

Polymerization
Quarterly, 2019
Volume 9, Number 2
Pages 3-14
ISSN: 2252-0449

Polymers Used in 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: 22 September 2018, Accepted: 3 February 2019

Abstract

Mucoadhesive polymers were first used in the early 1980s to design mucoadhesive buccal drug delivery systems. These systems have been introduced as novel drug delivery systems due to the ability to stick and stay on mucus membranes and slow release of the drug and as suitable alternative to overcome the problems of common oral drug delivery systems. Mucoadhesive systems can be prepared in various forms, such as tablet, gel, oral film, spray, viscous solution and micro/nanoparticles, and can be used for drug delivery from the buccal, sublingual, intestine, ocular, nasal, vaginal, and other mucosal routes. Mucoadhesive polymers which are the most important component of the drug delivery systems, are usually natural, synthetic or semi-natural hydrophilic macro-molecules, containing functional groups forming hydrogen bonds, such as carboxyl and hydroxyl groups, or amines. Hence, mucoadhesion depends on the reaction between the polymer and the mucus and the adhesion strength is determined by the different polymer characteristics and the medium conditions in which the polymer resides. In this article, the discussion covers mucoadhesion mechanism and its effective factors; natural mucoadhesive polymers, synthetic and semi-natural mucoadhesive polymers; the properties and characteristics of these polymers; their application in the design and development of mucoadhesive systems and also the new generation of mucoadhesive polymers such as thiolated mucoadhesive polymers.

Key Words

drug delivery system,
mucoadhesion mechanism,
mucoadhesive polymer,
natural polymer,
synthetic polymer

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

پلیمرهای استفاده شده در سامانه های دارورسانی مخاطچسب

فریبا هاشمی افضل، فریبا گنجی*

تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده مهندسی شیمی، گروه مهندسی زیست پزشکی،

صندوق پستی ۱۴۳-۱۴۱۵۵

دریافت: ۱۳۹۷/۶/۳۱، پذیرش: ۱۳۹۷/۱۱/۱۴

در اوایل دهه ۱۹۸۰، پلیمرهای مخاطچسب در طراحی سامانه های دارورسانی استفاده شدند. این سامانه ها به دلیل قابلیت چسبیدن و باقی ماندن بر سطوح مخاطی و آزادسازی آهسته دارو، به عنوان سامانه های دارویی نوین مطرح شده اند و جایگزین مناسبی برای سامانه های خوراکی در غلبه بر مشکلات متداول به شمار می روند. سامانه های مخاطچسب را می توان در اشکال دارویی مختلف از جمله قرص، ژل، فیلم دهانی، افشانه، محلول گرانو و میکرو-نانوذرات تهیه کرد. در این دارورسانی می توان از گونه، زیر زبان، روده، چشم، بینی، واژن و سایر مسیرهای مخاطی استفاده کرد. پلیمرهای مخاطچسب که مهم ترین جزء این سامانه های دارویی هستند، معمولاً درشت مولکول های آبدوست طبیعی، مصنوعی یا نیمه طبیعی دارای گروه های عاملی تشکیل دهنده پیوندهای هیدروژنی نظیر گروه های کربوکسیل، هیدروکسیل یا آمین هستند. از این رو، فرایند مخاطچسبی تحت تاثیر واکنش بین پلیمر و مخاط است و قدرت چسبندگی بر اساس ویژگی های مختلف پلیمر و شرایط محیطی تعیین می شود که پلیمر در آن ساکن است. در این مقاله، سازوکار مخاطچسبی و عوامل موثر بر آن؛ پلیمرهای مخاطچسب طبیعی، سنتزی و نیمه طبیعی؛ خواص و ویژگی های این پلیمرها؛ کاربرد آنها در طراحی و توسعه سامانه های مخاطچسب و نیز نسل جدید پلیمرهای مخاطچسب مانند پلیمرهای مخاطچسب تیول دار شده، بررسی شده اند.

بسپارش
فصلنامه علمی
سال نهم، شماره ۲،
صفحه ۱۴-۳، ۱۳۹۸
ISSN: 2252-0449

چکیده



فریبا هاشمی افضل



فریبا گنجی

واژگان کلیدی

سامانه دارورسانی،
سازوکار مخاطچسبی،
پلیمر مخاطچسب،
پلیمر طبیعی،
پلیمر سنتزی

مقدمه

استفاده از سامانه‌های داروسازی مخاط‌چسب به منظور دست‌یابی به آثار موضعی یا سامانه‌ای داروهای مختلف، در سه دهه اخیر مطرح و پژوهش‌های گسترده‌ای نیز در این باره انجام شده است. با استفاده از یک پلیمر مخاط‌چسب و تهیه سامانه دارویی مناسب، می‌توان ضمن نگه‌داشتن شکل دارویی در تماس با مخاط به مدت زمان نسبتاً طولانی، به روند آزادسازی مطلوب دارو دست یافت. استفاده از این سامانه‌ها باعث جذب عوامل درمانی از مخاط و ورود مستقیم آن‌ها به گردش خون سامانه‌ای شده و از اثر گذر اول کبدی و تخریب گوارشی نیز ممانعت به عمل می‌آورد [۱]. وجود مسیرهای مختلف مخاطی با خاصیت جذب مناسب در بدن، مانند چشم، بینی، گون، دستگاه گوارش، واژن و مقعد باعث افزایش استفاده از سامانه‌های داروسازی مخاط‌چسب در بین فرمول‌بندی‌های مختلف دارویی شده است [۲]. پلیمرها که مهم‌ترین جزء این سامانه‌های دارویی هستند، معمولاً درشت‌مولکول‌های آب‌دوست طبیعی، مصنوعی یا نیمه‌طبیعی دارای گروه‌های عاملی تشکیل‌دهنده پیوندهای هیدروژنی نظیر گروه‌های کربوکسیل، هیدروکسیل یا آمین هستند. پلیمرهای مخاط‌چسب ایده‌آل باید باعث ایجاد التهاب در مخاط نشوند، غیرسمی، غیرحساسیت‌زا، بدون ناخالصی، بی‌مزه، دردسترس و ارزان‌قیمت باشند و از زمان متلاشی‌شدن، خواص مرطوب‌شدن و پخش مناسبی برخوردار باشند [۳].

مخاط‌چسبی

سازوکار مخاط‌چسبی

مخاط‌چسبی را می‌توان این گونه تعریف کرد: پدیده‌ای که در آن درشت‌مولکول‌های طبیعی یا مصنوعی با غشاهای مخاطی پوشش یافته به لایه‌ای از مخاط، واکنش برقرار می‌کنند و به دنبال آن برای مدت زمانی نسبتاً طولانی روی این سطوح باقی می‌مانند [۴]. این فرایند در سه مرحله رخ می‌دهد:

- ۱- مرطوب‌شدن و تورم پلیمر برای ایجاد تماس نزدیک با بافت زیستی،
- ۲- بازشدن زنجیرهای پلیمر زیست‌چسب و درهم‌آمیختن زنجیرهای پلیمر و زنجیرهای مخاط و
- ۳- تشکیل پیوندهای شیمیایی ضعیف میان زنجیرهای درهم‌گیر (شکل ۱) [۴].

