

ارزیابی بالینی فیلم های چسبنده مخاطی بر روی لثه افراد سالم داوطلب

دکتر حکیمه احدیان*#، دکتر عباس جوادزاده**، دکتر حسین عرفائی***

* استادیار گروه بیماریهای دهان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

** دانشیار گروه بیماریهای دهان دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

*** دانشیار گروه داروسازی صنعتی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ ارائه مقاله: ۸۵/۱۰/۱۴ - تاریخ پذیرش: ۸۶/۴/۲۸

Title: Clinical Evaluation of Mucoadhesive Film on Gingiva among Healthy Volunteers

Authors: Ahadian H*#, Javadzadeh A**, Orafai H***

* Assistant Professor, Dept of Oral Medicine, Dental School, Shahid Sadughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

** Associate Professor, Dept of Oral Medicine, School of Dentistry and Dental Research Center of Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

*** Associate Professor, Dept of Pharmaceutical Pharmacology, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Introduction: The term bioadhesion refers to the attachment of a natural or sythetic polymer to a biological substrate: when this substrate is mucus, mucodhesion is the term used. The aim of this study was formulation and clinical evaluation of the first mucoadhesive film in Iran.

Materials & Methods: In this clinical trial four mucoadhesive films (A, B, C, D) were formulated based on theoretical knowledge of adhesive polymers and physical properties of a mucoadhesive layer. For this, Hydroxy Propyle Metyle Cellulose (HPMC) polyvinyl povolidion (PVP) and carbapol (C), were used as adhesive layer and nitrocellulose (NC) and Ethylcellulose (EC) were used as hydrophobe layer. Films were assessed in a double-blind clinical trial study among 20 healthy volunteers on attached gingiva of maxillary canine. Maximum duration of attachment of films and effects of related factors were evaluated. Data were analysed using SPSS and by chi-square, t-test and repeated measurements.

Results: There was a significant difference among four films according to mean duration of adhesion ($P < 0.001$) so as film A showed maximum adhesion time (13 hours) and film D showed minimum adhesion time (5.15 hours). Mucosal compatibility of the adhesive films was good and eating and drinking had no effects on seperation of films from gingiva.

Conclusion: It seems that film A is appropriate for mucosal adhesion. Further studies with different dimensions on this film are needed prior to its use as a mucoadhesive film in oral mucosa.

Key words: Bioadhesion, Mucoadhesive, Oral mucosa.

Corresponding Author: dr_ahadian@hotmail.com

Journal of Mashhad Dental School 2007; 31(3): 155-62.

چکیده

مقدمه: چسبندگی حیاتی به چسبیدن یک پلیمر، مصنوعی یا طبیعی، به یک زمینه بیولوژیک اشاره می کند. هنگامی که این سوبسترا موکوس است، اصطلاح چسبندگی مخاطی استفاده می گردد. هدف از این مطالعه تهیه و ارزیابی بالینی اولین فیلم چسبنده مخاطی در ایران بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه کارآزمایی - بالینی چهار فیلم A, B, C, D چسبنده مخاطی بر مبنای اطلاعات تئوری در زمینه پلیمرهای چسبنده و خواص فیزیکی یک فیلم چسبنده مخاطی تهیه گردید و بدین منظور از ترکیبات هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC)، پلی وینیل پرولیدون (PVP) و کاربویل (C) به عنوان لایه چسبنده و نیتروسولونز (NC) و اتیل سلولز (EC) به عنوان لایه آب گریز استفاده شد. چهار فیلم مزبور به صورت دوسوکور (Double blind) در ۲۰ فرد داوطلب سالم و بر روی مخاط لثه چسبنده ناحیه کائین فک بالا قرار داده شد و حداکثر مدت زمان باقی ماندن چسبندگی و عوامل مؤثر بر آن مورد بررسی قرار گرفت. آنالیز یافته های خام به کمک نرم افزار آماری SPSS و با آزمونهای T-Test، Chi-square و اندازه گیریهای مکرر انجام گرفت.

