

بررسی تغییرات حاصله در ساختمان ویسکوالاستیک موکوس در اثر دهیدراسیون توسط پلیمرهای مخاط چسب

سید علیرضا مرتضوی^۱

تاریخ پذیرش: ۸۲/۳/۲۵

Title: An investigation into the effect of dehydration by mucoadhesive polymers on the resulting changes in the viscoelastic structure of the mucus gel

Author: Mortazavi S.A.

Abstract: Among the proposed theories of mucoadhesion is the theory of mucus dehydration by the mucoadhesive polymer and the theory of polymer chain interpenetration into the mucus gel network, followed by the formation of weak bonds between them. These theories look at the process of mucoadhesion from their own point of view. In this study, it was decided to consider the two theories alongside each other, and to investigate the effect of mucus dehydration by mucoadhesive polymers on the viscoelastic structure of mucus gel. For this purpose polymeric discs (each containing only one polymer) containing carbomer 934 (C934), sodium carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose (HPC), sodium alginate and tragacanth were prepared and placed in contact with the mucus gel for a period of 480 min within sealed containers at 37°C. At set intervals mucus gel was carefully separated from polymeric discs, re-weighed, and their G' (storage modulus) and G'' (loss modulus) determined using dynamic oscillatory rheology at a frequency of oscillation between 0.1-10 Hz. Data obtained showed that the dehydration of mucus resulted in the strengthening of the viscoelastic structure of the mucus gel. Furthermore, beside mucus dehydration, polymer chains should be able to desirably penetrate into the glycoprotein chains of the mucus gel and as a result increase elasticity or in another word G' , much more than G'' . In here the non-ionic polymer HPC performed much weaker than the anionic polymers investigated. On the other hand C934, which has dehydrated the mucus gel less than the other three anionic polymers, resulted in the greatest strengthening of the mucus gel structure. Hence, it appears that the collateral consideration of the two mentioned theories could explain the process of mucoadhesion more appropriately.

Keywords: Mucoadhesion, mucoadhesive polymers, mucus dehydration, rheologic behavior, dynamic oscillatory rheology.

۱- دانشیار دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، School of Pharmacy, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

چکیده

از جمله تئوریهای مطرح شده برای پدیده مخاط چسبی تئوری دهیدراسیون موکوس توسط پلیمر مخاط چسب و هم چنین تئوری نفوذ زنجیره های پلیمر به داخل ساختمان شبکه ای موکوس و به دنبال آن تشکیل پیوندهای ضعیف ما بین آنها می باشد. این دو تئوری هر یک بطور جداگانه و از دیدگاه خاص خود پدیده مخاط چسبی را بررسی و مطرح می نمایند. در این تحقیق تصمیم بر آن گرفته شد که این دو تئوری در کنار یکدیگر بررسی شوند و در واقع تاثیر دهیدراسیون موکوس توسط پلیمرهای مخاط چسب بر ساختمان ویسکوالاستیک موکوس مطالعه شود. بدین منظور دیسکهای پلیمری (هر یک دارای تنها یک پلیمر) حاوی کربومر ۹۳۴ (C934)، سدیم کربوکسی متیل سلولز، هیدروکسی پروپیل سلولز (HPC)، آلژینات سدیم و کتیرا تهیه شدند و به مدت ۴۸۰ دقیقه در تماس با موکوس در یک ظرف سربسته و در دمای ۳۷°C قرار گرفتند. در فواصل زمانی مشخص موکوس با دقت از دیسکها جدا شد، توزین گردید و سپس با استفاده از تکنیک رئولوژی نوسانی دینامیکی با فرکانس لرزش ۱-۱۰ Hz، دو پارامتر G' (Storage modulus) و G'' (Loss modulus) نمونه ها تعیین گردید. نتایج حاصله نشان می دهند که در اثر دهیدراسیون موکوس ساختمان ویسکوالاستیک آن تقویت و مستحکم می شود. اما، در کنار دهیدراسیون موکوس می بایستی که زنجیره های پلیمری قابلیت نفوذ مطلوبی را به داخل زنجیره های گلیکوپروتئینی موکوس داشته باشند و به دنبال آن بتوانند الاستیسیته یا به عبارتی G' موکوس را به مراتب بیشتر از G'' افزایش دهند. در این راستا پلیمر غیر یونی HPC ضعیفتر از پلیمرهای آنیونی بررسی شده عمل می کند. از طرف دیگر C934 که موکوس را کمتر از سه پلیمر آنیونی دیگر دهیدراته نموده است، توانسته است که بیشترین میزان استحکام ساختمانی را در موکوس ایجاد نماید. لذا، به نظر می رسد که در نظر گرفتن توام دو تئوری مذکور بتواند بطور صحیح تری فرآیند مخاط چسبی را بیان نماید.

گل واژگان: مخاط چسبی، پلیمرهای مخاط چسب، دهیدراسیون موکوس، رفتار رئولوژیک، رئولوژی نوسانی دینامیکی.

مقدمه

یافت و به این ترتیب یک سیستم دارورسانی موفق و کارآمد را در اختیار داشت.

