت رهایش دارو، قابلیت دارورسانی چندگانه، افزایش اثربخشی دارو و کاهش آثار جانبی آن بر سایر سلول‌های سالم است [۱]. در سه دهه اخیر، مسیر مخاط به‌عنوان نفوذپذیری مناسب، وجود عروق خونی زیاد و قابلیت هدفمندسازی محل رهایش دارو، از راه نگهداری سامانه حاوی دارو در تماس با محل مدنظر، به‌عنوان مسیر ایده‌آلی برای دارورسانی مورد توجه قرار گرفته است. این سامانه‌های دارورسانی بر اساس اتصال به ناحیه جذب مدنظر بنا شده‌اند. محل جذب می‌تواند اپیتلیوم و مخاط باشد که در حالت انجام دارورسانی از راه مخاط، به آن سامانه مخاطچسب می‌گویند [۲]. مزایای دارورسانی از راه مخاط عبارت‌اند از:

- ۱- متمرکز ساختن غلظت زیادی از دارو در ناحیه معینی از بدن، که نتیجه آن افزایش مقدار جذب و زیست‌دسترس‌پذیری دارو خواهد بود [۲].
- ۲- با افزایش غلظت دارو در ناحیه محدود و معین در پشت غشای بافت مدنظر، می‌توان سرعت آزادسازی و جذب دارو را

از غشا به‌طور کنترل‌شده پیش‌بینی کرد [۲]. سامانه‌های دارورسانی کنترل‌شده باعث افزایش راحتی بیمار، استفاده از مقدار داروی کمتر و کاهش عوارض جانبی، مقدار نوسانات دارو در جریان خون و هزینه می‌شوند [۳].

۳- جلوگیری نسبی از متابولیسم دارو ناشی از اثر عبور اولیه کبدی از مهم‌ترین مزایای این روش دارورسانی است [۲].  
معایب مربوط به مسیر دارورسانی مخاطی عبارت‌اند از: pH محیط، نفوذپذیری کم مخاط برای داروهای درشت‌مولکول، زمان اقامت کم، سطح کم مخاط و احساس ناراحتی که بیمار در حین استفاده از این سامانه‌ها پیدا می‌کند. برخلاف چالش‌های موجود، مخاط به‌دلیل دارابودن ساختار و خواص ویژه بافت‌شناختی، شرایط مناسبی را برای دارورسانی موضعی و سامانه‌ای فراهم می‌کند که معایب این مسیر را کم‌اهمیت می‌سازد [۲].

## سامانه‌های مخاطچسب

سامانه‌های مخاطچسب ایده‌آل باید از قابلیت چسبندگی به مخاط، افزایش نفوذپذیری مخاطی و داشتن طعم و مزه مناسب برخوردار باشند، باعث ایجاد حساسیت یا تحریک بیمار نشوند و جذب دارو را راحت‌تر کنند [۴]. برخی از سامانه‌های مخاطچسب تجاری شده در جدول ۱ گزارش شده‌اند [۵-۱۱]. حفظ ساختار دوز

جدول ۱- سامانه‌های مخاطچسب تجاری شده.

نام تجاری	پلیمر مخاطچسب	شرکت سازنده	کاربرد	فرمول‌بندی دارویی	مرجع
Buccastem	پلی‌وینیل‌پیرولیدون، صمغ زانتان، صمغ لوبیای لوکاست (locust bean) یا کاربین	Rickitt Benckier	حالت تهوع، استفراغ، میگرن و سرگیجه	قرص	۵ و ۶
Suscard	هیدروکسی‌پروپیل‌متیل سلولوز	Forest	فشار خون بالا، درد قفسه سینه	قرص	۵ و ۷
Orabase	پکتین، ژلاتین	Conva Tech	بی‌حس‌کننده موضعی، تسکین درد	چسب دهانی	۵ و ۸
Corsodyl Gel	هیدروکسی‌پروپیل‌متیل سلولوز	Glaxosmithkline	جلوگیری از پوسیدگی دندان، ضد عفونت	ژل مخاط دهانی	۵ و ۹
Luborant	سدیم‌کربوکسی‌متیل سلولوز	Antigen	کمبود بزاق، بیماری Sjogren	بزاغ مصنوعی	۵ و ۱۰
Saliveze	سدیم‌کربوکسی‌متیل سلولوز	Wyvem	کمبود بزاق و کاهش رطوبت دهان	بزاغ مصنوعی	۵ و ۱۱

تعویض کوتاه و اختلال در عملکردهای فیزیولوژیکی حفره بینی، از این مسیر نیز بیشتر برای دارورسانی در شرایط حاد استفاده می‌شود [۴، ۱۲].

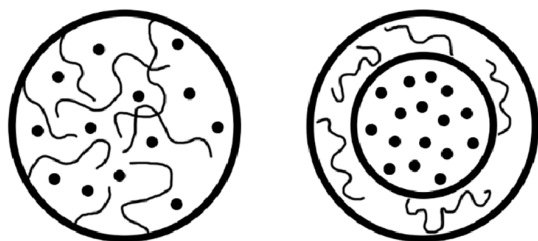
می‌توان گفت، مخاط دهان مسیر در دسترس‌تر و قابل‌پسندتری برای دارورسانی مخاطی است و در بین مسیرهای مخاط دهان، مسیرهای گونه و زیربانی، متداول‌ترین مسیرهای انتقال دارو در حفره دهان هستند. مسیر گونه برای دارورسانی آهسته و کنترل‌شده مناسب‌تر است [۱۲]. جدول ۲، کاربرد سامانه‌های مخاط‌چسب در مسیرهای مخاطی مختلف از جمله بینی، واژن، چشم، روده، دهان و غیره را نشان می‌دهد [۲۳-۱۳].