یافته ها: میانگین مدت زمان چسبندگی چهار فیلم تفاوت معنی داری را نشان داد ($P < 0.001$) به نحوی که فیلم A بیشترین زمان چسبندگی (۱۳ ساعت) و فیلم D کمترین زمان (۵/۱۵ ساعت) را دارا بود، تحمل مخاطی فیلم های چسبنده خوب بود و غذا خوردن و نوشیدن تأثیری در جدا شدن فیلم از لثه نداشت.

نتیجه گیری: به نظر می رسد فیلم A فیلم چسبنده مخاطی مناسبی باشد. البته تحقیق های بیشتری در مورد ضخامت و ابعاد مختلف این فیلم لازم است تا بتوان آن را به صورت فیلم چسبنده پوشاننده مخاط در درمان زخمهای دهان استفاده نمود.

واژه های کلیدی: چسبندگی حیاتی، چسبندگی مخاطی، مخاط دهان.

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۸۶ / جلد ۳۱ / شماره ۳: ۱۵۵-۶۲

مقدمه

چسبندگی حالتی است که دو سطح همدیگر را با نیروهای بین سطحی نگه می دارند^(۱) و مطابق نظر Good چسبندگی حیاتی (Bioadhesion) حالتی است که دو ماده، که حداقل یکی از آنها ماهیت بیولوژیک دارد، همدیگر را برای مدت زمان طولانی توسط نیروهای بین سطحی حفظ می نمایند.^(۱-۳) هنگامی که پلیمر بر روی اپی تلیوم مخاطی به کار می رود درهم رفتن چسبنده اساساً با لایه موکوس است و از این دو پدیده تحت عنوان چسبندگی مخاطی یاد می شود.^(۱،۴) داروهای چسبنده مخاطی به عنوان نوع جدیدی از فرآورده های دارویی مطرح هستند که درمان مؤثرتر و سالم تری را برای بیماریهای موضعی و سیستمیک امکان پذیر می نمایند و سبب بهبودی فراهمی زیستی داروها، افزایش زمان تماس دارو با مخاط آورده، مهار آنزیم های متابولیزه کننده ناحیه مصرف دارو و نیز تعدیل خصوصیت آنتی ژنیک داروهای موضعی می گردند و از طرف دیگر عوارض مختلف ناشی از سایر روشهای تجویز دارو را به همراه ندارند و مورد پذیرش بیمار می باشد.^(۱،۴) چسبنده های مخاطی در روشهای مختلف تجویز خوراکی، تجویز موضعی از طریق مخاط دهان، مخاط بینی، رکتوم و ... کاربرد دارند.

جذب دارو از طریق پوشش مخاطی حفره دهان برای اولین بار توسط Sobrero کاشف نیتروگلیسرین در سال ۱۸۴۷ مورد توجه قرار گرفت و در حال حاضر نیز ادامه دارد.

آزادسازی دارو از طریق غشاء های مخاطی دهان شامل اشکال تجویز زیر زبانی، تجویز گونه ای (با هدف تجویز سیستمیک دارو) و آزاد سازی موضعی جهت درمان زخمهای مخاط دهان، بیماریهای قارچی و بیماریهای پریدنتال می باشد.^(۵،۶)

Nagai و همکاران وی از پیشگامان ایجاد سیستمهای آزادسازی کنترل شده چسبنده های حیاتی می باشند آنها در سال ۱۹۸۲ شکل دارویی چسبنده حیاتی حاوی بی حسی موضعی را با استفاده از لیدوکائین هیدروکلراید در پایه کربویل و هیدروکسی پیروپیل متیل سلولز (HPMC) را به منظور تسکین درد دندان تهیه نمودند و نشان دادند که در

کاربرد این شکل دارویی بی حسی بلافاصله شروع می شود و حدود ۴ ساعت اثر آن باقی می ماند بدون آنکه سایر نواحی حفره دهان بی حس شود.^(۷،۸) فرمول تریامسینولون استوناید با استفاده اصول چسبهای مخاطی و به شکل قرص در لایه ای برای درمان استوماتیت آفتوز تهیه شده است و در ژاپن این فرآورده با نام تجارتي AFTACH در دسترس می باشد.^(۹،۱۰) همچنین شکلهای مختلف اورابیس (Orabase) که پایه آن حاوی ژلاتین و پکتین و کربوکسی متیل سلولز سدیم است در حال حاضر با اهداف مختلف برای درمان ضایعات مخاط دهان در دسترس است. اوربیس به تنهایی به عنوان محافظ مخاط، و نیز همراه استروئید و بنزوکائین در دسترس می باشد.^(۷)