با در نظر گرفتن تعریف پدیده مخاط چسبی (Mucoadhesion)، که در آن یک ماکرومولکول طبیعی یا مصنوعی به یک سطح مخاطی حاوی موکوس می چسبد (۷)، قطعاً نقش موکوس در این پدیده و تشکیل یک اتصال مخاط چسب قوی بسیار مهم خواهد بود. موکوس در واقع یک ژل ویسکوالاستیک ضعیف میباشد که عامل اصلی تشکیل دهنده ساختمان ژلی آن گلیکوپروتئین ها می باشند و دارای قابلیت چسبندگی

استفاده از سیستمهای دارورسانی مخاط چسب به منظور دستیابی به اثرات موضعی یا سیستمیک داروهای مختلف، به ویژه داروهای با ساختمان پروتئینی، در سه دهه اخیر مطرح گردیده است و تحقیقات وسیعی نیز در این رابطه انجام گرفته شده است (۶-۱). با تهیه و بکار گرفتن یک سیستم دارورسانی مخاط چسب مناسب می توان ضمن نگه داشتن شکل دارویی مربوطه در تماس با مخاط موکوسی مکان مورد نظر برای مدت زمانی نسبتاً طولانی، به روند آزادسازی مطلوبی از دارو نیز دست

ضعیفی نیز می باشد. معمولاً بیش از ۹۰٪ وزن موکوس را آب تشکیل می دهد (۸ و ۹). بنابراین می توان پیش بینی نمود که در صورت کاهش در میزان آب موجود در موکوس، زنجیره های گلیکوپروتئینی به یکدیگر نزدیکتر شوند و در نتیجه استحکام ساختمانی موکوس و متعاقب آن قابلیت چسبندگی موکوس افزایش یابد. در واقع در مطالعات نسبتاً اندک انجام شده قبلی نیز دهیدراسیون موکوس توسط پلیمرهای مخاط چسب، مرحله مهمی در مکانیسم مخاط چسبی عنوان شده است (۱۳-۱۰). در این مطالعات که بر روی چند پلیمر محدود انجام گرفته شده است، مشخص گردیده است که دیسکهای پلیمری قادرند که آب را از موکوس جذب نمایند و دچار افزایش وزن شوند. با توجه به مشاهده این یافته، این تئوری مطرح گردیده است که پلیمرهای مخاط چسب می توانند به دنبال جذب آب از موکوس و دهیدراته نمودن آن اتصال مخاط چسب قوی و بادوامی را ایجاد نمایند و به این ترتیب در تماس با مخاط موکوسی برای مدت زمانی طولانی به موضع بچسبند. البته از جمله تئوریهای دیگری که برای عملکرد، چسبیدن و باقی ماندن پلیمرهای مخاط چسب بر سطح مخاط موکوسی مطرح گردیده است، تئوری نفوذ زنجیره های پلیمر به داخل زنجیره های گلیکوپروتئینی موجود در ساختمان موکوس و به دنبال آن برقراری پیوندهای نسبتاً ضعیفی نظیر پیوندهای هیدروژنی، وان دروالس و الکترواستاتیک مابین این دو زنجیره می باشد. جهت تأیید این تئوری از تکنیک رئولوژی نوسانی دینامیکی استفاده شده است، که در این تکنیک با به لرزش در آوردن ساختمان ماده، مقاومت آن در برابر حرکت و تغییر شکل تعیین می شود. دو پارامتری که در این تکنیک تعیین می شوند (Elastic modulus) G' و (Loss modulus) G''

می باشند که به ترتیب نشان دهنده ماهیت الاستیک و ویسکوز ماده می باشند و هر چه میزان G' بیشتر باشد، الاستیسیته و استحکام ساختمانی ماده بیشتر خواهد بود. اما در صورتی که G'' ماده از G' آن بیشتر باشد، این حالت نشان دهنده حضور ماده ای با ظاهر ویسکوز و الاستیسیته کم می باشد. لذا، با استفاده از این تکنیک مطالعات مختلفی انجام شده اند، که بر اساس نتایج حاصله از آنها مشخص گردیده است اختلاط فیزیکی ژلهای آبی حاوی پلیمرهای مخاط چسب با موکوس می تواند بسته به نوع و غلظت پلیمر بکار رفته، منجر به استحکام ساختمان ویسکوالاستیک موکوس شود و به عبارتی G' و تا حدودی G'' موکوس را افزایش دهد (۱۷-۱۴). بالا بودن G' حاصله می تواند نشان دهنده نفوذ و نزدیک شدن زنجیره های پلیمر به سمت زنجیره های گلیکوپروتئین موکوس و در نهایت تشکیل پیوندهایی نظیر پیوندهای هیدروژنی مابین آنها باشد. این پدیده می تواند منجر به استحکام ساختمانی موکوس و در نتیجه مقاومت بیشتر آن در مقابل شکسته شدن شود. البته، همانطور که به آن اشاره گردید در مطالعات انجام شده دو تئوری دهیدراسیون موکوس و نفوذ زنجیره های پلیمر به درون ساختمان زنجیره ای موکوس بطور جداگانه مورد بررسی قرار گرفته اند و صرفاً فرضیاتی بر این اساس مطرح شده است. لذا، در این مطالعه تصمیم بر آن گرفته شد که با قرار دادن مستقیم دیسکهای حاوی پلیمرهای مختلف مخاط چسب در تماس با موکوس، پدیده دهیدراسیون موکوس توسط پلیمر و اثر آن بر ساختمان ویسکوالاستیک موکوس، که ممکن است تحت تاثیر پدیده نفوذ زنجیره های پلیمر به داخل زنجیره های گلیکوپروتئین موکوس نیز قرار گرفته باشد، در کنار یکدیگر بررسی شوند.

مواد و روش کار

مواد مصرفی

کربومر ۹۳۴P تهیه شده از شرکت B. F. Goodrich، انگلستان. آلزینات سدیم و کتیرا خریداری شده از شرکت BDH Chemicals، انگلستان. سدیم کربوکسی متیل سلولوز و هیدروکسی پروپیل سلولوز تهیه شده از شرکت Aldrich Chemical Co، انگلستان.

