

فرمولاسیون ژل موضعی 0/2 درصد گریزئوفولوین با استفاده از پلیمرهای کاربومر 940 و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز

اسکندر مقیمی پور¹، عنایت‌الله سلیمی²، سحر چنگیزی^{3*}، فرید باقری³

چکیده

زمینه: هدف از این پژوهش تهیه و ارزیابی فرمولاسیون ژل موضعی گریزئوفولوین به‌عنوان یک شکل دارویی موضعی است که دارای ظاهر، پایداری و اثربخشی مناسب باشد.

روش: پس از بررسی فرمولاسیون‌های ساخته شده با غلظت‌های مختلف از پلیمرهای کاربومر و HPMC، حاوی داروی گریزئوفولوین بهترین فرمولاسیون که دارای ظاهر مناسب بود، انتخاب شد و سپس رئولوژی، پایداری و کینتیک آزادسازی آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: نتایج نشان داد که ژل موضعی گریزئوفولوین تهیه شده با کاربومر 0/5 درصد و HPMC 2/5 درصد پایداری شیمیایی، ویسکوزیته و آزادسازی مناسب داشته است. کینتیک آزادسازی دارو از ژل‌های حاوی کاربومر و HPMC به ترتیب از معادله‌ی درجه صفر و واگنر خطی تبعیت می‌کند. نتایج بررسی رئولوژیک نشان می‌دهد که ژل حاوی HPMC به مقدار جزئی رفتار پلاستیک نشان می‌دهد در حالی که ژل حاوی کاربومر تیکسوتروپی پلاستیک واضحی دارد.

نتیجه‌گیری: رفتار رئولوژیک فرآورده می‌تواند بر ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و فارماکولوژیک فرآورده تأثیر داشته باشد و رفتار پلاستیک ژل حاوی کاربومر آن را برای کاربرد موضعی مناسب ساخته است. هرچند بررسی‌های کلینیکی برای تأیید اثربخشی این فرمولاسیون‌ها لازم است، اما می‌توان انتظار داشت که گریزئوفولوین در یک فرمولاسیون مناسب به مقدار مناسب از فرمول آزاد شده و اثربخشی مناسب داشته باشد.

واژگان کلیدی: گریزئوفولوین، کاربومر، HPMC، ژل موضعی

1- دانشیار فارماسیوتیکس، دانشکده‌ی داروسازی، مرکز تحقیقات نانو فناوری، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، ایران.

تلفن و ایمیل: 09166138832

moghimipour@yahoo.com

2- مربی فارماسیوتیکس، دانشکده‌ی داروسازی، مرکز تحقیقات نانو فناوری، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، ایران.

تلفن و ایمیل: 09163130905

anayatsalimi2003@yahoo.com

3- دانشجوی دکتری داروسازی، دانشکده‌ی داروسازی، عضو کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، ایران.

تلفن و ایمیل: 09364557479

sahar.ch65@yahoo.com

09380385271

farid.bagheri@ymail.com

*نویسنده‌ی مسؤل:

سحر چنگیزی، ایران، اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، دانشکده‌ی داروسازی

تلفن: 09364557479

Email: sahar.ch65@yahoo.com

تاریخ پذیرش: 1391/2/9

تاریخ دریافت: 1390/9/20

مقدمه

گریزئوفولونین از میتوز سلول قارچ جلوگیری کرده و با این عمل، تقسیم سلولی را در مرحله‌ی متافاز متوقف می‌کند. این دارو با مقادیر متفاوت در سلول‌های پیش‌ساز کراتین پوست، مو و ناخن‌ها رسوب می‌کند و این سلول‌ها را در مقابل تهاجم قارچ مقاوم می‌سازد و بدین ترتیب با ریزش کراتین آلوده‌ی بافت سالم جانشین آن می‌شود. متابولیسم آن کبدی است، نیمه‌عمر آن تقریباً 24 ساعت است و دفع کلیوی دارد (1). گریزئوفولونین کاملاً در آب نامحلول است و به مقدار کمی در الکل دهیدراته و متیل‌الکل حل می‌شود. در متیل‌فرمالدهید و کلروفرم حلالیت زیادی دارد (2،3). عملکرد قوی ضد درماتوفیتی گریزئوفولونین موجب شده که جزء داروهای اصلی در درمان کچلی قرار گیرد، اما مصرف خوراکی این دارو اغلب با عوارض جانبی مختلفی همراه است. این دارو ممکن است باعث سردرد، تهوع، استفراغ، بثورات جلدی، حساسیت به نور، سرگیجه، کسالت، آگرانولوسیتوز و لکوپنی شود (1). گریزئوفولونین خوراکی در حال حاضر به خاطر عوارض متعددی که ایجاد می‌کند، کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد.