گروه Nagai با کمک کربویل ۹۲۴ (چسبنده مخاطی) و پردنیزولون درمان مؤثر تر آفت را نشان دادند و پلاستر لثه ای حاوی پروستاگلاندین F_{2a} را برای تسهیل حرکت دندان در ضمن درمان ارتودنسی پیشنهاد نمودند.^(۹،۱۰) Yotsuyanagi با استفاده از فیلم های پلیمر با حلالیت متوسط در آب، چسبنده مخاطی را طراحی نمود که حاوی داروی ضد درد و آنتی بیوتیک برای تسکین درد بود و به ترمیم ضایعات کمک می نمود.^(۱۰،۱۱)

Robinson و همکارانش گزارش نمودند که قرص های چسبنده به مدت ۱۷ ساعت بر روی مخاط گونه باقی می ماند و غذا خوردن و آشامیدن بر آن تأثیری ندارد.^(۱۲)

Eversole نقش Zilactin و اورابیس را در درمان علامتی زخمهای آفتوز مقایسه نمود و نتیجه گرفت که Zilactin مدت بیشتری در دهان باقی می ماند^(۱۱) و در بهبود علامتی زخم اثر قابل توجهی دارد و مانع تروماتیزه شدن زخم می شود. Zilactin غشاء ظرفی حاوی HPMC می باشد و تنها فرآورده تجارتي در دسترس از این گروه داروها در آمریکا می باشد.^(۱۲،۱۳)

Bottenberg ضمن مطالعه خصوصیات چسبنده های مخاطی حاوی سدیم فلوراید نشان داد که به صورت In vivo این قرصها بین ۱۰۰۰ میکروگرم در میلی لیتر فلوراید در طی ۸ ساعت در دهان آزاد می نماید که این مقدار به طور قابل

عفونت ثانویه آنها سبب تشدید ناراحتی بیماران می گردد و اثر التیام بخش داروهای موثر بر ضایعات دهان را کمتر می نماید. از این رو یکی از اصول درمان زخمهای دهانی جلوگیری از عفونت ثانویه زخمها با پوشاندن آنها توسط لایه ای از داروها و فراهم نمودن شرایط تماس طولانی مدت داروهای مورد استفاده در درمان زخمهای دهان می باشد و همچنانکه ذکر شد تلاشهایی به منظور تهیه مواد با خاصیت چسبندگی به مخاط انجام شده است، این مواد با مکانیسمهای نظیر حفاظت زخمها، ایجاد تماس طولانی مدت داروهای همراه با مخاط ممانعت از آلودگی زخمها توسط بزاق و فلور میکروبی عمل می نمایند ولی متأسفانه هیچ یک از ترکیباتی که ذکر شد در بازار دارویی ایران وجود ندارد از این رو سعی نمودیم با تهیه و ارزیابی بالینی فیلم های دارای خاصیت چسبندگی به مخاط، اولین گام را در جهت تهیه داروهای چسبنده مخاطی در ایران به منظور تلاش در جهت درمان مؤثرتر بیماریهای مخاط دهان انجام دهیم.

مواد و روش ها

این تحقیق طی دو مرحله متوالی آزمایشگاهی و بالینی صورت گرفت. مسائل اخلاقی این پژوهش مورد تأیید و تصویب کمیته منطقه ای اخلاق در پژوهشهای علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد قرار گرفت. مرحله آزمایشگاهی آن توسط دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی خراسان انجام گرفت طی آن چهار فیلم D, C, B, A چسبنده مخاطی بر مبنای اطلاعات تئوری در زمینه پلیمرهای چسبنده و خواص فیزیکی چسبنده مخاطی مطلوب تهیه گردید و پس از بررسی لابراتواری و انجام مراحل کنترل عفونت در دانشکده داروسازی مشهد، چهار فیلم به صورت کدگذاری شده به منظور رعایت دوسوکور بودن تحقیق و به منظور بررسی کلینیکی حداکثر مدت زمان چسبندگی آنها در اختیار محقق قرار گرفت.