روش کار

الف- تهیه موکوس: موکوس حیوانی مورد نیاز این مطالعه مطابق با روش مذکور در یک مطالعه قبلی تهیه گردید (۱۱). بدین منظور موکوس با دقت از ناحیه معده حیوان (خوک) تازه کشته شده توسط قاشق های پلاستیکی برداشته شد و سریعاً به همان صورت دست نخورده در یک ظرف پلاستیکی انباشته گردید. سپس موکوس موجود در ظرف که از جمع آوری موکوس برداشته شده از معده شش راس حیوان بدست آمده بود، به آرامی همزده شد تا ترکیب یکنواختی حاصل شود و از آن جهت انجام مطالعات بعدی استفاده گردید.

جهت اطلاع یافتن از میزان ترکیبات جامد موجود (% dry weight) در موکوس تهیه شده، ۰/۵ گرم موکوس در ویال های شیشه ای سربازی که با دقت وزن شده بودند قرار گرفت (در مجموع ۵ ویال) و این ظروف در دمای 50°C به مدت ۴۸ ساعت (جهت خشک شدن کامل موکوس موجود در آنها) گذاشته شدند و بعد از گذشت این زمان وزن ظروف مجدداً با دقت تعیین گردید. میزان ترکیبات جامد موجود در موکوس تهیه شده $5/4 \pm 0/2\% \text{w/w}$ (n=۵) تعیین گردید، که با مقدار ذکر شده در منابع (۸ و ۹) مطابقت دارد و از این لحاظ نشان دهنده مناسب

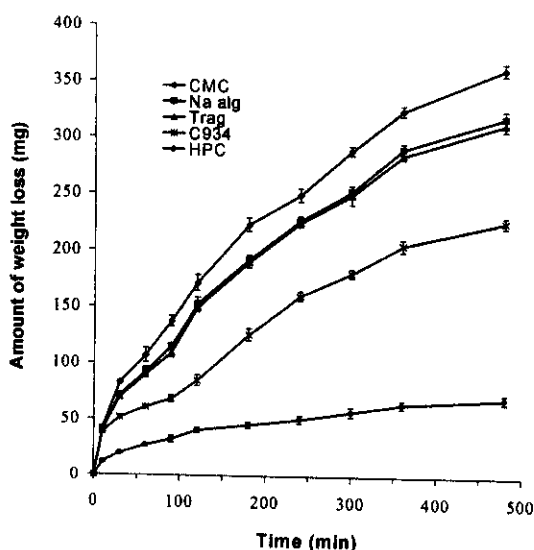
بودن موکوس تهیه شده جهت انجام مطالعات بعدی می باشد.

ب- تهیه دیسکهای پلیمری: جهت انجام این مطالعه دیسکهای پلیمری ۲۵۰ میلی گرمی تخت با قطر ۱۲ میلی متر تهیه شدند. پلیمرهای بکار برده شده شامل کربومر ۹۳۴P (C934)، سدیم کربوکسی متیل سلولوز (CMC)، هیدروکسی پروپیل سلولوز (HPC)، آلزینات سدیم (Na alg) و کتیرا (Trag) بودند. لازم به ذکر است که هر یک از دیسکهای تهیه شده تنها حاوی یک پلیمر و فاقد هر گونه ماده جانبی بودند.

ج- مطالعات هدیه راسیون: مقدار ۱/۰ گرم از موکوس تهیه شده در ظروف مخصوصی با طول و عرض ۱۷ میلی مترو ارتفاع ۲۰ میلی متر که از جنس Perspex بودند و به منظور انجام این مطالعه ساخته شده بودند قرار گرفت. سپس یک دیسک پلیمری با دقت و با اعمال فشار دست بر سطح موکوس موجود در ظرف که تا حد ممکن هموار شده بود قرار گرفت و درب ظرف بسته شد و در انکوباتوری با دمای 37°C قرار گرفت. جهت بررسی هر یک از پلیمرها تعداد ۱۰ ظرف حاوی موکوس و دیسک پلیمری تهیه گردید و در فواصل زمانی ۱۰، ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۸۰، ۲۴۰، ۳۰۰، ۳۶۰ و ۴۸۰ دقیقه یک ظرف برداشته می شد و موکوس موجود در آن که به سطح دیسک نیز چسبیده بود با دقت و به آرامی برداشته می شد، سپس با ملایمت همزده می شد تا یکنواخت شود، مجدداً وزن آن با دقت تعیین می گردید و در نهایت جهت انجام مطالعات رتولوژیک مورد استفاده قرار می گرفت. این مطالعات در هر مقطع زمانی و برای هر یک از دیسکهای پلیمری تهیه شده ۳ مرتبه تکرار گردید.

نتایج

همانطور که در نمودار ۱ مشاهده می شود، در تمامی موارد تماس دیسکهای پلیمری با موکوس منجر به کاهش وزن موکوس، به علت جذب آب توسط دیسک پلیمری، گردیده است. در این میان بیشترین میزان کاهش وزن در نمونه های موکوسی که در تماس با دیسکهای CMC بودند، مشاهده گردید.