عوامل موثر بر مخاط‌چسبی

خواص مخاط‌چسبی تحت تأثیر ویژگی‌های پلیمر و همچنین

سامانه مخاط‌چسب



غشای مخاط



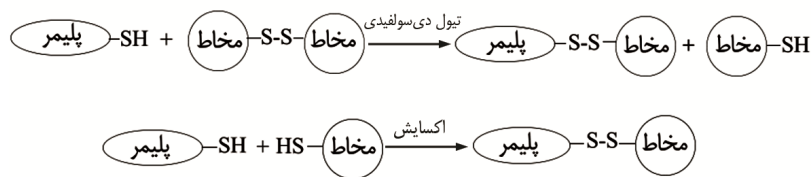
زنجیرهای پلیمر زنجیرهای مخاط

شکل ۱- نفوذ زنجیرهای پلیمری درون زنجیرهای گلیکوپروتئین مخاط [۴].

شرایط محیطی است که پلیمر در آن قرار می‌گیرد. از ویژگی‌های مهم پلیمرها، وزن مولکولی، انعطاف‌پذیری، قابلیت تشکیل پیوند هیدروژنی، درجه شبکه‌ای‌شدن، بار، غلظت و تورم است. عوامل وابسته به محیط و غشا عبارت از درجه کراتینی‌شدن (keratinization) غشا، سطح در دسترس برای جذب، لیپیدهای بین سلولی اپی تلیال، غشای پایه، بزاق به عنوان محیط حل‌شدن، pH محیط اطراف پلیمر مخاط‌چسب و سرعت گردش مومین است [۵].

طبقه‌بندی پلیمرهای مخاط‌چسب

پلیمرهای مخاط‌چسب از دیدگاه‌های مختلف دسته‌بندی می‌شوند. بر مبنای تاریخچه استفاده، دو دسته پلیمرهای مخاط‌چسب نسل اول و دوم مطرح می‌شوند [۶]. پلیمرهای مخاط‌چسب نسل اول یا قدیمی، به سه دسته پلیمرهای آنیونی، کاتیونی و غیریونی تقسیم می‌شوند که از میان آن‌ها پلیمرهای آنیونی و کاتیونی موثرترند. این پلیمرها ویژگی خاصی نداشته و قابلیت هدف‌گیری ندارند. آن‌ها به مخلوطی از مخاط متصل می‌شوند و زمان اقامت کوتاهی دارند. واکنش‌های شیمیایی بین این پلیمرها و سطوح مخاط یا بافت‌ها بیشتر غیر کووالانسی بوده و شامل پیوندهای هیدروژنی، آب‌گریزی و الکتروستاتیک هستند [۶]. پلیمرهای نسل دوم که جدیدتر هستند، قابلیت تشکیل پیوندهای کووالانسی با مخاط و لایه‌های زیرین را دارند و می‌توانند با چسبیدن به محل خاصی پیوندهای قوی‌تر تشکیل دهند. از جمله این پلیمرها، پلیمرهای تیول‌دار شده هستند که از اصلاح پلیمرهای مخاط‌چسب با افزودن زنجیرهای جانبی دارای گروه تیول ایجاد می‌شوند. گروه‌های عاملی تیول با تشکیل پیوند کووالانسی (پل‌های دی‌سولفیدی) با گلیکوپروتئین مخاط، ایجاد چسبندگی می‌کنند. این پیوندهای دی‌سولفیدی که از پیوندهای نوع اول هستند، باعث بهبود چسبندگی پلیمر اصلاح‌شده در مقایسه با پلیمر اولیه می‌شوند (شکل ۲) [۶،۷].



شکل ۲- تشکیل پیوندهای کووالانسی بین پلیمرهای تیول‌دار شده و گلیکوپروتئین مخاط [۷].

در جدول ۲ درج شده‌اند. در ادامه خواص، ویژگی‌ها و موارد کاربرد شرح داده می‌شوند.

پلیمرهای طبیعی

آلژینات

آلژینات زیست‌پلی‌ساکاریدی با بار منفی و محلول در آب است که از واحدهای مانورونیک اسید (M) و گولورونیک اسید (G)

پلیمرهای مخاط‌چسب براساس منبع تهیه به سه دسته طبیعی، نیمه‌سنتزی و سنتزی، بر مبنای حل‌پذیری در آب به دو دسته محلول و نامحلول، بر مبنای نوع بار به سه دسته کاتیونی، آنیونی و بی‌بار و بر اساس نیروهای زیست‌چسبی به سه دسته پیوندهای کووالانسی، هیدروژنی و واکنش‌های الکتروستاتیک طبقه‌بندی می‌شوند [۶]. نمونه‌هایی از پلیمرهای قرارگرفته در این دسته‌بندی در جدول ۱ و فرمول شیمیایی برخی از این پلیمرهای مخاط‌چسب

جدول ۱- دسته‌بندی‌های مختلف پلیمرهای مخاط‌چسب [۶].

| معیار | دسته | مثال |
|-------------------|------------------------|--|
| منبع | طبیعی | آلژینات، کیتوسان، ژلاتین، هیالورونیک اسید و صمغ‌های مختلف مانند گوار، زانتان، پکتین، سدیم آلژینات، گلان و کاراگینان |
| | نیمه‌طبیعی | مشتقات سلولوزی همچون هیدروکسی اتیل سلولوز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز، هیدروکسی پروپیل سلولوز و کربوکسی متیل سلولوز |
| حل شدن در آب | سنتزی | پلی‌آکرلیک اسید (کربوپول، پلی‌کربوفیل و پلی‌آکریلات‌ها) و پلی‌اکسی‌اتیلن، پلی‌وینیل الکل و پلی‌وینیل پیرولیدون |
| | محلول | کربوپول، مشتقات سلولوزی، پلی‌آکرلیک اسید و سدیم آلژینات |
| بار | نامحلول | کیتوسان، اتیل سلولوز و پلی‌کربوفیل |
| | کاتیونی | آمینودکستران و کیتوسان |
| نیروهای زیست‌چسبی | آنیونی | کربوپول، کربوکسی متیل سلولوز، پکتین، پلی‌کربوفیل، سدیم آلژینات، سدیم کربوکسی متیل سلولوز و صمغ زانتان |
| | بی‌بار | هیدروکسی پروپیل سلولوز، پلی‌اتیلن‌اکسید، پلی‌وینیل الکل و پلی‌وینیل پیرولیدون |
| پیوند کووالانسی | پیوند کووالانسی | سیانوآکریلات |
| | پیوند هیدروژنی | آکریلات‌ها (پلی‌متاکریلیک اسید، کربوپول، پلی‌کربوفیل و پلی‌وینیل الکل) |
| | واکنش‌های الکتروستاتیک | کیتوسان |

جدول ۲- ساختار شیمیایی برخی از پلیمرهای مخاط چسب [۵،۸،۹].