مرحله کلینیکی این تحقیق بصورت متقاطع، به منظور بررسی بالینی حداکثر مدت زمان چسبندگی فیلمهای چسبنده به مخاط لثه افراد داوطلب سالم انجام گرفت. بدین منظور از ۲۰ فرد داوطلب از هر دو جنس (۱۳ مذکر و ۷ مونث) در

توجهی طولانی تر از مقداری است که با تجویز ۴ برابر آن فلوراید به شکل خمیر دندانهای حاوی فلوراید بدست می آید.^(۱۴)

Silverman قرص های چسبنده حاوی CMC و بتامتازون والرات ۰/۰۶۱٪ در ۶ فرد داوطلب سالم را بررسی نمود و نشان داد که قرصها تماس طولانی مدت با مخاط را فراهم می آورند.^(۱۵)

Taware و همکاران وی فیلم لایه لایه حاوی لیدوکائین هیدروکلراید و غشاء پوشاننده غیرفعال را با ژل گزیوکائین به منظور جایگزین نمودن روش بی حسی مخاطی از طریق انفیلتراسیون در دندانپزشکی را مورد بررسی قرار دادند و نشان دادند که زمان شروع چسبیدن به لثه کمتر از ۳۰ ثانیه است، بی حسی در حداکثر ۳ دقیقه شروع می شود و حدود ۵۰-۴۵ دقیقه باقی می ماند و می توان از آن جهت تأمین بی حسی لازم برای در آوردن دندان استفاده نمود. این چسبنده مخاطی همکاری بیماران به ویژه کودکان را افزایش می دهد، خطر انتقال عفونت HIV را کم می کند و مشکلات خونریزی همراه تزریق را در بیماران با اختلالات خونریزی دهنده برطرف می نماید.^(۱۶)

Korbonits و همکاران در سال ۲۰۰۶ پیچ چسبنده حاوی تستوسترون و سیستم گونه ای چسبنده بیولوژیک های تستوسترون را در ۶۶ مرد هیپوگناد (Hypogonadal) از لحاظ آزادسازی و فارماکوکینتیک دارو مقایسه نمودند نتایج نشان داد که سیستم چسبنده گونه ای نسبت به پیچ پوستی در رسیدن به غلظت تستوسترون در حد نرمال ارجحیت دارد.^(۱۷)

Yamaguchi و همکاران وی در سال ۲۰۰۶ رفتار امولسیون حاوی ایندومتاسین دارای پوشش چسبنده مخاطی کیتوزان (CE) و بدون این پوشش چسبنده (NE) را بر روی چشم خرگوش مقایسه نمودند و مطرح نمودند که CE ممکن است دارو را مدت طولانی تری در تماس با ملتحمه در مقایسه با NE نگه دارد.^(۱۸)

زخمهای مخاط دهان شایعترین شکایت بیماران را در کلینیک های بیماریهای دهان تشکیل می دهند ولی به علت وجود تحریکات مزمن، بزاق و فلور میکروبی، آماس و

تحویل نماید. کلیه داوطلبان سالم روز پس از قرار دادن هر یک از فیلم ها مورد معاینه قرار می گرفتند تا هر نوع عارضه تحریکی محتمل در ناحیه بررسی شود.

فیلم ها در فواصل هر یک هفته از یکدیگر بر روی مخاط لثه سالم هر ۲۰ داوطلب مورد ارزیابی بالینی قرار می گرفت به نحوی که در هر داوطلب هر ۴ فیلم چسبنده بر روی مخاط لثه قرار داده می شد.

اطلاعات خام حاصل از این تحقیق با کمک نرم افزار آماری SPSS و با استفاده از تست های Chi-square، T-test و اندازه گیری های مکرر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و نتایج زیر به دست آمد.

یافته ها

حداکثر مدت زمان چسبندگی ۱۳ ساعت (فیلم A) و حداقل زمان چسبندگی ۱ ساعت (فیلم D) بود (جدول ۱). متوسط مدت زمان چسبندگی ۴ فیلم تفاوت معنی داری داشت ($P < 0/001$).