دارویی در محل جذب، عامل مهمی است که موفقیت یا عدم موفقیت سامانه‌های دارورسانی را تعیین می‌کند. استفاده از این سامانه‌های مخاط‌چسب برای حفظ تماس نزدیک و طولانی‌مدت بین فرمول‌بندی و مخاط ضروری است و باعث افزایش زمان ماند دوز دارویی و جذب دارو می‌شود [۴].

سامانه‌های مخاط‌چسب در مسیرهای مخاطی مختلف از جمله بینی، واژن، چشم، روده، دهان و غیره کاربرد دارند. از این میان، مخاط چشم و واژن به دلیل عدم پذیرش بیمار، تنها به‌عنوان مسیرهایی برای دارورسانی موضعی استفاده می‌شوند [۱۲]. از مخاط بینی و روده هم برای دارورسانی سامانه‌ای و هم موضعی استفاده می‌شود. با وجود این، به دلیل سطح در دسترس کم، زمان

جدول ۲- کاربرد سامانه‌های مخاط‌چسب در مسیرهای مخاطی مختلف.

مرجع	هدف	نوع فرمول‌بندی	دارو	پلیمر	طبقه‌بندی
۱۳	افزایش زیست‌دسترسی پذیری	ژل	Pilocarpine	آلژینات	چشمی
۱۴	افزایش زمان ماند	میکروذرات	Piroxicam	پکتین	
۱۵	افزایش زیست‌دسترسی پذیری	قرص	Zolmitriptan	صمغ زانتان	دهانی
۱۶	افزایش زمان ماند و رهایش طولانی‌مدت	فیلم	Ibuprofen	پلی‌وینیل‌پیرولیدون، سدیم کربوکسی‌متیل سلولوز	
۱۷	افزایش زمان ماند	ژل (پماد)	Sodium-Salicylate, Brilliant-Blue-FCF	کاربوپول	
۱۸	افزایش زیست‌دسترسی پذیری	مایع	Insulin	کیتوسان گلوتامات	بینی
۱۸	//	افشانه	Ketorolac acid	سلولوز میکروبلوری	
۱۸	//	ژل	Ciprofloxacin	هیدروکسی‌اتیل سلولوز	
۱۸	//	پودر	Apomorphine	پلی‌کاربوفیل	
۱۹	//	قرص	Captopril	کاربوپول، اتیلن گلیکول	روده‌ای
۲۰	افزایش زیست‌دسترسی پذیری و مدت زمان رهایش	نانوذرات	Insulin	کیتوسان، کاربوپول	
۲۱	افزایش زیست‌دسترسی پذیری	پچ‌های پوشش یافته با کپسول	Insulin	پکتین، سدیم کربوکسی‌متیل سلولوز	
۲۲	رهایش طولانی‌مدت	ژل	Chlorampheniol	کاربوپول	واژن
۲۳	ارزیابی فیلم‌های ضد میکروب	فیلم	Polystyrene sulfonate	پلی‌وینیل‌الکل، هیدروکسی‌اتیل سلولوز، هیدروکسی‌پروپیل متیل سلولوز	