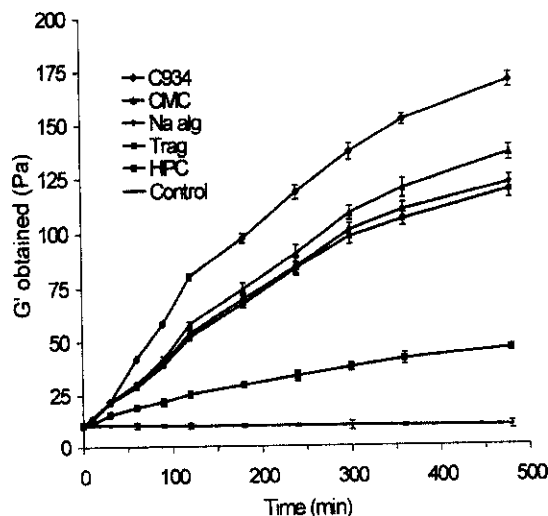
نمودار ۱- میزان کاهش در وزن نمونه های موکوس در اثر تماس با دیسکهای حاوی پلیمرهای مخاط چسب بررسی شده در این مطالعه (انحراف معیار \pm میانگین، $n=3$)

بعد از دیسکهای CMC به ترتیب دیسکهای پلیمری حاوی Na alg و Trag بیشترین اثر را در جذب آب از موکوس و به دنبال آن کاهش وزن موکوس داشته اند. البته لازم به ذکر است که هر چند دیسکهای حاوی Na alg بیشتر از دیسکهای Trag موکوس را دهیدراته کرده اند ولی این اختلاف در هیچیک از مقاطع زمانی معنی دار نبود ($P > 0.05$). آزمون t-test). کمترین میزان دهیدراتاسیون موکوس توسط دیسکهای حاوی HPC مشاهده گردید، که از نظر آماری نیز در مقاطع زمانی مختلف اختلاف معنی داری را نسبت به سایر دیسکهای بررسی شده نشان داد ($P < 0.05$). آزمون آنالیز واریانس یک طرفه).

به عنوان کنترل و جهت اطلاع یافتن از میزان رطوبت از دست رفته توسط موکوس در شرایط آزمایش، برای هر یک از مقاطع زمانی ذکر شده تعداد ۳ نمونه از ظروف سر بسته حاوی ۱/۰ گرم موکوس که فاقد دیسک پلیمری بودند نیز تهیه شدند. موکوس موجود در هر یک از ظروف تهیه شده بعد از گذشت زمان انکوباسیون مجدداً با دقت وزن گردید.

۹- مطالعات رئولوژیک؛ جهت انجام این مطالعات از دستگاه رثومتر Carri-Med CSL100 استفاده شد. با استفاده از این دستگاه و بکار بردن روش رئولوژی نوسانی دینامیکی (Dynamic Oscillatory Rheology) اقدام به بررسی تغییرات ساختمانی حاصله در نمونه های موکوس در اثر دهیدراته شدن توسط دیسکهای پلیمری مخاط چسب تهیه شده، توسط تعیین G' (Storage modulus) یا به عبارتی میزان الاستیسیته و G'' (Loss modulus) یا به عبارتی میزان جریان پذیری و رفتار ویسکوز هر یک از نمونه های موکوس، شد. بدین منظور از سیستم Cone and Plate با زاویه Cone معادل ۲ درجه و قطری برابر با ۲ سانتی متر استفاده گردید. سپس مقدار ۰/۳ گرم موکوس در میان قسمت Cone و Plate دستگاه قرار گرفت و با تنظیم فرکانس لرزش یا نوسان (Oscillation) دستگاه در محدوده ۰/۱ - ۱۰ Hz (این محدوده بر اساس مطالعات قبلی (۱۷-۱۵) انتخاب گردید)، G' و G'' هر یک از نمونه ها در دمای 37°C تعیین گردید. لازم به ذکر است که در محدوده فرکانس بررسی شده ۱۵ نقطه بدست می آمد که همانند مطالعات پیشین (۱۷-۱۵)، میانگین G' و G'' در این محدوده تعیین می گردید و جهت مقایسه با سایر نتایج بکار برده می شد.

مختلف از نظر آماری با یکدیگر اختلاف معنی دار ندارند ($P > 0.05$ ، آزمون آنالیز واریانس یک طرفه). لذا به نظر می رسد که کاهش مشاهده شده در وزن موکوس (دهیدراسیون) عمدتاً به دلیل جذب آب توسط تماس با دیسکهای پلیمری باشد.



نمودار ۲- تغییرات مشاهده شده در G' (Elastic modulus) موکوس در اثر تماس با دیسکهای حاوی پلیمرهای مختلف مخاط چسب (انحراف معیار \pm میانگین، $n=3$)

در بررسی رئولوژیک نمونه های موکوس قرار گرفته در تماس با دیسکهای پلیمری مشخص گردید که در تمامی موارد هر دو پارامتر G' و G'' افزایش می یابد، هر چند میزان افزایش مشاهده شده در G' نمونه های موکوس در تمامی موارد بیشتر از G'' می باشد. این یافته نشان می دهد که الاستیسیته موکوس در تماس با دیسکهای پلیمری افزایش یافته است و این افزایش به نسبت بیشتر از افزایش مشاهده شده در بخش ویسکوز (G'') می باشد. نتایج بدست آمده (نمودارهای ۲ و ۳) نشان می دهند که بیشترین میزان افزایش در G' و G'' موکوس توسط دیسکهای حاوی C934 حاصل شده است و این افزایش بستگی به مدت زمان تماس موکوس با دیسک پلیمری دارد، به نحوی که در مقاطع زمانی بالاتر افزایش به مراتب