تمام داوطلبان پس از قرار دادن فیلم ها احساس راحتی داشتند و احساس وجود جسم خارجی در دهان را در مورد ۴ فیلم ذکر نمودند. پس از قرار دادن فیلم A ۱۵٪ داوطلبان احساس سوزش و ۱۰٪ احساس زبری را مطرح نمودند. در مورد فیلم B هیچ یک از داوطلبان از احساس سوزش یا زبری شکایت نکردند. پس از قرار دادن فیلم C بر روی لثه فقط ۵٪ داوطلبان احساس زبری و سوزش داشتند و در مورد فیلم D ۹۰٪ از احساس زبری شاکی بودند و هیچ یک احساس سوزش نداشتند.

متوسط زمان چسبندگی فیلم های A, B, C در گروهی که غذا نخورده بودند و گروهی که در طول وجود فیلم در دهان غذا خورده بودند تفاوت معنی داری نداشت ($P = 0/05$) (جدول ۲). ولی در مورد فیلم D این تفاوت معنی دار بود. متوسط زمان چسبندگی بین افرادی که از نوشیدنی استفاده کرده بودند و افرادی که نوشیدنی مصرف نکرده بودند تفاوت معنی داری وجود نداشت (جدول ۳). از آنجایی که نوشیدن در مدت زمان چسبندگی تأثیر معنی داری نداشت بررسی تغییرات حرارتی نوشیدنی نیز ارزش ندارد.

محدوده سنی ۲۵-۴۰ سال و متوسط سنی (۳۲/۵ سال) استفاده شد. شرایط ورود افراد به مطالعه سلامت جسمانی کامل، عدم استفاده از داروهای موضعی و سیستمیک، نیز دارا بودن مخاط دهان طبیعی و رضایت فرد داوطلب بود. مخاط لثه به ویژه لثه چسبنده سطح لبی دندانهای کائین فک بالا جهت چسباندن فیلم ها انتخاب گردید (عدم تحرک بافت لثه و کم بودن میزان ترشح بزاق در این ناحیه و دید راحت این ناحیه از دلایل انتخاب آن بود تا اثر عوامل مداخله گر نظیر هیدراسیون بیش از حد، نیز تحرک مخاطی که قطعاً سبب کنده شدن فیلم از روی مخاط می شود به حداقل برسد)^(۱۹) قبل از شروع تحقیق، بی خطر بودن مواد مورد استفاده در تهیه فیلم ها، هدف، روش اجرای تحقیق و نیز طریقه پر کردن پرسشنامه برای تک تک داوطلبان توضیح داده شد. از داوطلب تقاضا می شد تا قبل از قرار دادن فیلم ها دهان خویش را با ۵۰cc آب مقطر استریل شستشو دهند. سپس مخاط لثه چسبنده را به آرامی با گاز استریل خشک نموده، فیلم چسبنده را با پنس استریل بر روی مخاط قرار داده به کمک چوب زبانی استریل به مدت ۶۰ ثانیه با فشار متوسط فیلم را در محل نگه داشته و سپس مخاط لب به آرامی بر روی فیلم قرار می گرفت سپس به سئوالات موجود در پرسشنامه (که شامل اطلاعات زمینه ای در مورد زمان قرار دادن فیلم در دهان و شرایط بیمار در مدت بودن فیلم در دهان بود) پاسخ داده می شد. به مدت ۶ ساعت و با فاصله زمانی یک ساعت افراد مورد مطالعه مورد معاینه قرار می گرفتند و چسبندگی فیلم و عوارض احتمالی ناشی از تحریک فیلم بر روی لثه مورد بررسی قرار می گرفت. همچنین از داوطلبان در مورد غذا خوردن و آشامیدن در تمام مدت زمان وجود فیلم ها در دهان سوال می گردید. شروع جابجایی فیلم از محل قرار دادن آن بر روی مخاط لثه به عنوان پایان زمان چسبندگی در نظر گرفته می شد و سپس فیلم کاملاً از لثه جدا می گردید. در مواردی که چسبندگی فیلم برای مدت زمان بیشتر از ۶ ساعت حفظ می شد ضمن بیان توضیحات لازم برای داوطلب سالم پرسشنامه در اختیار وی قرار می گرفت تا به سئوالات آن درباره زمان جدا شدن فیلم و همچنین نحوه جدا شدن آن از مخاط دهان پاسخ داده و آن را