| ساختار شیمیایی | | پلیمر |
|----------------|---|--|
| | | آلژینات |
| | | کیتوسان |
| | | ژلاتین |
| | | هیالورونیک اسید |
| | | پکتین |
| | گروه R | مشتقات سلولوزی |
| | H H, CH ₃ H, CH ₂ CH ₃ H, CH ₂ CH ₂ OH H, CH ₂ CH(OH)CH ₃ H, CH ₃ , CH ₂ CH(OH)CH ₃ H, CH ₂ COOH | سلولوز متیل سلولوز اتیل سلولوز هیدروکسی اتیل سلولوز هیدروکسی پروپیل سلولوز هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز کربوکسی متیل سلولوز |
| | | پلی اتیلن گلیکول |
| | | پلی آکریلیک اسید |
| | | پلی وینیل آمین |
| | | پلی وینیل پیرولیدون |

ناهمگن) قرار گرفته‌اند. با توجه به وزن‌های مولکولی مختلف بین ۳۲ kg/mol تا ۴۰۰ kg/mol و نسبت مختلف ترکیبات G به M، با

با اتصال بتا-(۱-۴) تشکیل می‌شوند که به شکل MMMMM و GGGGG (توالی‌های همگن) یا MGMGMGMG (توالی‌های

طول‌های مختلف از توالی‌های همگن یا ناهمگن آن‌ها، بیش از ۲۰۰ نوع آلزینات موجود است [۸]. با وجود اینکه آلزینات می‌تواند از منابع جلبک و باکتری حاصل شود، ولی مشتقات تجاری موجود بیشتر از جلبک‌های قهوه‌ای مانند لامیناریا هایپربوریا (*Laminaria hyperborea*)، آسکوفیلوم نودوسوم (*Ascophyllum nodosum*) و ماکروسیستیس پیریفرا (*Macrocystis pyrifera*) تولید می‌شوند. ترکیب نسبی G به M به منبع، فصل برداشت و سن گیاه استفاده شده بستگی دارد. لازم به ذکر است، ترکیب شیمیایی آلزینات به دست آمده از جلبک، تجدیدپذیری کمتری نسبت به باکتری دارد [۸]. آلزینات به دلیل خواص مخاطچسبی زیاد آن که تحت تأثیر وزن مولکولی و انعطاف‌پذیری زنجیر است و نیز زیست‌سازگاری منحصر به فرد، زیست‌تخریب‌پذیری و سمی نبودن، در سامانه‌های دارویی استفاده می‌شود. اما در مقابل، به سبب آب‌دوستی زیاد، مقاومت آن در برابر رطوبت کم است که اثر مستقیم بر واکنش با مخاط می‌گذارد [۱۰]. به‌عنوان نمونه، در پژوهش انجام شده Nappinnai و همکاران، کارایی فیلم مخاطچسب گونه‌ای نیتروندیپین (*nitrendipine*) تهیه شده از پلیمرهای مختلف بررسی شد. در این پژوهش، پلیمرهای سدیم آلزینات، هیدروکسی‌متیل سلولوز و پلی‌وینیل الکل، سدیم کربوکسی‌متیل سلولوز و پلی‌وینیل‌پیرولیدون برای تولید فیلم بررسی شدند. مطالعات نشان داد، فیلم‌های حاوی سدیم آلزینات با وجود داشتن خواص مناسب، از جمله جذب سریع و تورم زیاد و در نتیجه درصد رهایش داروی بیشتر در مدت ۲ h، نسبت به سایر فیلم‌ها مقاومت مکانیکی کمتری دارند [۱۱]. Sanjay و همکاران در بررسی دیگری میکروذرات مخاطچسب کارودیلول (*carvedilol*) را با استفاده از سدیم آلزینات برای دارورسانی از مخاط بینی و جلوگیری از متابولیسم اولیه دارو در درمان فشار خون بالا تهیه کردند. میکروذرات دارای سطوح صاف و کروی بودند و خواص مخاطچسبی خوبی داشتند. بازده پوشش‌دهی ذرات ۵۶/۳۶٪-۱۸/۶۲٪ بود. مدت زمان رهایش دارو ۸ h به طول انجامید و به‌عنوان جایگزین مناسبی برای فرمول‌بندی‌های دارویی متداول مورد توجه قرار گرفت [۱۲].

کیتوسان

با توجه به بررسی‌های انجام‌گرفته، از میان پلیمرهای بار مثبت، کیتوسان بیشترین استفاده را دارد [۱۳]. کیتوسان پلی‌ساکاریدی خطی است که از توزیع تصادفی بتا-(۱-۴)-D-گلوکوزامین و N-استیل-D-گلوکوزامین تشکیل شده است. کیتوسان به‌ندرت در طبیعت یافت می‌شود، اما برخی از قارچ‌های دوشکلی از

جمله مورکور روکسی (*Murcor rouxii*) به‌طور طبیعی آن را می‌سازند. این عمل با دی‌استیل‌دارکردن آنزیمی کیتین در این قارچ رخ می‌دهد. بنابراین، کیتوسان بیشتر با روش‌های آنزیمی یا شیمیایی تولید می‌شود. کیتین به‌شکل تجاری از پوست میگو و خرچنگ تهیه می‌شود. اگرچه کیتین در بیشتر حلال‌های متداول حل نمی‌شود، ولی کیتوسان در محلول‌های اسیدی حل‌پذیر است [۱۴]. کیتوسان دارای گروه‌های OH و NH₂ است که به تشکیل پیوندهای هیدروژنی منجر می‌شوند و مولکول خطی با زنجیر انعطاف‌پذیر ایجاد می‌کنند. مطالعات درباره کیتوسان و مخاط از جنبه مکانیکی نشان داده است، افزون بر وزن مولکولی و درجه استیل‌دارشدن، واکنش الکتروستاتیک آمین‌های بار مثبت روی زنجیرهای کیتوسان با بار منفی گلیکوپروتئین‌های مخاط نقش مهمی در خواص مخاطچسبی کیتوسان دارد [۱۳]. میکروذرات و نانوذرات مخاطچسب کیتوسان با ویژگی‌های مناسبی چون بار مثبت سطحی، تهیه آسان، زیست‌چسبندگی مناسب، افزایش زمان اقامت در محل جذب و نفوذپذیری دارو، کاربرد گسترده‌ای به‌عنوان حامل‌های دارو در سامانه‌های دارورسانی دارند [۸].