میزان جذب داروها بعد از مصرف خوراکی، تحت تأثیر ویژگی‌های فیزیکی‌شیمیایی ماده‌ی دارویی (حلالیت، چربی دوستی و اندازه‌ی مولکولی)، فاکتورهای فیزیولوژیک (ترکیب، حجم و حرکات مایعات گوارشی) و شکل دارویی (محلول، پودر یا قرص) قرار می‌گیرد (4). بنابراین مطلوب است به منظور کاهش عوارض، شکل موضعی دارو استفاده شود. مصرف موضعی دارو، موجب انتقال مستقیم دارو به محل اثر و متمرکز نمودن غلظت بالای از دارو در موضع می‌گردد، در حالی که عوارض نامطلوب کاهش یافته و حالت درمانی مناسبی ایجاد می‌گردد.

روش

هیدروکسی‌پروپیل متیل سلولز از شرکت Colorcon انگلستان، کاربومر 940 از شرکت Goodrich آلمان، تری‌اتانول‌آمین از شرکت BDH انگلستان و گریزئوفولونین از شرکت داروپخش ایران تهیه شدند.

برای تعیین مقدار گریزئوفولونین، غلظت‌های مختلف آن تهیه و منحنی استاندارد دارو در مخلوط بافر فسفات $\text{pH}=7$ و متانول (2:1) با استفاده از اسپکتروفتومتری UV در طول موج 294 nm رسم شد.

برای تهیه‌ی ژل، ابتدا پلیمر در دو سوم آب فرمول که حاوی متیل‌پارابن و پروپیل‌پارابن (به مقدار 0/1 درصد) بود، به‌صورت داغ پراکنده شده و باقیمانده‌ی آب به آن اضافه شد، هم‌زدن ادامه یافت تا پراکندگی یکنواختی حاصل شد. سپس به مدت 24 ساعت، ساکن نگه داشته شد و به مایع اجازه داده شد تا هوای به دام افتاده در آن خارج شود. برای تهیه‌ی فرمولاسیون‌های حاوی دارو پس از آنکه پلیمر در دو سوم آب فرمول پراکنده گردید، گریزئوفولونین 0/2 w/w درصد از طریق حل شدن در اتانول (8 درصد حجم فرمول) اضافه شد (5). در فرمولاسیون کاربومر تری‌اتانول‌آمین، آرام آرام اضافه شد تا pH فرآورده به 5/5 - 6/5 رسید. یک شب به ژل فرصت داده شد تا هوای به دام افتاده خارج شود (5).

به این ترتیب ژلهایی با غلظت 2، 2/5، 4 و 6 درصد از HPMC و 0/5، 0/8، 1 و 1/2 درصد از کاربومر تهیه شد که از هر پلیمر بر اساس شفافیت و ویسکوزیته، یک غلظت به‌عنوان مناسبترین پایه انتخاب و برای بررسی‌های بعدی استفاده شد.

بررسی آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های ساخته شده: برای بررسی آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های مختلف از محفظه‌ی انتشاری فرانس استفاده شد (6). در این روش، مخلوط بافر فسفات $\text{pH}=7$ و متانول با نسبت (2:1)

و جذب UV در نمودار 1 به نمایش در آمده است. ضریب همبستگی به دست آمده ($R^2=0/995$)، نشان دهنده‌ی ارتباط خطی بین غلظت و جذب است و بدین معنی است که 99/5 درصد از مقادیر جذب نوری توسط غلظت برآورد می‌شود که این نشان دهنده‌ی ارتباط بین غلظت و جذب نوری است. برای بررسی ارتباط بین این دو متغیر و قضاوت در مورد معنادار بودن رابطه، پارامتر P Value رگرسیون استفاده شد و $P=0/000$ به دست آمد که نشان دهنده‌ی رابطه‌ی معنادار بین متغیر وابسته و مستقل می‌باشد. از سوی دیگر، خطی بودن این ارتباط مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که اختلاف معناداری از رابطه‌ی فوق مشاهده نشده است ($P>0/1$). بنابراین، براساس رابطه‌ی به دست آمده، غلظت نمونه‌های مجهول اندازه‌گیری گردید.

ارزیابی نتایج تهیه‌ی پایه ژل که با استفاده از HPMC صورت گرفت، نشان داد که با افزایش غلظت HPMC ویسکوزیته پایه ژل تهیه شده افزایش می‌یابد. همچنین با افزایش غلظت HPMC شفافیت ژل‌های تهیه شده کاهش یافت. با در نظر گرفتن مجموعه نتایج به دست آمده که در جدول 1 نشان داده شده است، پایه‌ی ژل تهیه شده با غلظت 2/5 درصد (W/W) به عنوان غلظت مناسب این پلیمر در ساخت پایه‌ی ژل انتخاب شد. سپس کاربومر با غلظت‌های 0/5-1/2 درصد به کار برده شد. در اینجا نیز با افزایش غلظت کاربومر، ویسکوزیته افزایش یافت. نتایج ارزیابی ویسکوزیته ژل‌های تهیه شده نشان می‌دهد که کاربومر قابلیت و کارآیی بیشتری در ایجاد ژلی با ویسکوزیته مناسب نسبت به HPMC نشان می‌دهد، زیرا کاربومر با غلظتی معادل 0/5 درصد (W/W) ژلی با ویسکوزیته‌ی قابل قبول ایجاد می‌کند. بررسی شفافیت ژل‌های تهیه شده با کاربومر نشان می‌دهد که میزان شفافیت این ژل‌ها نسبت به ژل‌های تهیه شده با HPMC بیشتر است. ضمن اینکه تفاوت چندانی در شفافیت ژل‌های تهیه