جدول ۱: مدت زمان چسبندگی فیلم های A, B, C, D به لثه داوطلبان سالم

مدت زمان				
چسبندگی فیلم	حداکثر	حداقل	میانگین (ساعت)	انحراف معیار
A	۱۳	۲/۲۰	۴/۳۹۸	۲/۵۰
B	۱۲	۲	۴/۰۱۳	۲/۳۲
C	۸/۱۰	۱	۳/۷۷۸	۱/۷۸
D	۵/۱۵	۲	۳/۳۴۳	۱/۱۴

جدول ۲: مقایسه متوسط زمان چسبندگی در گروهی که غذا نخورده بودند (۱) و گروهی که غذا خورده بودند (۲)

P-value	۲		۱		فیلم
	انحراف معیار	متوسط زمان چسبندگی (ساعت)	انحراف معیار	متوسط زمان چسبندگی (ساعت)	
۰/۰۹۲	۳/۲۰	۵/۳۷	۰/۹۳	۳/۴۲	A
۰/۰۶۶	۲/۹۵	۵/۱۸	۱/۰۰۵	۳/۰۵	B
۰/۲۵	۳/۸۵	۲/۵۸۵	۰/۶۰۱	۲/۶۲۵	C
۰/۰۴۲	۱/۱۰۱	۴/۰۳۶	۱/۰۰۸	۲/۹۷	D

جدول ۳: مقایسه متوسط زمان چسبندگی در افراد بدون نوشیدنی (۱) و افراد همراه نوشیدنی (۲)

P-value	۲		۱		فیلم
	انحراف معیار	متوسط زمان چسبندگی (ساعت)	انحراف معیار	متوسط زمان چسبندگی (ساعت)	
۰/۲۷۹	۰/۹۳	۳/۵۸	۰/۷۷۸	۲/۷۵	A
۰/۵۹۴	۰/۸۵	۲/۹۴	۱/۵۳	۳/۳۳	B
۰/۵۵	۲/۵۸	۳/۸۵	۰/۶۰	۲/۶۲	C
۰/۵۲۶	۰/۷	۳/۰۹	۱/۶۱	۲/۶۹	D

بحث

بر اساس اندازه گیری هایی مکرر انجام شده بر روی مدت زمان چسبندگی نتیجه گرفته شد که میانگین زمان چسبندگی چهار فیلم تفاوت معنی داری داشت ($P < 0/001$).

با در نظر گرفتن تنوع اجزاء تشکیل دهنده فیلم ها، که پس از به پایان رسیدن تحقیق در اختیار محقق قرار گرفت این تفاوت توجیه پذیر است.

فیلم ها از دو لایه آب گریز (Hydrophobic) و آب دوست (Hydrophilic) در دو ضخامت متفاوت تهیه شده بود. در این تحقیق از نیتروسولوز (NC) و اتیل سلولوز (EC) به عنوان عوامل آب گریز استفاده شد. این عوامل با جلوگیری از ورود بزاق و مایعات به درون لایه آب دوست سبب افزایش مدت زمان باقی ماندن فیلم ها در دهان می گردند. زیرا جذب مقدار زیادی آب مقاومت مکانیکی فیلم را تغییر داده نیز باعث گسترش زیاد اتصالات هیدروژنی می گردد و با ضعف چسبندگی مخاطی همراه است.^(۱۹) در فیلم D ماده آب گریز EC بود که علاوه بر کاهش میانگین زمان چسبندگی احساس زبری داوطلبان را نیز همراه داشت. زیرا اتیل سلولوز ناسازگاری شدید فیزیکی با آب دارد و در اثر تماس با آب تنش مکانیکی بر لایه زیرین اعمال کرده آن را به سوی جدا شدن هدایت می کند برخلاف نیتروسولوز که کمتر این خاصیت را دارد و بر روی لایه زیرین تأثیری ندارد. اتیل سلولوز قبلاً توسط Guo و همکاران وی^(۲۰) مورد استفاده قرار گرفته بود و نیتروسولوز به علت خواص فیزیکی مناسب و در دسترس بودن آن در ایران به صورت ابتکاری مورد استفاده قرار گرفت.