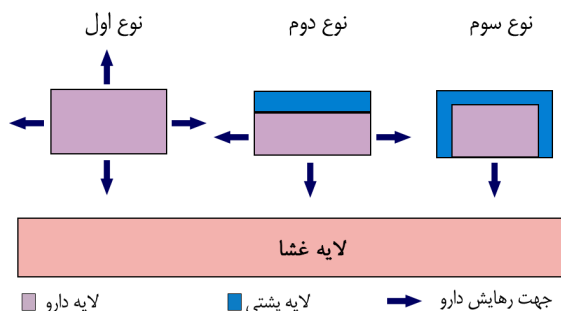


سامانه ماتریسی

سامانه مخزنی

- بلور دارو
- مولکول دارو
- ~~~~ زنجیر پلیمر

شکل ۲- تقسیم‌بندی سامانه‌های دارویی بر اساس ساختار.



شکل ۱- تقسیم‌بندی فرمول‌بندی‌های دارویی بر اساس جهت رهایش دارو [۲].

## طبقه‌بندی فرمول‌بندی‌های مخاط‌چسب

معمولاً برای دارورسانی موضعی به‌کار می‌روند. در این زمینه، محصول‌هایی مانند شوینده‌های دهان و خوشبوکننده‌ها به حالت تجاری درآمده‌اند. در این فرمول‌بندی‌ها، امکان هدایت مقدار دقیق دارو وجود ندارد، بلکه دارو به‌طور غیرقابل کنترل وارد مخاط می‌شود. البته مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهد، این شکل دارویی می‌تواند با روش یون‌رسانی به‌طور کنترل‌شده‌تری استفاده شود [۲، ۲۴].

### افشانه‌ها

افشانه‌ها از جایگزین‌های مناسب شکل‌های دارویی جامد هستند و می‌توانند دارو را به مایع بزاقی یا روی سطح مخاط انتقال دهند، در نتیجه جذب دارو به‌آسانی انجام می‌گیرد. از آنجا که افشانه‌ها، دارو را به‌شکل ذرات یا قطره‌های ریز آزاد می‌کنند، زمان جذب دارو کاهش می‌یابد [۲۴].

### فرمول‌بندی‌های نیمه‌جامد

این فرمول‌بندی‌ها شامل ژل‌ها، پمادها و کرم‌هایی است که معمولاً به‌طور موضعی روی سطح مخاط برای اثرگذاری سامانه‌ای یا موضعی قرار می‌گیرند. این شکل‌های دارویی معمولاً از پلیمر، دارو و سایر افزودنی‌های لازم به حالت محلول یا تعلیق در یک باز تشکیل شده‌اند. هیدروژل‌ها می‌توانند به‌شکل نیمه‌جامد نیز برای دارورسانی به‌کار روند. پلیمرهای تشکیل‌دهنده آن‌ها در محیط‌های آبی، بدون حل شدن آبدار می‌شوند. سپس در شرایط ویژه، مولکول‌های به‌دام‌افتاده در آن‌ها، به‌آرامی در اثر نفوذ یا تخریب آزاد می‌شوند. هیدروژل‌های حساس به دما می‌توانند با سرنگ به‌آسانی منتقل شده و در ناحیه مدنظر پخش شوند. در این فرمول‌بندی‌های دارویی، امکان رهایش نایکنواخت دارو وجود دارد. همچنین، زمان ماند کم،

پژوهش‌های مداوم درباره توسعه مسیر مخاطی، به تولید شکل‌ها و فرمول‌بندی‌های مخاط‌چسب مختلف از جمله محلول‌ها، قرص‌های مکیدنی یا جویدنی، افشانه‌ها، پچ‌ها، فیلم‌ها و هیدروژل‌ها منجر شده که تقسیم‌بندی‌های متعددی برای آن‌ها ارائه شده است [۲].

براساس جهت رهایش دارو، این فرمول‌بندی‌ها به سه نوع تقسیم می‌شوند (شکل ۱). نوع اول سامانه تک‌لایه‌ای با قابلیت آزادسازی دارو در چند جهت است که در نتیجه بیشترین اتلاف دارو در محل تجویز سامانه در این مدل مشاهده می‌شود. در دسته دوم، لایه پستی نفوذناپذیری روی لایه زیست‌چسب دارویی قرار داده شده و سامانه دولایه‌ای ایجاد کرده است که از رهایش دارو از سطح بالایی در حفره دهان جلوگیری می‌کند. نوع سوم، سامانه رهایشی یک‌جهتی است. در نوع سوم، مقدار داروی اتلافی بسیار کمتر است، زیرا دارو فقط از لایه چسبیده به مخاط و درست در جهت مناسب آزاد می‌شود [۲].

تقسیم‌بندی دیگر، براساس ساختار است که به دو دسته مخزنی و ماتریسی طبقه‌بندی می‌شوند (شکل ۲). در نوع مخزنی، مقدار زیادی از دارو در مخزنی ذخیره می‌شود که با غشای پلیمری کنترل‌کننده مقدار آزادسازی دارو محصور شده است. در سامانه‌های ماتریسی، دارو در ماتریس پلیمری پراکنده شده و رهایش مواد با انتشار از راه شبکه پلیمری کنترل می‌شود [۲]. همه این محصولات در چهار دسته کلی فرمول‌بندی‌های مایع، افشانه، نیمه‌جامد و جامد قرار می‌گیرند [۲۴].

### فرمول‌بندی‌های مایع

این فرمول‌بندی‌ها شامل محلول‌ها و تعلیق‌هایی است که از انحلال و پراکنش ذرات دارو در محیط محلول مناسب تشکیل می‌شوند و

به‌ویژه برای پلیمرهای غیرچسبنده در محل اثر از محدودیت‌های این نوع فرمول‌بندی به‌شمار می‌آید [۲،۲۴].

### فرمول‌بندی‌های جامد

این شکل دارویی را می‌توان گسترده‌ترین شکل دارورسانی مخاط‌چسب دانست که شامل قرص، فیلم-ویفر (wafer) و میکرو-نانوذرات است [۲].