در نهایت مشخص گردید که میزان دهیدراسیون موکوس توسط دیسکهای حاوی C934 هر چند که نسبت به دیسکهای حاوی HPC بیشتر می باشد، ولیکن از سایر دیسکهای بررسی شده کمتر است و در مقاطع زمانی بالای ۱۰ دقیقه اختلاف آماری معنی داری را نسبت به دیسکهای CMC, Na alg و Trag نشان می دهد ($P < 0.05$ ، آزمون آنالیز واریانس یک طرفه). در ادامه، جهت اطمینان یافتن از این مسئله که دهیدراسیون مشاهده شده در موکوس به علت جذب آب توسط دیسکهای پلیمری است و نه از دست دادن آب به علت تبخیر آب موجود در موکوس در محیط انجام آزمون، تغییر در وزن نمونه های موکوس در غیاب دیسکهای پلیمری نیز بررسی گردید. نتایج بدست آمده در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- بررسی تغییرات حاصله در وزن نمونه های موکوس نگهداری شده در دمای 37°C در غیاب دیسکهای پلیمری (انحراف معیار \pm میانگین، $n=3$)

مدت زمان نگهداری (دقیقه)	وزن موکوس (g)
۰ (شروع آزمایش)	1.00 ± 0.02
۱۰	0.99 ± 0.01
۳۰	0.98 ± 0.03
۶۰	0.98 ± 0.04
۹۰	0.98 ± 0.03
۱۲۰	0.98 ± 0.04
۱۸۰	0.97 ± 0.02
۲۴۰	0.97 ± 0.03
۳۰۰	0.96 ± 0.04
۳۶۰	0.96 ± 0.03
۴۸۰	0.95 ± 0.05

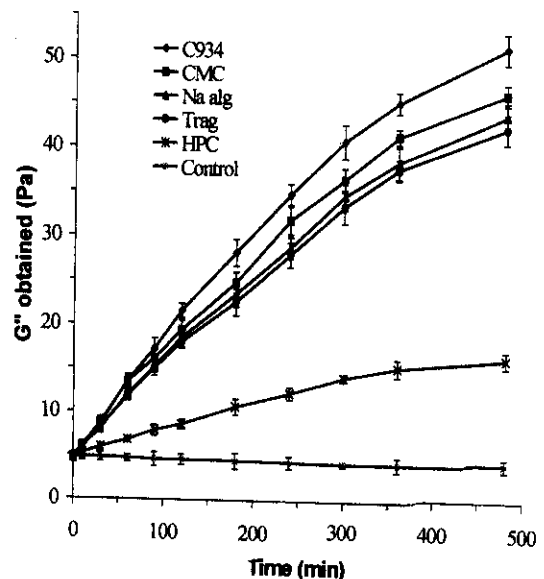
همان طور که در این جدول مشاهده می شود، نمونه های موکوس بررسی شده بعد از گذشت ۴۸۰ دقیقه دچار کاهش اندکی در وزن خود شده اند، که البته کاهش وزن مشاهده شده در مقاطع زمانی

میزان الاستیسیته موکوس به مراتب کمتر از C934 می باشد. در انتها باید به این نکته اشاره نمود که G' و G'' نمونه های موکوس کنترل (بدون حضور دیسکهای پلیمری) در اثر گذشت زمان دچار تغییر معنی داری نشده اند ($P > 0/05$ ، آزمون آنالیز واریانس یک طرفه) و لذا تغییرات مشاهده شده در رفتار ویسکوالاستیک موکوس و G' و G'' حاصله صرفاً به علت تماس موکوس با دیسکهای پلیمری می باشد.

بحث

در مطالعات نسبتاً محدود انجام شده قبلی، تئوری دهیدراسیون موکوس توسط پلیمر مخاط چسب به عنوان مرحله ای مهم در مکانیسم مخاط چسبی مطرح گردیده است (۱۲-۱۰). هر چند در این مطالعات اثر دهیدراسیون موکوس در حین تماس مستقیم با پلیمرهای مخاط چسب بر روی تغییرات ساختمانی حاصله در موکوس، که یک ژل ویسکوالاستیک ضعیف می باشد، بررسی نشده است. لذا تحقیق حاضر جهت بررسی دقیق این موضوع و مطرح نمودن تئوری دهیدراسیون موکوس توسط پلیمر مخاط چسب در کنار تئوری نفوذ زنجیره های پلیمر مخاط چسب و گلیکوپروتئین موکوس به داخل یکدیگر و به عنوان مکمل این تئوری، انجام گرفت. نتایج بدست آمده از این مطالعه (نمودار ۱) نشان می دهند که پلیمرهای مختلف بررسی شده قادر به دهیدراته کردن موکوس در مقادیر مختلف می باشند. البته بر اساس یافته های این مطالعه به نظر می رسد که پلیمرهای آنیونی C934، CMC، Na alg و Trag در مقایسه با پلیمر غیر یونی HPC توانایی به مراتب بیشتری را در دهیدراته کردن موکوس داشته باشند، که این توانایی بالاتر می تواند قدرت مخاط چسبی بیشتر این پلیمرها

چشمگیرتر می باشد. همچنین در اثر گذشت زمان، به ویژه بعد از ۳۰ دقیقه تماس، G' نمونه های موکوس بسیار بیشتر از G'' افزایش یافته اند. پس از C934 دیسکهای حاوی CMC بیشترین اثر را در بالا بردن G' و G'' موکوس داشته است. البته باید به این نکته اشاره نمود که افزایش مشاهده شده در G' نمونه های موکوس نسبت به G'' آن توسط C934 به مراتب بیشتر از CMC می باشد. به عبارتی C934 توانسته است که در اثر گذشت زمان ساختمان ویسکوالاستیک موکوس و به ویژه الاستیسیته آنرا تقویت و استحکام بخشد. کمترین میزان افزایش در G' و G'' نمونه های موکوس توسط دیسکهای حاوی HPC مشاهده گردید.