لایه آب دوست از کاربویل، پلی ونیل پیرولیدون و گلیسیرین با غلظت مشابه و هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز (HPMC) با نسبت متغیر تشکیل شده بود. این مواد به ترتیب سبب تورم پلیمر، درهم فرورفتن زنجیره های پلیمر با موکوس، چسبیدن اجزاء به یکدیگر و حتی با لایه موکوس سطح مخاط و کش دهنده (Plastisizer) می شوند و HPMC بیشتر به منظور ایجاد فیلم نازک و چسبنده مورد استفاده قرار گرفت.^(۲۱)

اختلاف معنی داری بین متوسط زمان چسبندگی فیلمهای C,B,A در افرادی که در طول تحقیق غذا نخورده بودند و افرادی که غذا خورده بودند وجود نداشت ($P > 0/05$) که به مفهوم عدم تأثیر غذا خوردن بر مدت چسبندگی فیلمها می باشد و این پدیده در مطالعه Robinson نیز مورد تأیید بوده است^(۲) ولی در مورد فیلم D این زمان بطور معنی داری در گروه ۲ بیشتر بود ($P = 0/042$). این پدیده دال بر تأثیر غذا خوردن بر لایه آب گریز فیلم یعنی اتیل سلولوز می باشد زیرا با تحریک مکانیکی ناشی از غذا خوردن میزان چروکیده شدن این لایه کاهش یافته و مدت زمان باقی ماندن آن در دهان افزایش می یابد.

وجود لایه آب گریز در فیلم ها سبب می شود تا تفاوت معنی داری در متوسط زمان چسبندگی فیلم ها بر اساس نوشیدنی وجود نداشته باشد که مشابه یافته Robinson می باشد.^(۲)

گرچه در تمام داوطلبان سالم قبل قرار دادن فیلم ها مخاط لثه خشک گردید تا شرایط مشابهی از لحاظ هیدراسیون اولیه پلیمرها فراهم گردد ولی با توجه به تنوع سنی افراد مورد مطالعه و تفاوت در سرعت و میزان ترشح بزاق آنها، ممکن است هیدراسیون پلیمر در این افراد متفاوت باشد گرچه وجود لایه آب گریز این اثر را کاهش می دهد.

طبق نظریه Blanco^(۱) استفاده از فشار مناسب در مدت زمان معین جهت شروع چسبندگی لازم است ولی از لحاظ بالینی اندازه گیری این فشار امکان پذیر نیست، از این رو گرچه فیلم ها با فشار متوسط به مدت ۶۰ ثانیه روی مخاط نگه داشته شدند ولی همین پدیده می تواند توجیهی بر تنوع زیاد نتایج مدت زمان چسبندگی در افراد داوطلب باشد.

همچنین وجود خشونت سطحی بافت به میزان کمتر از نسبت ۱/۲ (نسبت عمق بافت به عرض آن) جهت بروز چسبندگی مطلوب تأیید شده است.^(۱۷) و با مقادیر بیشتر از این نسبت فقط مواد باسیلان زیاد قادر به نفوذ در ناهمواریهای بافتی می باشند، از این رو تفاوت در خشونت سطحی مخاط لثه داوطلبان به علت تفاوت های فردی در شکل زائده آلئوول افراد و ضخامت متفاوت لثه در این افراد توجیه دیگری برای

می گردد تا بتوان آن را جهت استفاده بالینی در درمان زخمهای مخاط دهان آماده نمود.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد جهت تصویب طرح تحقیقاتی و تأمین بودجه آن، سرکار خانم دکتر هنری، آقای دکتر رجبی و پرسنل محترم دانشکده داروسازی که در تهیه فیلم های چسبنده همکاری صمیمانه داشتند، آقای دکتر ارقامی جهت مشاوره آماری تقدیر و تشکر می نمائیم.

تنوع متوسط زمان چسبندگی فیلم ها می باشد. نهایتاً عوامل کنترل نشده ای نظیر صحبت کردن زیاد، حرکات لب، دستکاری افراد داوطلب نیز ممکن است در کاهش مدت زمان چسبندگی مؤثر باشد که در عمل امکان بررسی و حذف آنها مشکل است.