### قرص‌ها

قرص‌ها متداول‌ترین سامانه دارورسانی برای مخاط هستند که هم برای دارورسانی موضعی و هم برای دارورسانی سامانه‌ای کاربرد دارند. این نوع از قرص‌ها کوچک، بیضی و تخت هستند و قطری حدود ۵-۵۸ mm دارند. هنگامی که قرص‌ها به مخاط می‌چسبند، نرم می‌شوند و تا زمان حل شدن کامل، در محل خود ثابت می‌مانند. از معایب عمده قرص‌های مخاط‌چسب، عدم انعطاف‌پذیری فیزیکی آن‌هاست که به عدم استفاده بیمار برای مدت طولانی یا استفاده مکرر از آن منجر می‌شود.

قرص‌های مخاط‌چسب بیشتر با روش فشرده‌سازی مستقیم تولید می‌شوند. از سوی دیگر، برای اطمینان از رهایش یک‌جهتی دارو در محل اثر آن، می‌توان دارو را در پوشش حل‌ناپذیر قرار داد [۴،۲۴].

### فیلم‌ها-ویفرها

فیلم‌های نازک دهانی نوع پیشرفته شکل‌های دارویی جامد هستند. این سامانه‌های دارورسانی با توجه به انعطاف‌پذیری زیاد، بیمارپسندی، مقدار داروی دقیق‌تر در مقایسه با شربت‌ها، امکان قطع دارو در صورت نیاز، عملکرد موضعی و دقیق در محل اثر، جذب خوب در سطح لایه مخاط، اندازه کوچک و ضخامت کم، غیرتزریقی بودن و عدم نیاز به تجهیزات خاص برای راه‌اندازی صنعتی مورد توجه بسیاری واقع شده‌اند. افزون بر این، فیلم‌های مخاط‌چسب در بیماران دارای مشکل بلع، برای کودکان و

سالمندان بسیار مناسب است [۲۵،۲۶]. با وجود این، معایب و محدودیت‌هایی چون قابلیت بارگذاری کم دارو در سامانه (حداکثر تا ۵۰٪ وزن کل فیلم)، نیاز به استفاده از افزایشنده نفوذ برای داروهای با وزن مولکولی زیاد، سختی کنترل ضخامت فیلم حین ساخت و بسته‌بندی گران‌قیمت، استفاده گسترده از این سامانه‌ها را محدود کرده است (شکل ۳) [۲۶-۲۸].

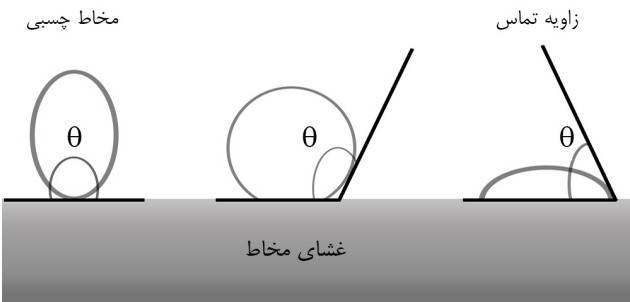
ویفرها فرمول‌بندی‌های به‌نسبت جدیدی هستند که از فرآورده‌های ژل یا محلول‌های پلیمری تهیه می‌شوند. آن‌ها ساختار اسفنجی دارند و وقتی در تماس با مخاط قرار می‌گیرند، به‌سرعت ژل شده و موجب رهایش دارو می‌شوند. ویفرها ساختار ژل متورم خود را برای مدت طولانی‌تری نسبت به ژل‌های نیمه‌جامد پلیمری حفظ می‌کنند و پس از استفاده به‌راحتی شسته شده و از حفره دهان خارج می‌شوند. ویفرها در مقایسه با فیلم‌ها سطح بیشتر و قابلیت بارگذاری داروی بیشتری دارند [۲،۲۴].

### میکرو-نانوذرات

میکرو-نانوذرات پلیمری با طیف گسترده‌ای از خواص و در شرایط کاملاً کنترل‌شده برای دستیابی به دارورسانی هدفمند تهیه می‌شوند. اگرچه اصول اساسی مخاط‌چسبی برای انواع سامانه‌ها در مقیاس‌های مختلف یکسان است، اما اندازه سامانه‌های مخاط‌چسب در هنگام چسبندگی اثرگذار است. در واقع پلیمرها رفتارهای مخاط‌چسبی متفاوتی در انواع مقیاس‌ها نشان می‌دهند. نسبت زیاد سطح به حجم این سامانه‌ها بسیار مهم است، زیرا رابط‌های موجود برای ایجاد پیوند افزایش چشمگیری می‌یابد و با ایجاد چسبندگی بین ذرات و مخاط، پیوندهای پایدارتری نسبت به ساختارهای بزرگ‌تر ایجاد می‌شود. از دیگر مزایای کلی این فرمول‌بندی‌ها، امکان انتقال آن‌ها به نواحی با دسترسی کمتر، از جمله مخاط بینی و روده است. اندازه کوچک‌تر این ذرات در مقایسه با قرص‌ها باعث کاهش تحریک موضعی در محل چسبندگی و احساس ناراحتی و نارضایتی از وجود جسم خارجی در حفره دهان می‌شود [۲۴،۲۹].



شکل ۳- فیلم‌های دهانی مخاط‌چسب [۲۸].



شکل ۵- اثر زاویه تماس در نظریه ترشدگی [۲۵].

لایه دوگانه از بارهای الکتریکی در سطح مشترک مخاط و سامانه مخاطچسب منتقل می‌شوند. شبکه حاصل از این فرایند باعث ایجاد نیروهای جاذبه درون این لایه دوگانه می‌شود [۲،۱۲،۲۵].

#### نظریه ترشدگی

نظریه ترشدگی غالباً برای مایعات یا سامانه‌های مخاطچسب با گرانروی کم کاربرد دارد و قابلیت توزیع دارو در بستر زیستی را اندازه می‌گیرد (شکل ۵). زاویه تماس ( $\theta$ ) و تنش سطحی ( $\gamma$ ) از معادله زیر تعیین می‌شوند:

$$\gamma_{SG} = \gamma_{SL} + \gamma_{LG} \cos \theta = \gamma_{SG} - (\gamma_{SL} - \gamma_{LG}) \quad (1)$$

که  $\gamma_{LG}$  تنش سطحی مایع-گاز،  $\gamma_{SL}$  تنش سطحی جامد-مایع و  $\gamma_{SG}$  تنش سطحی جامد-گاز است [۲،۲۵].

#### نظریه نفوذ

نظریه نفوذ بیان می‌کند، پلیمر مخاطچسب با شکستن شبکه زنجیری گلیکوپروتئین به لایه مخاطی می‌رسد. این نفوذ وابسته به زمان، ضرایب انتشار و وزن مولکولی هر دو فاز است [۲۵].