نمودار ۳- تغییرات مشاهده شده در G'' (Loss modulus) موکوس در اثر تماس با دیسکهای حاوی پلیمرهای مختلف مخاط چسب (انحراف معیار \pm میانگین، $n=3$)

اما در بررسی دو پلیمر Na alg و Trag مشخص گردید که آنها تقریباً در حد یکسانی ساختمان ویسکوالاستیک موکوس را تقویت و مستحکم نموده اند، ضمن اینکه اثر این دو پلیمر در بالا بردن

داخل زنجیره های گلیکوپروتئینی موکوس، استحکام و مقاومت ساختمانی موکوس را در حد مطلوبی افزایش دهد و بنابراین عملکرد آن به عنوان یک پلیمر مخاط چسب ضعیف خواهد بود.

اما، از دیگر نکات مهم بدست آمده از این تحقیق بالاتر بودن مقادیر G' و G'' حاصله از نمونه های موکوس قرار گرفته در تماس با دیسکهای حاوی C934، نسبت به سایر دیسکهای پلیمری بررسی شده می باشد. در نمودار ۱ مشاهده شده بود که میزان دهیدراسیون موکوس توسط دیسکهای حاوی C934 تا حد زیادی کمتر از دیسکهای حاوی Na alg و Trag می باشد. بنابراین انتظار می رفت که با توجه به قابلیت دهیدراسیون موکوس کمتر C934 نسبت به سه پلیمر آنیونی دیگر، توانایی C934 در افزایش G' و G'' موکوس نیز کمتر از این پلیمرها باشد. هر چند که در عمل مشخص گردید که این پیش بینی نادرست است و C934 الاستیسیته و مقاومت ساختمانی موکوس را به مراتب بیشتر از سه پلیمر آنیونی دیگر افزایش می دهد. بر اساس مطالعات پیشین (۲۱، ۲۰، ۱۷، ۱۵)، نفوذ زنجیره های یک پلیمر مخاط چسب به داخل ساختمان شبکه ای موکوس و تشکیل پیوندهایی نظیر پیوندهای هیدروژنی با زنجیره های گلیکوپروتئینی موکوس، جهت چسبیدن و باقی ماندن سیستم دارورسانی مخاط چسب بر سطح مخاط، مرحله ای بسیار مهم و حساس می باشد. بنابراین، بر اساس یافته های این تحقیق به نظر می رسد که در کنار قابلیت دهیدراته نمودن موکوس، یک پلیمر مخاط چسب کارآمد می بایستی که توانایی نفوذ به داخل ساختمان شبکه ای موکوس و برقراری پیوند با زنجیره های گلیکوپروتئینی موجود را نیز داشته باشد. لذا، پلیمر C934 در کنار داشتن توانایی دهیدراسیون موکوس قادر است به خوبی به ساختمان موکوس نفوذ نماید و به این ترتیب

را در مقایسه با HPC، که در منابع به آن اشاره شده است (۱۸ و ۱۹)، توجیه نماید. اما، هدف اصلی از انجام این تحقیق بررسی تغییرات حاصله در ساختمان ویسکوالاستیک موکوس در اثر تماس با دیسکهای پلیمری و دهیدراسیون توسط آنها و به دنبال آن نفوذ احتمالی زنجیره های پلیمر به داخل زنجیره های گلیکوپروتئین موکوس بود. بدین منظور از تکنیک رئولوژی نوسانی دینامیکی که در مطالعات قبلی (۱۷-۱۴) نیز برای بررسی پارامترهای دیگر مربوط به پدیده مخاط چسبی بکار گرفته شده بود، استفاده گردید. در این تکنیک دو پارامتر مهم G' و G'' را می توان تعیین نمود. G' در واقع نشان دهنده میزان الاستیسیته و استحکام ساختمانی ماده مربوطه می باشد و G'' میزان روانی و جریان پذیری (ویژگی بخش ویسکوز در یک ماده ویسکوالاستیک) را نشان می دهد. نتایج بدست آمده از این مطالعه (نمودارهای ۲ و ۳) نشان می دهند که در اثر دهیدراسیون موکوس هر دو پارامتر G' و G'' افزایش می یابد. به عبارتی دهیدراسیون موکوس سبب افزایش الاستیسیته و کاهش روانی و جریان پذیری موکوس می شود و این مسئله خود می تواند به تشکیل یک پیوند مستحکم مخاط چسب مابین موکوس و سیستم دارورسانی مخاط چسب و در نتیجه چسبیدن و باقی ماندن سیستم بر سطح مخاط کمک نماید. اولین نکته مهمی را که می توان بر اساس مطالعات رئولوژیک انجام شده عنوان نمود، افزایش به مراتب کمتر مشاهده شده در G' و G'' نمونه های موکوس قرار گرفته در تماس با دیسکهای HPC نسبت به سایر دیسکهای بررسی شده، می باشد. این یافته نشان می دهد که نه تنها پلیمر غیریونی HPC نمی تواند موکوس را سریعاً و در مقادیر زیاد دهیدراته نماید، بلکه قادر نمی باشد که احتمالاً به دلیل قابلیت نفوذ ناکافی زنجیره های پلیمری خود به

در اثر گذشت زمان و جذب آب توسط دیسکهای پلیمری، زنجیره های پلیمری به تدریج باز شده و شروع به نفوذ به داخل ساختمان شبکه ای موکوس می نمایند، که این امر منجر به تقویت G' موکوس می گردد. در اثر گذشت زمان میزان آب جذب شده توسط دیسکهای پلیمری افزایش می یابد و این مسئله می تواند نهایتاً منجر به هیدراته شدن بیش از حد پلیمر و در نتیجه کنده شدن آن از سطح تماس شود (۲۲).