Kockisch و همکاران، میکروذراتی از پلیمرهای کربوپول، پلی‌کربوفیل، کیتوسان و گانتز را با هدف مقایسه خواص مخاطچسبی چهار پلیمر تهیه کردند. اگرچه، بیشترین قدرت مخاطچسبی در میکروذرات پلی‌آکرلیک اسید مشاهده شد، با وجود این زمان اقامت میکروذرات کیتوسان و گانتز، نوعی کوپلیمر پلی(مالئیک انیدرید) و پلی(متیل وینیل اتر)، در بزاق مصنوعی، نسبت به پلیمرهای کربوپول و پلی‌کربوفیل بیشتر بود. زمان اقامت نانوذرات کربوپول و پلی‌کربوفیل ۲۰ min و برای کیتوسان و گانتز بیش از ۱۲۰ min ثبت شد [۱۵]. به‌دلیل خواص مخاطچسبی ضعیف و کوتاه‌مدت گزارش شده برای کیتوسان، این خواص را می‌توان با افزودن گروه‌های شیمیایی مانند تیول‌ها بهبود بخشید. به‌عنوان مثال، در بررسی نانوذرات مخاطچسب کیتوسان، از نانوذرات کیتوسان تیول‌دار شده استفاده شد که به‌طور کووالانسی با پیوندهای دی‌سولفیدی تهیه شدند. نتایج نشان داد، در نانوذرات کیتوسان تیول‌دار شده پتانسیل زتا دوبرابر می‌شود، پایداری نانوذرات افزایش یافته و خواص مخاطچسبی نیز نسبت به نانوذرات کیتوسان تیول‌دار نشده، بیش از دوبرابر بهبود می‌یابد [۱۳]. همچنین، ماده مزبور می‌تواند در تولید فیلم‌های انعطاف‌پذیر، مخاطچسب و زیست‌سازگار استفاده شود. کامل و همکاران فیلم مخاطچسب گونه‌ای از کیتوسان حاوی مترونیدازول را در مقادیر بسیار کمتر از حالت خوراکی به روش ریخته‌گری با حلال تهیه

کردند. مدت زمان رهایش پیوسته دارو ۶ h طول کشید و باعث کاهش آثار جانبی دارو شد [۱۶].

ژلاتین

ژلاتین نام کلی مخلوطی از پروتئین های خالص شده است. نوع ۱ آن از آبکافت جزئی اسید و نوع ۲ آن از آبکافت جزئی آلکالین موجود در کلاژن تولید می شود. این ماده از واسرشتی گرمایی کلاژن حاصل از پوست یا استخوان حیوانات به وجود می آید. ژلاتین در دمای بیش از ۴۰°C به آسانی در آب حل می شود و به مقدار زیادی در سراسر جهان تولید می شود. بنابراین، فراوانی و هزینه کم از یک سو و خواص عملکردی و مخاطچسبی مناسب آن از سوی دیگر توجه داروسازان را جلب کرده است [۱۰]. بدین دلیل، ژلاتین در تولید فیلم های مخاطچسب گونه ای، به تنهایی یا در ترکیب با سایر پلیمرها، مطالعه شده است. به طور کلی، فیلم های حاوی ژلاتین مقاومت مکانیکی مناسبی دارند، ولی از سوی دیگر این فیلم ها گرانی زیاد دارند و به شدت نسبت به دمای محیط و رطوبت نسبی حساس اند [۱۰]. مهدی زاده و همکاران نانوذرات انسولین را با استفاده از روش ژل شدن یونی تهیه کردند. آن ها از پلیمر مخاطچسب کیتوسان N-دی متیل اتیل تیول دار شده استفاده کردند. سپس، نانوذرات بهینه شده انسولین را درون فیلم مخاطچسب گونه ای دولایه ژلاتین-کیتوسان قرار دادند و رهایش دارو از فیلم را در شرایط آزمایشگاهی بررسی کرده، ضریب انتشار را پیش بینی کردند. اندازه نانوذرات بهینه شده ۱۴۸ nm، پتانسیل زتا ۱۵/۵ mm، ضریب پراکندگی ۲۶٪ و بازده بارگذرای دارو درون نانوذرات حدود ۸۳٪ تا ۹۹٪ بود. استفاده از فیلم مخاطچسب گونه ای ژلاتین-کیتوسان باعث طولانی تر شدن زمان انتشار انسولین شد. در نهایت، با توجه به نبود برهم کنش میان دارو و پلیمر و نتایج آزمون های سمیت سلولی نشان دادند، سامانه گونه ای تهیه شده از این پلیمرهای مخاطچسب، برای دارورسانی انسولین خوراکی مناسب است [۱۷].

هیالورونیک اسید

هیالورونیک اسید پلی ساکاریدی تشکیل شده از واحدهای دی گلولورونیک اسید و N-استیل گلوکوزآمین است. خواص مخاطچسبی هیالورونیک اسید در حدود ۳ دهه پیش بررسی شد که بیشتر به قابلیت آن برای ایجاد پیوندهای هیدروژنی و الکترونیکی با مخاط مربوط است [۱۳]. وزن مولکولی هیالورونیک اسید بر خواص مخاطچسبی آن اثر دارد، در وزن های مولکولی

کمتر، چسبندگی بیشتری به مخاط دارد [۸]. در مطالعه Lim و همکاران، میکروذرات مخاطچسب جنتامایسین برای دارورسانی از مخاط گوش تهیه شدند. در این بررسی، از پلیمرهای هیالورونیک اسید، کیتوسان و ترکیبی از دو پلیمر استفاده شد. اندازه میکروذرات هیالورونیک اسید ۱۹/۹۱ nm، کیتوسان ۲۹/۴۷ nm و میکروذرات ترکیبی ۲۸/۶۰ mm بود. رهایش دارو از میکروذرات هیالورونیک و ترکیب دو پلیمر ۵۰٪ بیشتر از کیتوسان و حدود ۳ h بود [۱۸].

پکتین

پکتین در لایه میانی و دیواره سلولی اولیه بافت های گیاهی قرار دارد و به طور معمول از پوست سیب و تفاله مرکبات استخراج می شود. پکتین در درجه اول از واحدهای آلفا-(۱-۴)-D-گالاکتورونیک یا متیل استر آن تشکیل شده است [۱۰]. در فهرست سازمان غذا و داروی آمریکا، پکتین جزء مواد بی اثر معرفی شده است. بنابراین، می توان به راحتی از خواص ویژه آن در تولید مواد زیستی استفاده کرد. همچنین، از پکتین به عنوان عامل تشکیل ژل در رهایش تأخیری دارو استفاده می شود. از سوی دیگر، پکتین عامل امولسیون کننده و تثبیت کننده خوبی به شمار می رود [۱۰]. با مخلوط شدن پکتین و مخاط در آب یون زدوده، توده های بزرگی تشکیل می شوند که احتمالاً به دلیل برقراری پیوند هیدروژنی میان پکتین و مخاط است. افزایش مقادیر پکتین در مخلوط، موجب منفی شدن پتانسیل زتای مخلوط می شود. نیروی دافعه الکتروستاتیکی بارهای هم نام پکتین و مخاط ممکن است باعث عدم ایجاد زنجیرهای مارپیچی شود که درگیری و تشکیل پیوند را آسان می کند. از این رو، مخاطچسبی پکتین باید ناشی از سازوکار جذب مولکول های مخاط یا دافعه الکتروستاتیکی پکتین و مخاط باشد. بارهای منفی مخاط و پکتین آن ها را دهنده های الکترونی قوی تری نسبت به آب کرده است و گروه های هیدروکسیل می توانند به عنوان گیرنده های الکترون عمل کنند. پکتین های با جرم مولکولی کم، به دلیل نفوذ راحت تر در شبکه مخاطی یا برهم کنش های بین مولکولی قوی تر با مولکول های مخاط، چسبندگی قوی تری با مخاط دارند [۱۳]. Thirawong و همکاران دیسک های مخاطچسب پکتین با وزن های مولکولی مختلف را به عنوان سامانه مخاطچسب روده ای تهیه کردند. عوامل مختلفی همچون pH، درجه تورم، وزن مولکولی و گرانیوی بررسی شد. مشخص شد، نیروی مخاطچسبی وابسته به وزن مولکولی پکتین، گرانیوی اولیه آن و pH محیطی است و دیسک ها در pH برابر ۴/۸، چسبندگی قوی تری نسبت به ۱/۲ نشان دادند. همچنین، مخاطچسبی پکتین نیز در مقایسه با کربوپول بیشتر بود [۱۹]. در