#### نظریه شکست

مطابق نظریه شکست، قدرت پیوند در سامانه بستگی به نیروی لازم برای جداسازی هر دو سطح از یکدیگر دارد، یعنی نیروی لازم برای جداسازی پلیمر از غشای مخاط به قدرت اتصال پیوند زیست‌چسبی بین آن دو وابسته است.

هنگامی که شبکه پلیمری گسترده باشد یا درجه شبکه‌ای شدن کاهش یابد، عمل جداسازی سخت به نظر می‌رسد. این نیرو، نیروی کششی یا استحکام کششی نامیده می‌شود و با استفاده از معادله زیر تعریف می‌شود:

#### سازوکار مخاطچسبی

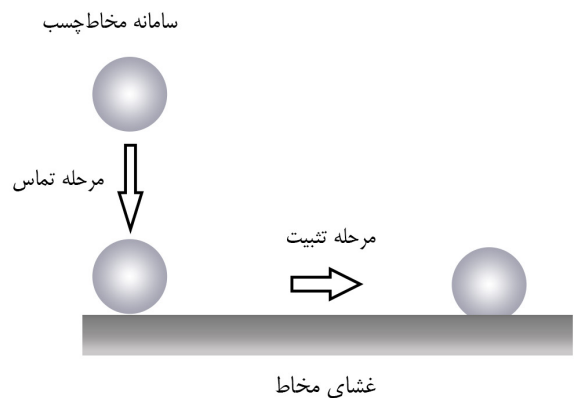
در سامانه‌های دارورسانی مخاطی، گروهی که به طور گسترده بررسی می‌شوند، درشت‌مولکول‌های آب‌دوستی هستند که در ساختار زنجیری آن‌ها گروه‌های دارای قابلیت تشکیل پیوند هیدروژنی مانند هیدروکسیل، کربوکسیل یا آمین وجود دارد. این دسته چسب‌های تر (wet adhesives) نامیده می‌شوند، زیرا با رطوبت فعال شده و به سطوح مختلف متصل می‌شوند. اگر مقدار آبی که جذب می‌کنند، نامحدود باشد، بیش از حد آبدار می‌شوند و لعاب لغزنده‌ای ایجاد می‌کنند [۲]. به طور کلی دو مرحله اساسی در فرایند مخاطچسبی شناسایی شده‌اند (شکل ۴) [۲۵]:

- مرحله اول، مرحله تماس است که در آن تماسی قوی میان ماده مخاطچسب و غشای مخاط برقرار می‌شود. مرطوب شدن، گسترده شدن و متورم شدن سطح ماده مخاطچسب باعث ایجاد این تماس می‌شود. معمولاً فرمول‌بندی‌ها در تماس با مخاط مدنظر قرار می‌گیرند و در آنجا نگره‌داشته می‌شوند تا چسبندگی رخ دهد. - مرحله دوم، تثبیت (consolidation) نام دارد و طی آن رطوبت، پیوندها را می‌شکند و نفوذ داخلی یا واکنش‌های جذبی بین دو سطح، به دلیل نیروهای واندروالسی، جاذبه‌های الکتروستاتیک، پیوندهای هیدروژنی و واکنش‌های آب‌گریزی، آغاز می‌شود تا ماده تثبیت شود و برای مدت طولانی پایدار بماند [۲۵].

#### نظریه‌های مخاطچسبی

##### نظریه الکترونی

نظریه الکترونی بیان می‌کند، چسبندگی پلیمر به مخاط در اثر برهم‌کنش الکترونی با گلیکوپروتئین‌هاست. جاذبه الکتروستاتیکی میان بارهای مثبت پلیمر و منفی مخاط باعث چسبندگی می‌شود. انتقال الکترونی میان مخاط و سامانه مخاطچسب به دلیل اختلاف در ساختار الکترونی آن‌ها رخ می‌دهد. الکترون‌ها در اثر تشکیل



شکل ۴- فرایند مخاطچسبی [۲۵].

انعطاف‌پذیری درخور توجهی برای دست‌یابی به چسبندگی دلخواه با مخاط باشند. به‌طور کلی، تحرک و انعطاف‌پذیری پلیمرها می‌تواند به گرانش و ضرایب نفوذ مربوط باشد که انعطاف‌پذیری بیشتر پلیمر موجب نفوذ بیشتر در شبکه مخاطی می‌شود [۲۵،۳۰].

### قابلیت تشکیل پیوند هیدروژنی

تشکیل پیوند هیدروژنی از دیگر عوامل مهم در مخاط‌چسبی پلیمر است [۲]. Park و Robinson دریافتند، برای ایجاد مخاط‌چسبی، پلیمرهای مدنظر باید دارای گروه‌های عاملی باشند که قابلیت ایجاد پیوندهای هیدروژنی را داشته باشند. همچنین آن‌ها تأیید کردند، انعطاف‌پذیری پلیمر برای بهبود مقدار پیوند هیدروژنی، مهم است [۳۰].

### درجه شبکه‌ای شدن

اندازه متوسط حفره، وزن مولکولی عددی متوسط پلیمرهای شبکه‌ای شده و چگالی پیوندهای عرضی، سه پارامتر ساختاری مهم و مرتبط با یکدیگر در شبکه پلیمری هستند. بنابراین منطقی است، با افزایش چگالی پیوندهای عرضی، انتشار آب به شبکه پلیمر با سرعت کمتر رخ دهد که به نوبه خود موجب تورم ناکافی پلیمر و کاهش سرعت نفوذ بین پلیمر و موسین می‌شود [۲۰،۲۴]. Flory این ویژگی کلی پلیمرها را گزارش داده است، که در آن درجه تورم با درجه شبکه‌ای شدن پلیمر رابطه معکوس دارد [۳۰].

### بار

پلیمرهای غیریونی نسبت به پلیمرهای یونی چسبندگی کمتری دارند. بر مبنای مطالعات انجام شده مشخص شده است، بار آنیونی قوی در پلیمر یکی از ویژگی‌های مورد نیاز برای مخاط‌چسبی است. همچنین، برخی از پلیمرهای کاتیونی نیز در محیط خنثی یا قلیایی دارای خاصیت مخاط‌چسبی هستند [۱۲،۳۰].

### غلظت

اهمیت این عامل در بهبود چسبندگی به مخاط است و با طول زنجیر پلیمری نفوذ کرده به لایه مخاطی ارتباط مستقیم دارد. هنگامی که غلظت پلیمر بسیار کم است، تعداد زنجیرهای پلیمری نفوذ کرده در واحد حجم مخاط کوچک است و واکنش بین پلیمر و مخاط ناپایدار است. با این حال، برای هر پلیمر، غلظت بحرانی وجود دارد، که بیش از آن غلظت، پلیمر ساختار پیچ‌خورده یافته و نفوذ زنجیرهای پلیمر به شدت کاهش می‌یابد. بنابراین، غلظت‌های