نتیجه گیری

به نظر می رسد که فیلم A چسبنده مخاطی مناسبی باشد از این رو انجام تحقیقات گسترده تر با استفاده از ضخامت و ابعاد مختلف آن به صورت فیلم چسبنده مخاطی توصیه

منابع

1. Jimenez MR, Castellanos HZ, Rhodes CT. Mucoadhesive drug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm* 1993; 19(12): 143-94.
2. Gandhi RB, Robinson JR. Bioadhesion in drug delivery *Int J Pharm Svi* 1988; 50(3): 145-52.
3. Mortazavi SA. An invitro assessment of mucus mucoadhesive interactions. *Int J of pharmacy* 1995; 124(3): 173-82.
4. Woodley J. Bioadhesion, new possibility for drug administration. *J Clinical Pharmacokinet* 2001; 40(2): 77-84.
5. Charrueau C, Arnaud P, Durieun J, Allain P. Oropharyngeal decontamination: bioadhesive powder formulation part 1: choice of the bioadhesive material. *J Control Release* 1995; 26(1): 49-57.
6. Shojaei AH. Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review. *J Pharm Pharmaceut Sci* 1998; 1(1): 15-30.
7. Gombos F, Cappelo B, Gaeto GM, Rotonda L. cyclosporin in a bioadhesive formulation in the therapy of oral erosive lichen planus: A clinico experimental evaluation. *Minerva-Stomatol* 1992; 41(9): 385-9.
8. Hassan EE, Gallo JM. A simple rheological method for the invitro assessment of mucin polymer interaction. *J Control Release* 1983; 5 (4): 491-5.
9. Nagai T, Maehida Y. Mucosal adhesive dosage forms. *Pharm Int* 1985; 40(2): 196-200.
10. Yotsuyanagi T, Yammura K, Akao Y. mucosal adhesive film containing local analgesic. *Lancet* 1985; 14(6): 613-20.
11. Robert C, Hagnes JR. Adrenocorticotrophic hormone, Adrenocortical steroid and their synthetic analogs. *Basic and clinical pharmacology*. 8th ed. London: Mosby; 1991. P. 14-31.
12. Rodu B, Russell CM, Ala B. Performance of a hydroxy propylcellulose film former in normal and ulcerated oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65(6): 699-703.
13. Wood KN, Goaz PW. Therapeutic management of common oral lesions in *Differential Diagnosis of oral and maxillofacial lesions*. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1997. P. 162.
14. Bottenberg P, Degmat R, Muhnck DE. Development and testing of bioadhesive fluoride containing slow-Release tablets for oral use. *J Pharm Pharmacol* 1991; 43(5): 457-64.
15. Silverman SJ, Gorsky M, Lozada FN, Giannottik A. a prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72(6): 665-70.
16. Taware CP, Mazmudar S, Pendharkar M, Adani M PV. A bioadhesive delivery system as an alternative to infiltration anesthesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997; 84(5): 609-15.
17. Korbonits M, Slawik M, cullen D, Ross RJ, Stalla G. Schneider H, et al. A comparison of a novel testosterone Bioadhesive Buccal system striant with a testosterone Adhesive patch in hypogonadal mens. *The Journal of Clinical Endocrinology and Matabolism* 2004; 89(5): 2039-43.
18. Yamaguchi G, Lreda K, Isowaki A, Ohtori A, Takeuchi H, Ohguro N, et al. Analysis of extraocular behavior of mucoadhesive chitosan-coated emulsion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; E-Abstract 5090.

19. Duchene D, Touchars F, Peppas NA. pharmareutical and medical aspects of bioadhesive systems for drug administrations. Drug Dev Ind pharm 1988; 14(2-3): 283-318.
20. Guo JH, Cooklock KM. The effects of backing materials and multilayered systems on the characteristics of bioadhesive buccal patches. J Pharm Pharmacol 1996; 48(3): 255-7.
21. Guo JH. Investigating the surface properties and bioadhesion of buccal patches. J Pharm Pharmacol 1997; 48(7): 647-50.

Archive of SID