هیدروکسی پروپیل سلولوز

از دیگر مشتقات سلولوز می‌توان به هیدروکسی پروپیل سلولوز اشاره کرد. این ترکیب نوعی اتر سلولوزی غیر یونی و گرمانرم است و قابلیت حل شدن در آب و بسیاری از حلال‌های آلی را دارد. این پلیمر، بلافاصله پس از قرار گرفتن در آب متورم نمی‌شود و به سرعت لایه ژل تشکیل نمی‌دهد. این خاصیت در هنگام ساخت سامانه‌های دارورسانی با داروهای نامحلول در پلیمر می‌تواند مفید باشد. انتخاب وزن مولکولی مناسب پلیمر می‌تواند تخریب و سطح مدنظر دارو در بزاق یا خون را فراهم کند. از سوی دیگر، سرعت رهایش دارو از این ماتریس پلیمری مستقل از وزن مولکولی پلیمر گزارش شده است [۱۰]. خواص چسبندگی هیدروکسی پروپیل سلولوز در حالت جامد، در $pH=6/8$ ، با خواص چسبندگی پلی‌آکریلات‌ها از جمله کربوپول و پلی‌کربوفیل قابل مقایسه است [۸]. در مطالعه Repheka و همکاران، خواص زیست‌چسبندگی و مکانیکی فیلم هیدروکسی پروپیل سلولوز بررسی شد. نتایج نشان داد، خواص مکانیکی فیلم هیدروکسی پروپیل سلولوز وابسته به ترکیب نرم‌کننده-پلیمر است. همچنین، افزودن پلی‌کربوفیل باعث چندبرابر شدن درصد افزایش طول فیلم‌ها می‌شود. این پدیده به برهم‌کنش درون‌مولکولی بین دو پلیمر مخاطچسب نسبت داده شد. این پژوهش نشان داد، چسبندگی فیلم‌ها به شدت به افزودنی‌های استفاده شده وابسته است [۲۲]. در پژوهش دیگری توسط همین گروه، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز به فیلم هیدروکسی پروپیل سلولوز افزوده شد. اختلاط این دو پلیمر باعث کاهش سرعت آزادسازی دارو شد. افزون بر این، افزایش درخورد توجه ویژگی‌های زیست‌چسبندگی در این فیلم مشاهده شد. رهایش انفجاری در فیلم تولیدی دیده شد که برای پاسخ درمانی فوری مفید بود. پس از آن، رهایش طولانی مدت دارو برای تسکین درد مشاهده شد [۲۳].

هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز

هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز یا هایپرملوز (hypermelose) از واکنش سلولوز آلکانی با متیل کلرید و پروپیلن اکسید در فرایند رسوبی تهیه می‌شود. شرایط واکنش تولید برای کنترل ترکیب درصد محصول، ممکن است متفاوت باشد. هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز دارای خواص مخاطچسبی خوبی در حالت جامد است [۱۰]. همان‌طور که گروهی از پژوهشگران نشان داده‌اند، چسبندگی هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز به نوع مخاط وابسته است. دیسک‌های مخاطچسب هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز چسبندگی

مطالعه دیگری Kaur و همکاران، فیلم‌های مخاطچسب گونه‌ای کارودیلول را با استفاده از پلیمرهای کیتوسان (CH) و پکتین (PE) طراحی کرده و در آزمایش‌های درون‌تنی و برون‌تنی ارزیابی کردند. فیلم‌ها بهینه‌سازی شدند و بهترین نسبت دو پلیمر CH:PE برابر ۸۰:۲۰ به دست آمد. ۹۸٪ دارو در ارزیابی‌های برون‌تنی آزاد شد و زمان چسبندگی ۴۵۱ min در یک دوره ۸ h محاسبه شد. در ارزیابی‌های درون‌تنی با استفاده از خرگوش، دارورسانی گونه‌ای کارودیلول با مسیر خوراکی مقایسه و بهبود در خور توجهی در افزایش زیست‌دسترسی پذیری کارودیلول از مسیر مخاطی مشاهده شد [۲۰].

پلیمرهای نیمه طبیعی

مشتقات سلولوز، پلی‌ساکاریدهایی هستند که از زنجیرهای خطی واحدهای بتا-(۱-۴)-D-گلوکوزیدی با استخلاف متیل، هیدروکسی پروپیل تشکیل شده‌اند. مشتقات سلولوزی که به طور گسترده در طراحی سامانه‌های مخاطچسب استفاده می‌شوند عبارت از هیدروکسی اتیل سلولوز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز، هیدروکسی پروپیل سلولوز و سدیم کربوکسی متیل سلولوز هستند [۱۳].

هیدروکسی اتیل سلولوز

از مشتقات سلولوز، هیدروکسی اتیل سلولوز است که در pH برابر ۶/۸، چسبندگی درخورد توجهی نشان می‌دهد، اما مقدار چسبندگی آن کمتر از هیدروکسی پروپیل سلولوز و کربوکسی متیل سلولوز است. تلاش‌هایی برای افزایش مخاطچسبی هیدروکسی اتیل سلولوز با تیول‌دار کردن آن انجام شده است [۸]. در مطالعه‌ای، هیدروکسی اتیل سلولوز تیول‌دار شده از راه تعویض گروه‌های هیدروکسیلی ایجاد شد. سپس در آزمایشی، قرص‌های مخاطچسب از این پلیمر تیول‌دار شده در مخاط روده خوک بررسی شد. زمان چسبندگی هیدروکسی اتیل سلولوز تیول‌دار شده، ۴ برابر بیش از حالت معمولی آن بود که احتمالاً به دلیل تشکیل پیوند دی‌سولفیدی با مخاط است [۸]. Yehia و همکاران فیلم‌های مخاطچسب گونه‌ای فلوکونازول (fluconazole) را با استفاده از پلیمرهای هیدروکسی اتیل سلولوز، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز و سدیم آلژینات تهیه کردند. فیلم مخاطچسب بر پایه هیدروکسی اتیل سلولوز دارای قدرت چسبندگی کمی بود. اثر افزایش پلی‌کربوفیل، سدیم کربوکسی متیل سلولوز و کربوپول بر قدرت مخاطچسبی بررسی شد. مشخص شد، سدیم کربوکسی متیل سلولوز بیشترین افزایش و پلی‌کربوفیل کمترین کاهش را در چسبندگی ایجاد می‌کند [۲۱].