$$Sf = (gc E / C)^{1/2} \quad (2)$$

که در آن، Sf نیروی شکست، gc انرژی شکست، E مدول کشسانی و C طول معیار ترک است [۴،۲۵].

### نظریه جذب سطحی

نظریه جذب سطحی بیان می‌کند، چسبندگی نتیجه برهم‌کنش سطوح مختلف (پیوند نوع اول یا دوم) میان پلیمر چسبنده و مخاط است. پیوندهای نوع اول به دلیل جذب شیمیایی در نتیجه پیوند یونی، کووالانسی و فلزی هستند که معمولاً به سبب دوامی که دارند، مطلوب نیستند. پیوندهای نوع دوم ضعیف‌تر هستند که شامل نیروهای وان‌دروالسی، واکنش‌های آگریزی و پیوندهای هیدروژنی بوده و به دلیل اینکه مخاط‌چسبی فرایندی گذراست، وجود پیوندهای نوع دوم مطلوب‌تر به نظر می‌رسد [۱،۲۵].

### عوامل موثر بر مخاط‌چسبی

خواص مخاط‌چسبی تحت تأثیر ویژگی‌های پلیمر و همچنین شرایط محیطی قرار می‌گیرد که پلیمر در آن ساکن است [۳۰]. از ویژگی‌های مهم پلیمرها، وزن مولکولی، انعطاف‌پذیری، قابلیت تشکیل پیوند هیدروژنی، درجه شبکه‌ای شدن، بار، غلظت و تورم است که هر یک به‌طور خلاصه در پی شرح داده می‌شوند [۲،۳۰].

### وزن مولکولی

پلیمرهای با وزن مولکولی کم به لایه مخاطی بهتر نفوذ می‌کنند. وزن مولکولی زیاد باعث تجمع فیزیکی می‌شود و مقدار بهینه آن بین  $10^4$  Da تا  $4 \times 10^4$  Da است. پلیمرهای با وزن مولکولی زیاد برای واکنش با بستر به سرعت مرطوب نمی‌شوند، در حالی که پلیمرهای با وزن مولکولی کم زلهایی ایجاد می‌کنند یا به سرعت حل می‌شوند. در پلیمرهای خطی، با افزایش وزن مولکولی، قدرت چسبندگی افزایش می‌یابد. برای مثال، خواص مخاط‌چسبی در پلی‌اتیلن گلیکول‌ها به ترتیب  $2 \times 10^4 > 2 \times 10^5 > 4 \times 10^5$  افزایش می‌یابد و در دکستران با وزن مولکولی زیاد ( $2 \times 10^7$ )، قدرت چسبندگی برابر با پلی‌اتیلن گلیکول با وزن مولکولی  $2 \times 10^5$  را نشان می‌دهد [۲،۳۰].

### انعطاف‌پذیری

چسبندگی با نفوذ زنجیرهای پلیمری به سطح مشترک با مخاط شروع می‌شود. بنابراین، زنجیرهای پلیمری باید دارای درجه



انتخاب نوع فرمول‌بندی دارویی مخاطچسب و ساخت آن باید بسته به نوع به کاربرد، ویژگی‌های دارو و محل در حال درمان انجام شود [۱،۳۰].

### جنبه‌های دارویی

صرف نظر از انواع فرمول‌بندی‌های مخاطچسب، دارو باید بتواند از سامانه آزاد و سپس جذب مخاط شود. در مخاط دهان، حل‌پذیری ضعیف دارو در بزاق می‌تواند به‌طور درخور توجهی رهایش دارو را به‌تأخیر اندازد. سایر عوامل موثر بر انتشار دارو و نفوذ آن از مخاط نیز از جمله عوامل مهم در طراحی و ساخت سامانه‌های مخاطچسب هستند. افزون بر خواص فیزیکی‌شیمیایی لازم برای آزادسازی و جذب دارو، خواص حسی (organoleptic) دارو نیز باید مورد توجه قرار گیرد. انتخاب سایر عناصر فرمول‌بندی نیز از عوامل مهم در ساخت سامانه‌های مخاط چسب است. ممکن است برای جذب بهتر دارو، برخی از اصلاح‌کننده‌های pH در فرمول‌بندی اضافه شوند. pH بر سطح لایه مخاط و همچنین گروه‌های خاصی از پلیمرهای مخاطچسب و بر قدرت چسبندگی آن‌ها اثرگذار است. بنابراین، pH باید به‌دقت انتخاب شود تا نفوذ دارو و مخاطچسبی بهینه شود. برخی از مواد افزودنی ممکن است به‌منظور افزایش اثربخشی و پذیرش فرمول‌بندی‌های دارویی اضافه شوند. به‌عنوان مثال، ترکیبات اسیدی می‌توانند ترشح بزاق را تحریک کرده و در نتیجه هم افزایش حل‌پذیری دارو و هم از دست‌دادن مواد غذایی را موجب شوند. افزون بر این، اضافه‌کردن افزودنی‌های مختلف برای هر عملکرد می‌تواند فرمول‌بندی دارویی را پیچیده و بزرگ‌تر کند که ممکن است برای کاربرد در مخاط مشکل‌ساز باشند [۱،۳۰].