در رابطه با پلیمرهای $Na alg, CMC$ و $Trag$ ، قابلیت جذب آب بیشتر آنها نسبت به $C934$ که در این مطالعه نیز مشاهده گردیده است، سبب خواهد شد که این سه پلیمر نتوانند برای مدت زمان زیادی در تماس با مخاط باقی بمانند. در واقع در مطالعات قبلی نیز مشخص گردیده است که مدت زمان چسبندگی دیسکهای پلیمری حاوی CMC بر سطح مخاط در شرایط *invitro* به میزان زیادی کمتر از دیسکهای پلیمری حاوی $C934$ می باشد (۲۲ و ۲۳). در انتها باید به این نکته مهم اشاره نمود که میزان دهیدراسیون موکوس و به دنبال آن بالا بردن G' و G'' نمونه های موکوس توسط دیسکهای CMC تا حدودی بیشتر از دو پلیمر $Na alg$ و $Trag$ (تفاوت بین این دو پلیمر بسیار کم می باشد و در واقع این دو پلیمر مخاط چسب مشابه یکدیگر عمل می کنند و کارآیی آن ها تقریباً یکسان می باشد. در منابع (۱۸ و ۱۹) نیز قدرت مخاط چسبی این دو پلیمر نزدیک به یکدیگر عنوان شده است) می باشد. لذا، به نظر می رسد که قابلیت نفوذ زنجیره های این دو پلیمر به داخل ساختمان موکوس همانند CMC بیشتر از $C934$ نباشد، در غیر این صورت می بایستی که G' و G'' حاصله بیشتر از اعداد بدست آمده برای نمونه های موکوس در تماس با دیسکهای $C934$ می بود.

ساختمان ویسکوالاستیک موکوس را مستحکمتر نماید و مقاومت آنرا در برابر حرکت و جریان پذیری کاهش دهد. در واقع با توجه به نمودارهای ۲ و ۳، مشخص می باشد که سه پلیمر $Na alg, CMC$ و $Trag$ G' موکوس را نسبت به G'' کمتر از $C934$ افزایش داده اند. این یافته نشان می دهد که زنجیره های پلیمری این سه پلیمر نتوانسته اند که همانند زنجیره های $C934$ به خوبی و در تعداد زیاد خود را به زنجیره های گلیکوپروتئینی موکوس نزدیک کنند و با این زنجیره ها پیوند ایجاد نمایند و در نتیجه الاستیسیته یا به عبارتی G' موکوس که ارتباط مستقیمی با داشتن یک ساختمان شبکه ای مستحکم و پایدار دارد، در این سه پلیمر کمتر از $C934$ خواهد بود. در واقع پلیمرهای $Na alg, CMC$ و $Trag$ در اثر دهیدراته کردن موکوس و تا حدودی نفوذ زنجیره های پلیمری خود به داخل ساختمان شبکه ای آن توانسته اند که تا حدی بخش الاستیک (G') ساختمان ویسکوالاستیک موکوس را تقویت کنند و به آن استحکام بخشند، ولیکن اثر آنها در کاهش جریان پذیری یا به عبارتی تقویت بخش ویسکوز (G'') موکوس که یک ژل ویسکوالاستیک ضعیف می باشد، بیشتر از اثر آنها در افزایش G' بوده است. البته باید به این نکته توجه داشت که در ۳۰ دقیقه اول این آزمایش افزایش مشاهده شده در G' نمونه های موکوسی که در تماس با دیسکهای $C934$ بودند تفاوت معنی داری را در مقایسه با سه پلیمر آنیونی دیگر ($Na alg, CMC$ و $Trag$) نشان نمی دهد ($P > 0.05$ ، آزمون آنالیز واریانس یک طرفه) و از این زمان به بعد اثر $C934$ در تقویت الاستیسیته موکوس و به دنبال آن بالا بردن G' موکوس خود را نشان می دهد. این یافته را می توان اینطور تفسیر نمود که در دقایق اولیه تماس پلیمر با موکوس صرفاً دهیدراسیون موکوس مکانیسم غالب می باشد ولیکن

نتیجه گیری

شبکه ای موکوس نفوذ کند تا یک پیوند مخاط چسب مطلوب حاصل شود. به عبارتی این دو تئوری مخاط چسبی مکمل یکدیگر می باشند و باید در کنار هم مطرح و بررسی شوند. بنابراین، پیشنهاد می شود که جهت بررسی همزمان و دقیق این دو تئوری در مطالعات مخاط چسبی، روش مطرح شده در این تحقیق (قرار دادن مستقیم پلیمر در تماس با موکوس و به دنبال آن تعیین میزان دهیدراسیون موکوس و تغییرات حاصله در ساختمان ویسکوالاستیک موکوس) استفاده شود. بررسی نمودن مکانیسم مخاط چسبی تنها بر اساس یکی از این دو تئوری و نادیده گرفتن تئوری دیگر ممکن است که کارآیی واقعی یک پلیمر و سیستم مخاط چسب را نشان ندهد.

تشکر و قدردانی

از مسئولین محترم دانشکده داروسازی پورت اسموت انگلستان بابت استفاده از دستگاه رثومتر صمیمانه تشکر و قدردانی می شود.