پلیمرهای سنتزی

پلی اتیلن گلیکول- پلی اتیلن اکسید

پلی اتیلن گلیکول- پلی اتیلن اکسید، پلی اتری بسیار زیست‌سازگار است که با فیلتر کردن کلیه پاک‌سازی می‌شود. با توجه به مسیر سنتز (از اتیلن گلیکول یا واکنش‌های افزایشی اتیلن اکسید)، دو محصول با فرمول شیمیایی مشابه، اما با وزن‌های مولکولی و خواص متفاوت می‌توانند تولید شوند. با اینکه پدیده مخاط‌چسبی بیشتر تحت تأثیر برهم‌کنش‌های زنجیرهای پلیمر با مخاط است، ولی وجود گروه‌های عاملی نیز اثرگذار است. خواص مخاط‌چسبی این گروه پلیمری با توجه به عدم وجود گروه‌های عاملی مفید (مانند آمین و کربوکسیلیک اسید) که می‌توانند به‌طور خاص با مولکول‌های مخاط ارتباط برقرار کنند، بحث‌برانگیز است [۸]. در مطالعه‌ای Co و همکاران نانوذرات پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید را برای دارورسانی موضعی از مخاط واژن تهیه کردند. آن‌ها برای افزایش چسبندگی و زمان تماس، سطح نانوذرات را با پلی اتیلن گلیکول پوشش دادند که در این حالت زمان چسبندگی حدود ۵ برابر بیش از نانوذرات بدون تغییر بود [۸]. Suneela و همکاران برای تهیه فیلم‌های نازک کلوتریمازول از پلی اتیلن اکسید استفاده کردند. پایداری فیزیکی و شیمیایی فیلم‌ها در دمای ۲۵°C و رطوبت ۶۰٪ بررسی شد. مشخص شد، پس از گذشت ۳ ماه فیلم‌ها ناپایدار هستند و دارو از بین می‌رود که احتمالاً به دلیل بازشدن زنجیرهای پلی اتیلن اکسید و واکنش با دارو بود [۲۶].

پلی آکرلیک اسید و مشتقات آن

پلی آکرلیک اسید به گروهی از پلیمرها گفته می‌شود که از اتصال عرضی آکرلیک اسید با پلی آلکنیل اتر یا دی‌وینیل گلیکول تشکیل می‌شوند [۱۳]. پلی آکرلیک اسیدها دارای ویژگی‌های مخاط‌چسبی خیلی خوبی هستند که به دلیل قابلیت گروه‌های کربوکسیلیک در تشکیل پیوندهای هیدروژنی قوی با زنجیرهای اولیگوساکارید مخاط است. در این نوع پلیمرها، مخاط‌چسبی حاصل مجموعه‌ای از فرایندهای فیزیکی-شیمیایی مانند واکنش‌های آب‌گریزی، پیوندهای هیدروژنی و واندروالسی است که با pH و ترکیبات یونی کنترل می‌شوند [۱۳، ۲۷]. در میان مشتقات پلی آکرلیک اسید، پلی کربوفیل و کربوپول به‌طور گسترده در سامانه‌های دارورسانی مخاط‌چسب استفاده می‌شوند [۱۳]. کربوپول به‌آسانی با جذب آب، متورم می‌شود. افزون بر این ماهیت آب‌دوست و ساختار اتصال عرضی آن باعث می‌شود تا کربوپول، نامزد خوبی برای سامانه‌های دارورسانی کنترل‌شده باشد. ساختار سه‌بعدی این پلیمر باعث شده است، از نظر

بیشتری به مخاط روده در مقایسه با مخاط زیرزبانی و مری دارند [۸]. Attia و همکاران تعدادی فرمول‌بندی‌های ژلی حاوی داروی پیروکسیکام را تهیه و ارزیابی کردند. برای بررسی و مطالعات بالینی، فرمول‌بندی‌های ژلی تهیه‌شده و محصولات خوراکی تجاری‌شده در بازار در درمان بیماران دچار درد مقایسه شدند. نتایج نشان داد، اثر ژل‌های سدیم آلژینات و هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز در کاهش درد، تورم و حساسیت طی ۴ روز، بهتر از محصولات خوراکی بوده یا به همان اندازه موثر هستند [۲۴]. در مطالعه دیگری، فیلم دهانی تری‌کلوسان را با استفاده از هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز و صمغ زانتان تهیه کردند. آن‌ها برای افزایش حل‌پذیری دارو از پلوکسامر ۴۰۷ استفاده کردند. ارزیابی‌های درون‌تنی و برون‌تنی نشان داد، این فرمول‌بندی می‌تواند به‌عنوان شکل دارویی مناسبی در بهبود رهایش این دارو استفاده شود [۱۰].

سدیم کربوکسی متیل سلولوز

سدیم کربوکسی متیل سلولوز در مقایسه با سایر پلیمرها مانند هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز، پلی کربوفیل، کربوپول و سدیم هیدروکسی متیل سلولوز تیول‌دار شده خواص چسبندگی ضعیف‌تری دارد. در آزمایش‌های برون‌تنی که با استفاده از مخاط روده موش‌های صحرائی انجام شد، زمان چسبندگی آن در حدود ۵-۲ h کمتر از پلیمرهای مزبور در pH=۶ بود [۸]. عواملی مانند وزن مولکولی و pH بر مخاط‌چسبی سدیم هیدروکسی متیل سلولوز اثرگذار هستند [۸]. در مطالعه‌ای، پژوهشگران برای دستیابی به فیلم مخاط‌چسب مناسب، از پلیمرهای مختلف استفاده کردند. آن‌ها با مقایسه خواص مخاط‌چسبی پلیمرها از جمله سدیم کربوکسی متیل سلولوز، کاراگینان، کربوپول و پلی کربوفیل بدین نتیجه رسیدند، خواص چسبندگی به ساختار فیزیکی پلیمر و آب‌دوستی آن وابسته است. در این بررسی ضعیف‌ترین خواص مخاط‌چسبی برای فیلم سدیم کربوکسی متیل سلولوز گزارش شد که به احتمال زیاد به آب‌دوستی زیاد پلیمر مربوط است. این دیدگاه به پیش‌بینی رفتار چسبندگی پلیمرها کمک شایانی کرده است [۱۰]. Nafee و همکاران قرص‌های مخاط‌چسب سدیم کربوکسی متیل سلولوز بارگذاری‌شده با دیلتیازم هیدروکلرید (diltiazem hydrochloride) را تهیه کردند و استفاده از آن را در انسان ارزیابی کردند. در تمام داوطلبان، قرص‌های مخاط‌چسب به مدت ۱۲ h در ناحیه مدنظر بدون جداسازی قرار گرفتند. افزون بر این، هم‌بستگی خوبی ($r=0.9398$) میان داده‌های برون‌تنی و درون‌تنی مشاهده شد [۲۵].