### نتیجه‌گیری

از اهداف سامانه‌های دارورسانی جدید فراهم‌کردن شکل دارویی با حداقل عوارض و بیشترین اثر درمانی است که بیمار با دریافت مقدار کمتری از دارو، بتواند آثار آن را با سرعت بیشتری دریافت کند. در سامانه‌های مخاطچسب، دارو یا به‌طور مستقیم وارد سامانه گردش خون می‌شود یا به‌طور موضعی استفاده می‌شود. افزون بر این به‌دلیل سهولت دسترسی، برای دارورسانی کنترل‌شده و آهسته‌رهش مناسب بوده و جایگزین مناسبی برای غلبه بر محدودیت‌های مصرف داروهای خوراکی شده است. با توجه به

زیاد پلیمرها لزوماً باعث بهبود خواص مخاطچسبی نمی‌شوند و در برخی موارد باعث کاهش این خواص می‌شود [۳۰]. در مطالعه Solomonidou و همکاران نشان داده شده است، مقدار غلظت بهینه پلیمرهای مخاطچسب در محدوده ۱۰-۲ wt٪ است و غلظت زیاد این پلیمرهای انعطاف‌پذیر باعث افزایش خواص چسبندگی فیلم نمی‌شود [۲،۳۰].

### تورم

تورم برای گسترش و ایجاد شبکه درشت‌مولکولی مناسب و ایجاد تحرک در زنجیرهای پلیمری به‌منظور افزایش فرایند تداخل میان پلیمر و موستین مورد نیاز است. با این حال، درجه بحرانی برای تورم پلیمر مخاطچسب وجود دارد که زیست‌چسبندگی و تورم بهینه به‌وجود می‌آید [۲،۳۰].

### عوامل موثر در ساخت فرمول‌بندی‌های مخاطچسب

#### جنبه‌های فیزیولوژیکی

مقدار جریان دائمی بزاق در حفره دهان و تحرک بافت‌های کناری که باعث تحریک مخاط دهان می‌شوند، از جمله مهم‌ترین عوامل موثر در ساخت سامانه‌های مخاطچسب هستند. زیرا این دو عامل می‌توانند زمان اقامت داروها در حفره دهان را کوتاه کرده و به حدود کمتر از ۵ min تا ۱۰ min برسانند. فرمول‌بندی‌های مخاطچسب باید بر این مشکل غلبه کنند و شرایطی را فراهم آورند که سامانه دارویی به مخاط متصل شود و زمان اقامت در محل جذب افزایش یابد [۱].

#### جنبه‌های آسیب‌شناسی

بسیاری از بیماری‌ها می‌توانند ضخامت اپیتلیوم را تحت تأثیر قرار دهند، همچنین بر ترشح و ویژگی‌های مخاط اثر بگذارند. این تغییرات در مخاط ممکن است کاربرد و نگهداری فرمول‌بندی‌های مخاطچسب را با مشکل روبه‌رو سازد. بنابراین، شناخت ماهیت مخاط در شرایط بیماری برای طراحی سامانه مخاطچسب ضروری است. افزون بر این، برخی از داروها با تغییر شرایط فیزیولوژیکی حفره دهان ممکن است برای دارورسانی مخاطی مناسب نباشد [۱،۳۰].

#### جنبه‌های داروشاخی (pharmacological)

فرمول‌بندی دارویی مخاطچسب را می‌توان برای دارورسانی به سامانه گردش خون یا فقط درمان موضعی طراحی کرد. از این رو،

با فعالیت کم هستند. اگر چه پیشرفت‌های چشمگیری در زمینه مخاط‌چسبی انجام گرفته است، اما همچنان چالش‌های زیادی در این زمینه وجود دارد تا این سامانه‌ها بتوانند به‌طور بالینی برای درمان بیماری‌های سامانه‌ای و موضعی استفاده شوند.

## مراجع

- Adlnasab L. and Ghaffarzadeh F., Phospholipids in Drug Delivery Systems, *Polymerization (Persian)*, **7**, 26–37, 2017.
- Manohar S.H., Sridhar D., and Mallikarjuna S., Drug Delivery from the Oral Cavity: A Focus on Mucoadhesive Buccal Drug Delivery Systems, *J. Pharm. Sci. Technol.*, **66**, 466–500, 2012.
- Jahanmardi Y., Tavanaie M., and Tehrani A., Drug Delivery of Nanofibers Based on Biodegradable Synthetic Polymer Blends: A Review, *Polymerization (Persian)*, **7**, 13–29, 2017.
- Russo E., Selmin F., Baldassari S., Gennari C., Caviglioli G., Cilurzo F., Minghetti P., and Parodi B., A Focus on Mucoadhesive Polymers and Their Application in Buccal Dosage Forms, *J. Drug Delivery Sci. Technol.*, **32**, 113–125, 2016.
- Bobade N., Atram S., Wankhade V., Pande S., and Tapar K., A Review on Buccal Drug Delivery System, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **3**, 35–40, 2013.
- Buccastem M., <https://www.medicines.org.uk/emc/product/478/smpe>, available in 14 April 2017.
- Nitroglycerin, <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Suscard>, available in 20 April 2018.
- Orabase Paste, <https://www.drugs.com/orabase.html>, available in 17 April 2018.
- Corsodyl 1% w/w Dental Gel, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/21/smpe>, available in 18 April 2018.