به عنوان نتیجه گیری از این تحقیق می توان عنوان نمود که تئوری دهیدراسیون موکوس که در واقع قابلیت جذب آب و یا یه عبارتی توانایی دهیدراته کردن موکوس توسط پلیمرهای مخاط چسب است، مرحله ای بسیار مهم در مکانیسم مخاط چسبی به نظر می رسد ولیکن این قابلیت به تنهایی برای تشکیل یک اتصال مستحکم و پایدار مابین سیستم دارورسانی مخاط چسب و موکوس موجود بر سطح مخاط کافی نمی باشد. توانایی نفوذ بالای زنجیره های پلیمر به داخل ساختمان شبکه ای موکوس و برقراری پیوند مابین زنجیره های پلیمر و گلیکوپروتئین موکوس (تئوری نفوذ زنجیره ها) و در نتیجه افزایش الاستیسیته و G' موکوس و متعاقب آن تقویت ساختمان ویسکوالاستیک موکوس در پدیده مخاط چسبی بسیار مهم می باشد. لذا، می توان نتیجه گرفت که به دنبال دهیدراته نمودن موکوس، پلیمر مخاط چسب می بایستی که بتواند به داخل ساختمان

References:

- 1- Ceschel G.C., Maffei P., Lombardi Biogia S., Ronchi C. Design and evaluation of buccal adhesive hydrocortisone acetate (HCA) tablet, Drug Delivery, 2001, 8: 161-171.
- 2- Woodley J. Bioadhesion: new possibilities for drug administration, Clinical Pharmacokinetics, 2001, 40: 77-84.
- 3- Takeuchi H., Yamamoto H., Kawashima Y. Mucoadhesive nanoparticulate systems for peptide drug delivery, Advanced Drug Delivery Reviews, 2001, 47: 39-54.
- 4- Ugwoke M.I., Verbeke N., Kinget R. The biopharmaceutical aspects of nasal mucoadhesive drug delivery, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2001, 53: 3-21.

- 5- Lim S.T., Martin G.P., Berry D.J., Brown M.B. Preparation and evaluation of the in vitro drug release properties and mucoadhesion of novel microspheres of hyaluronic acid and chitosan, *Journal of Controlled Release*, 2000, 66: 281-292.
- 6- Singla A.K., Chawla M., Singh A. Potential applications of carbomer in oral mucoadhesive controlled drug delivery system: a review, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2000, 26: 913-924.
- 7- Gu J.M., Robinson J.R., Leung S.H.S. Binding of acrylic polymers to the mucin/epithelial surfaces: structure-property relationships, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1988, 5: 21-67.
- 8- Marriott C., Gregory N.P. Mucus physiology and pathology, in: *Bioadhesive Drug Delivery Systems*, Lenaerts V., Gurny R. (Eds.), CRC Press, Florida, 1990, 1-23.
- 9- Duchene D., Touchard F., Peppas N.A. Pharmaceutical and medical aspects of bioadhesive systems for drug administration, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1988, 14: 283-318.
- 10- Smart J.D. The role of water movement and polymer hydration in mucoadhesion, in: *Bioadhesive Drug Delivery Systems*, Mathiowitz E., Chickering III D.E., Lehr C.M. (Eds.), Marcel Dekker Inc., New York, 1999, 11-23.
- 11- Mortazavi S.A., Smart J.D. An investigation into the role of water movement and mucus gel dehydration in mucoadhesion, *Journal of Controlled Release*, 1993, 25: 197-203.
- 12- Wilson C.G. In vivo testing of bioadhesion, in: *Bioadhesion - Possibilities and Future Trends*, Gurny R., Junginger H.E. (Eds.), WVS, Stuttgart, 1990, 93-108.
- 13- Baier R.E., Meyer A.E. Aspects of bioadhesion, in: *Fundamentals of Adhesion*, Lee L.H. (Ed.), Plenum Press, New York, 1991, 407-425.
- 14- Hagerstrom H., Paulsson M., Edsman K. Evaluation of mucoadhesion for two polyelectrolyte gels in simulated physiological conditions using a rheological method, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2000, 9: 301-309.
- 15- Madsen F., Eberth K., Smart J.D. Rheological examination of the mucoadhesive/mucus interaction: effect of mucoadhesive type and concentration, *Journal of Controlled Release*, 1998, 50: 167-178.
- 16- Riley R.G., Smart J.D., Tsibouklis J., Dettmar P.W., Hampson F., Davis J.A., Kelly G., Wilber W.R. An investigation of mucus/polymer rheological synergism using synthesised and characterised

poly(acrylic acid)s, International Journal of Pharmaceutics, 2001, 217: 87-100.

17- Mortazavi S.A., Smart J.D. Factors influencing gel-strengthening at the mucoadhesive-mucus interface, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1994, 46: 86-90.

18- Smart J.D., Kellaway I.W., Worthington H.E.C. An in-vitro investigation of mucosa-adhesive materials for use in controlled drug delivery, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1984, 36: 295-299.

19- Ahuja A., Khar R.K., Ali J. Mucoadhesive drug delivery systems, Drug Development and Industrial Pharmacy, 1997, 23: 489-515.

20- Mortazavi S.A. An in vitro assessment of mucus/mucoadhesive interactions, International Journal of Pharmaceutics, 1995, 124: 173-182.

21- Madsen F., Eberth K., Smart J.D. A rheological assessment of the nature of interactions between mucoadhesive polymers and a homogenised mucus gel, Biomaterials, 1998, 19: 1083-1092.

22- Mortazavi S.A., Smart J.D. An in-vitro method for assessing the duration of mucoadhesion, Journal of Controlled Release, 1994, 31: 207-212.

23- Mortazavi S.A. Investigation of various parameters influencing the duration of mucoadhesion of some polymer containing discs, DARU, 2002, In press.