N-وینیل پلیمر بوده که به‌طور گسترده مطالعه شده است. موفقیت تجاری این پلیمر ناشی از زیست‌سازگاری، سمیت کم، خواص فیلمی و چسبندگی مناسب، رفتار بی‌اثر نسبت به نمک و اسید و پایداری گرمایی و آب‌کافتی آن است. پایداری به دلیل داشتن گروه‌های عاملی آب‌دوست و آب‌گریز، در آب و حلال‌های آلی حل می‌شود. این پلیمر بی‌رنگ، به‌خوبی در آب متورم می‌شود و سرعت تورم آن در آب با افزایش دما کاهش می‌یابد. برای بهبود خواص پایداری معمولاً از آن به‌شکل کوپلیمر با سایر پلیمرها مانند وینیل استات استفاده می‌شود. کوپلیمر کردن با گروه‌های عاملی کاتیونی باعث بهبود چسبندگی و زمان اقامت آن می‌شود [۱۰]. وزن مولکولی پلی‌وینیل‌پیرولیدون هم بر خواص مخاط‌چسبی آن اثر دارد. همان‌طور که بررسی‌ها نشان می‌دهند، این پلیمر در وزن مولکولی 40 kg/mol هیچ واکنشی با مخاط ندارد [۸]. گرچه در مطالعه دیگری، پوشش PVP دانه‌های آلژینات با وزن مولکولی $1/1 \times 10^3 \text{ kg/mol}$ به‌راحتی با مخاط واکنش برقرار کرده است [۸]. Consuelo و همکاران برای ساخت فیلم مخاط‌چسب فتانیل از پلی‌وینیل‌پیرولیدون استفاده کردند. هدف آن‌ها بررسی اثر وزن مولکولی پلیمر و pH فیلم بر جذب دارو بود. مطالعات آن‌ها نشان داد، با افزایش وزن مولکولی پلیمر رهایش دارو کاهش می‌یابد. در حالی که pH فیلم اثری بر مقدار رهایش دارو نداشت. بنابراین آن‌ها توانستند، فرمول‌بندی دارویی تهیه کنند که جایگزین شکل تراپوستی این دارو شود. در عین حال، سطح کمتری داشته باشد و تاخیر زمان رهایش دارو را نیز نسبت به شکل تراپوستی دارو کاهش دهد [۳۰].

نتیجه‌گیری

سامانه‌های دارویی مخاط‌چسب قابلیت زیادی در افزایش زیست‌دسترسی‌پذیری برخی از داروها دارند. پلیمرها که بستر اصلی ساخت این سامانه‌ها هستند، براساس منبع تهیه به پلیمرهای طبیعی، سنتزی و نیمه‌طبیعی دسته‌بندی می‌شوند که با لایه مخاطی پوشش‌دهنده سطح اپیتلیال، واکنش برقرار می‌کنند. تکامل پلیمرهای مخاط‌چسب از نسل اول پلیمرهای آب‌دوست، که قابلیت ایجاد واکنش با مخاط را دارند، به نسل دوم پلیمرها، که از اصلاح پلیمرهای مخاط‌چسب با افزودن زنجیرهای جانبی دارای گروه تیول ایجاد می‌شوند، شکل گرفته است. گروه‌های عاملی تیول با تشکیل پیوند کووالانسی باعث بهبود چسبندگی پلیمر

زیستی بی‌اثر باشد، ساختاری که در سایر پلیمرهای خطی کمتر دیده می‌شود [۱۰، ۲۸]. گروهی با استفاده از سدیم کربوکسی‌متیل سلولوز و کربوپول فیلم مخاط‌چسب گونه‌ای حاوی نایستاتین (nystatin) را تهیه کردند. این فیلم بدون وجود نرم‌کننده خواص مکانیکی ضعیفی دارد. بنابراین، پلی‌اتیلن‌گلیکول به‌عنوان نرم‌کننده به آن اضافه شد. برای افزایش انحلال دارو از آسکوربیل پالمیتیت استفاده کردند. آن‌ها توانستند، فیلم مخاط‌چسب با خواص مکانیکی خوب و انحلال داروی زیاد تولید کنند [۱۰]. Krausit و همکاران نانوذرات مخاط‌چسب گونه‌ای پرانول هیدروکلرید را با استفاده از روش اتصالات یونی تهیه کردند. هدف از این مطالعه، افزایش زیست‌دسترسی‌پذیری پرانول به دلیل فعالیت متابولیکی زیاد آن بود. در این بررسی، از پلیمرهای مخاط‌چسب هیدروکسی‌پروپیل‌متیل سلولوز و پلی‌کربوفیل استفاده شد. برای بررسی اثر نانوذرات بر رهایش دارو، فیلم‌های مخاط‌چسب هیدروکسی‌پروپیل‌متیل سلولوز و پلی‌کربوفیل حاوی پرانول را نیز تهیه کردند. اندازه نانوذرات موجود در سطح فیلم‌های مخاط‌چسب حدود 100 nm بود. نیم‌رخ رهایش پرانول نشان داد، پس از 120 min ، درصد رهایش دارو در فیلم‌های حاوی نانوذرات کمتر از خود فیلم به تنهایی بوده و جذب پرانول نیز از فیلم‌های حاوی نانوذرات بیشتر بوده است. بنابراین، استفاده از نانوذرات مخاط‌چسب در داروسازی گونه‌ای پرانول می‌تواند رویکرد امیدوارکننده‌ای برای داروهایی با فعالیت سوخت‌وسازی زیاد باشد [۲۷].

پلی‌وینیل آمین

پلی‌وینیل آمین (یا پلی‌آمین اتیلن) پلیمر سنتزی کاتیونی است که به‌طور هم‌زمان از پلی‌N-وینیل فراماید با آب‌کافت قلیایی تولید می‌شود [۸]. خواص مخاط‌چسبی پلی‌وینیل آمین محدود به تولید نانوساختارهایی است که یا پلیمر فقط در سطح آن‌ها قرار می‌گیرد یا ترکیبی از پلیمر و دارو هستند. مخاط‌چسبی این پلیمر به احتمال زیاد به دلیل وجود بار مثبت گروه‌های آمینی است که امکان واکنش با بارهای منفی مخاط را فراهم می‌کند [۸]. Sakuma و همکاران نانوذرات پلی‌استیرن حاوی سالمون کلسی‌تونین (salmon calcitonin) را تهیه کردند. برای افزایش زیست‌دسترسی‌پذیری دارو و جلوگیری از حذف در مسیر دستگاه گوارش، سطح نانوذرات با پلی‌وینیل آمین پوشش داده شد. ارزیابی‌های درون‌تنی در موش صحرائی افزایش جذب دارو را در مقایسه با نانوذات بدون پوشش تایید کرد [۲۹].