- Luborant, <https://www.drugs.com/uk/luborant-leaflet.html>, available in 17 April 2018.
- Treatments/Products: Saliveze, <http://www.wyvernmedical.co.uk/saliveze.html>, available in 17 April 2018.
- Shaikh R., Singh T., Garland M., Woolfson A., and Donnelly R., Mucoadhesive Drug Delivery Systems, *J. Pharm. Biomed. Sci.*, **3**, 89–100, 2011.
- Cohen S., Lobel E., Trevigoda A., and Peled Y., A Novel In-Situ Forming Ophthalmic Drug Delivery System from Alginate Undergoing Gelation in the Eye, *J. Controlled Release*, **44**, 201–208, 1997.
- Giunchedi P., Conte U., Chetoni P., and Saettone M., Pectin Microspheres as Ophthalmic Carriers for Piroxicam: Evaluation in vitro and in vivo in Albino Rabbits, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **9**, 1–7, 1999.
- Khazaal A., Samein L., and Shehab M., Preparation and in vitro Evaluation of Zolmitriptan Mucoadhesive Buccal Tablets, *Res. J. Pharm. Technol. (RJPT)*, **10**, 1335–1346, 2012.
- Perioli L., Ambrogi V., Angelici F., Ricci M., Giovagnoli S., Capuccella M., and Rossi C., Development of Mucoadhesive Patches for Buccal Administration of Ibuprofen, *J. Controlled Release*, **99**, 73–82, 2004.
- Nagai T., Nambu N., and Ishida M., Highly Viscous Gel Ointment Containing Carbopol for Application to the Oral Mucosa, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 4561–4564, 1983.
- Ugwoke M., Agu R., Verbeke N., and Kinget R., Nasal Mucoadhesive Drug Delivery: Background, Applications, Trends and Future Perspectives, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **57**, 1640–1665, 2005.
- Matharu R. and Sanghavi N., Novel Drug Delivery System for Captopril, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **14**, 1567–1574, 1992.
- Takeuchi H., Yamamoto H., and Kawashima Y., Mucoadhesive Nanoparticulate Systems for Peptide Drug Delivery, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **47**, 39–54, 2001.
- Banerjee A., Lee J., and Mitragotri S., Intestinal Mucoadhesive Devices for Oral Delivery of Insulin, *Bioeng. Transl. Med.*, **1**, 338–346, 2016.
- Pavelic Z., Kalko-basnet N., and Jalsenjak I., Liposomal Gel with Chloramphenicol: Characterisation and in vitro Release, *Acta Pharm.*, **54**, 319–330, 2004.
- Wook Yoo J., Kiran Dharmal K., and Lee C.H., The Physico-dynamic Properties of Mucoadhesive Polymeric Films Developed as Female Controlled Drug Delivery System, *Int. J.*

- Pharm.*, **309**, 139–145, 2006.
24. Viralkumar F.P., Liu F., and Brown M., Advances in Oral Transmucosal Drug Delivery, *J. Controlled Release*, **154**, 106–116, 2011.
  25. Rajaram D. and Laxman Sh., Buccal Mucoadhesive Films: A Review, *Sys. Rev. Pharm.*, **8**, 31–38, 2017.
  26. Soroushnia A. and Ganji F., Oral Thin Films, *Polymerization (Persian)*, **4**, 26–37, 2014.
  27. Rezaie F., Soroushnia A., and Ganji F., Study on Different Polymers Applicable as Oral Films, *Polymerization (Persian)*, **5**, 3–17, 2015.
  28. Webster L., Smith M., and Unal C., Finn A., Low-Dose Naloxone Provides an Abuse-deterrent Effect to Buprenorphine, *J. Pain Res.*, **8**, 791–798, 2015.
  29. Taghizadeh M., Sadeghi M., and Ganji F., Chitosan and Its Microparticles as Carriers in Drug Delivery Systems: An Overview, *Polymerization (Persian)*, **6**, 4–19, 2016.
  30. Miller N., Chittchang M., and Johnston T., The Use of Mucoadhesive Polymers in Buccal Drug Delivery, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **57**, 1666–1691, 2005.