پلی‌وینیل‌پیرولیدون

پلی‌(۱-وینیل-۲-پیرولیدون) یا پایدون (PVP) بی‌شک بهترین

جدید پلیمرهای مخاط‌چسب و تولید سامانه‌های مخاط‌چسب، به‌طور چشمگیری در حال توسعه است و به‌نظر می‌رسد، در آینده شرکت‌های دارویی بیشتری محصولات متنوعی از سامانه‌های مخاط‌چسب را جایگزین محصولات موجود در بازار کنند.

مراجع

1. Khutoryanskiy V., Advances in Mucoadhesion and Mucoadhesive Polymers, *Macromol. Biosci.*, **11**, 748–764, 2011.
2. Makhlof A., Werle M., and Takeuchi H., Mucoadhesive Drug Carriers and Polymers for Effective Drug Delivery, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **18**, 375–386, 2008.
3. Kumar V., Gupta A., Kumar R., Jaideep S., and Kumar B., Mucoadhesive Polymers: Means of Improving the Mucoadhesive Properties of Drug Delivery System, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2**, 418–432, 2010.
4. Rajaram D. and Laxman S., Buccal Mucoadhesive Films: A Review, *Sys. Rev. Pharm.*, **8**, 31–38, 2017.
5. Shaikh R., Singh T., Garland M., Woolfson A., and Donnelly R., Mucoadhesive Drug Delivery Systems, *J. Pharm. Biol. Sci.*, **3**, 89–100, 2011.
6. Miller N., Chittchang M., and Johnston T., The Use of Mucoadhesive Polymers in Buccal Drug Delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **57**, 1666–1691, 2005.
7. Sudhakar Y., Kuotsu K., and Bandyopadhyay A., Buccal Bioadhesive Drug Delivery-A Promising Option for Orally Less Efficient Drugs, *J. Controlled Release*, **114**, 15–40, 2006.
8. Sosnik A., Neves J., and Sarmiento B., Mucoadhesive Polymers in the Design of Nano-Drug Delivery Systems for Administration by Non-Parenteral Routes, *Prog. Polym. Sci.*, **39**, 2030–2075, 2014.
9. Elzoghby A., Gelatin-Based Nanoparticles as Drug and Gene Delivery Systems: Reviewing Three Decades of Research, *J. Controlled Release*, **172**, 1075–1091, 2013.
10. Rezaie F., Soroushnia A., and Ganji F., Study on Different Polymers Applicable as Oral Films, *Polymerization (Persian)*, **5**, 3–17, 2015.
11. Nappinnai M., Chandanbala R., and Balajirajan R., Formulation and Evaluation of Nitrendipine Buccal Films, *Indian J. Pharm. Sci.*, **70**, 631–635, 2008.
12. Sanjay P. and Sawant K., Development, Optimization and in vitro Evaluation of Alginate Mucoadhesive Microspheres of Carvedilol for Nasal Delivery, *J. Microencapsul.*, **26**, 432–443, 2009.
13. 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 Deliv. Sci. Technol.*, **32**, 113–125, 2016.
14. 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.
15. Kockisch S., Rees G., Young S., Tsiouklis J., and Smart J., In Situ Evaluation of Drug-Loaded Microspheres on a Mucosal Surface Under Dynamic Test Conditions, *Int. J. Pharm.*, **276**, 51–58, 2004.
16. Kamel A., Ashri L., and Alsarra I., Micromatrical Metronidazole Benzoate Film as a Local Mucoadhesive Delivery System for Treatment of Periodontal Diseases, *AAPS Pharm. Sci. Technol.*, **8**, 184–194, 2007.
17. Mahdizadeh Z., Emam Z., Mortazavian E., Rafiee N., Behmadi H., Rafiee M., and Moosavi A., Determination of Diffusion Coefficient for Released Nanoparticles from Developed Gelatin/Chitosan Bilayered Buccal Films, *Int. J. Biol. Macromol.*, **112**, 1005–1013, 2018.
18. Lim S., Martin G., Berry D., and Brown M., Preparation and Evaluation of the in vitro Drug Release Properties and Mucoadhesion of Novel Microspheres of Hyaluronic Acid and Chitosan, *J. Controlled Release*, **66**, 281–292, 2000.
19. Thirawong N., Kennedy R.A., and Sriamornsak P., Viscometric Study of Pectin–Mucin Interaction and Its Mucoadhesive Bond Strength, *Carbohydr. Polym.*, **71**, 170–179, 2008.
20. Kaur A. and Kaur G., Mucoadhesive Buccal Patches Based on Inter Polymer Complexes of Chitosan–Pectin for Delivery of

- Carvedilol, *Saudi Pharm. J.*, **20**, 21–27, 2012.
21. Yehia A., El-Gazayerly O., and Basalious E., Fluconazole Mucoadhesive Buccal Films: in vitro/in vivo Performance, *Curr. Drug Dev.*, **6**, 17–27, 2009.
22. Repka M. and McGinity J., Physical–Mechanical Moisture Absorption and Bioadhesive Properties of Hydroxypropyl Cellulose Hot-Melt Extruded Films, *Biomaterials*, **21**, 1509–1517, 2000.
23. Repka M., Gutta K., Prodduturi S., Munjal M., and Stodghill S., Characterization of Cellulosic Hot-Melt Extruded Films Containing Lidocaine, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **59**, 189–196, 2005.
24. Attia M., El-Gibaly I., Shaltout S., and Fetih G., Transbuccal Permeation, Anti-Inflammatory Activity and Clinical Efficacy of Piroxicam Formulated in Different Gels, *Int. J. Pharm.*, **276**, 11–28, 2004.
25. Nafee N., Ismail F., Boraie N., and Mortada L., Mucoadhesive Delivery Systems. II. Formulation and in-vitro/in-vivo Evaluation of Buccal Mucoadhesive Tablets Containing Water-Soluble Drugs, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **30**, 995–1004, 2004.
26. Suneela P., Manek R., Kolling W., Stodghill S., and Repka M., Solid-State Stability and Characterization of Hot-Melt Extruded Poly(ethylene oxide) Films, *J. Pharm. Sci.*, **94**, 2232–2245, 2005.
27. Kraisit P., Limmatvapirat S., Luangtana M., and Sriamornsak P., Buccal Administration of Mucoadhesive Blend Films Saturated with Propranolol Loaded Nanoparticles, *Asian J. Pharm. Sci. (AJPS)*, **13**, 34–43, 2018.
28. Mojarad S., Kabiri K., and Motasadizadeh H., Acrylic Microgels: Preparation and Application, *Polymerization (Persian)*, **7**, 71–81, 2017.
29. Sakuma S., Sudo R., Suzuki N., Kikuchi H., Akashi M., and Hayashi M., Mucoadhesion of Polystyrene Nanoparticles Having Surface Hydrophilic Polymeric Chains in The Gastrointestinal Tract, *Int. J. Pharm.*, **177**, 161–172, 1999.
30. Consuelo I., Falson F., Guy R., and Jacques Y., Ex-Vivo Evaluation of Bioadhesive Films for Buccal Delivery of Fentanyl, *J. Controlled Release*, **122**, 135–140, 2007.