به عنوان فاز گیرنده و غشاء مصنوعی سلولزی که 24 ساعت قبل از آزمایش در آب دیونیزه خیسانده شده بود به عنوان مدل غشایی مورد استفاده قرار گرفت. برای انجام آزمایش، سل روی دستگاه استیرر قرار داده شد و یک هسته‌ی مگنت داخل آن قرار گرفت. سپس میزان 5 گرم ژل توزین شده و بر روی غشاء گسترده شد. تنظیم دمایی فاز گیرنده، توسط دستگاه انجام گرفت.

زمان صفر با روشن شدن مگنت و تماس ژل با غشاء شروع شد و در فواصل زمانی معین (0/5، 1، 2، 3، 4، 5، 6، 24 ساعت) 2 میلی‌لیتر از محفظه‌ی گیرنده برداشته و 2 میلی‌لیتر محلول فاز گیرنده را جایگزین آن کرده و مقدار دارو با استفاده از روش اسپکتروفتومتری در طول موج 294 نانومتر تعیین شد و کینتیک آزادسازی دارو تعیین گردید (7). نمونه‌های انتخاب شده از نظر رئولوژی هم مورد بررسی قرار گرفتند. به این منظور، از دستگاه ویسکومتر Brookfield مدل DV-III و اسپیندل 34 دستگاه استفاده گردید. در rpm‌های مختلف سرعت برشی و ویسکوزیته اندازه‌گیری شد. آزمایش پایداری ژل‌ها: طبق روش امیر جاهد تاریخ انقضای فرآورده تعیین شد. تعداد سه نمونه از فرمولاسیون‌های نهایی در انکوباتور با دمای 40، 45، 55 درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داده شد و در طول مدت نگهداری از نظر پایداری فیزیکی و شیمیایی مورد بررسی قرار گرفت. جهت بررسی پایداری شیمیایی در روزهای مشخص نمونه برداری انجام و دارو تعیین مقدار گردید. جهت بررسی پایداری فیزیکی ژل‌های ساخته شده، فرمولاسیون‌های نگهداری شده در طول مدت نگهداری و در پایان دوره از نظر رنگ، بو، قوام و pH مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج

منحنی استاندارد گریژئوفولوین رسم شد و از این نمودار برای تعیین مقدار داروی آزاد شده در مرحله‌ی آزادسازی استفاده شد. رابطه‌ی بین غلظت‌های مختلف گریژئوفولوین

0/5 درصد کاربومر از معادله‌ی درجه‌ی صفر تبعیت می‌کند. (نمودار 2)

بررسی تیکسوتروپی: نتایج به‌دست آمده از بررسی‌های رئولوژیک (نمودارهای 3 و 4) نشان داد که فرمولاسیون ژل کاربومر 0/5 درصد دارای رفتار کاملاً پلاستیک بوده و تیکسوتروپ نیز می‌باشد. ولی 2.5% HPMC رفتار پلاستیک خیلی جزئی نشان می‌دهد که تمایل زیادی به رفتارهای نیوتونی داشته و فاقد خاصیت تیکسوتروپی می‌باشد.

بررسی پایداری: نمودارهای 5 و 6 نتایج تست‌های پایداری هر دو فرمول را نشان می‌دهند. همان‌طور که از نمودارها برداشت می‌شود، پایداری دارو در فرمولاسیون با پایه‌ی کاربومر در دماهای 30، 45 و 55 درجه، بیشتر از فرمولاسیون با پایه HPMC می‌باشد.

شده با غلظت‌های 0/5 و 0/8 درصد از کاربومر مشاهده نشد. در نهایت غلظت 0/5 درصد از کاربومر به‌دلیل وضعیت ویسکوزیته‌ی مناسب‌تر، به عنوان غلظت مناسب از کاربومر استفاده گردید. نتایج بررسی ژله‌ای ساخته شده با کاربومر در جدول 2 نشان داده شده است.

در بخش بعدی از کار، ماده‌ی دارویی در کمترین مقدار اتانول حل شده و به پایه‌های منتخب اضافه شد. در نمونه‌ی با پایه HPMC مقداری از شفافیت ژل کاسته شد، ولی کاربومر همچنان قوام و شفافیت خود را در حد مناسب حفظ کرد.

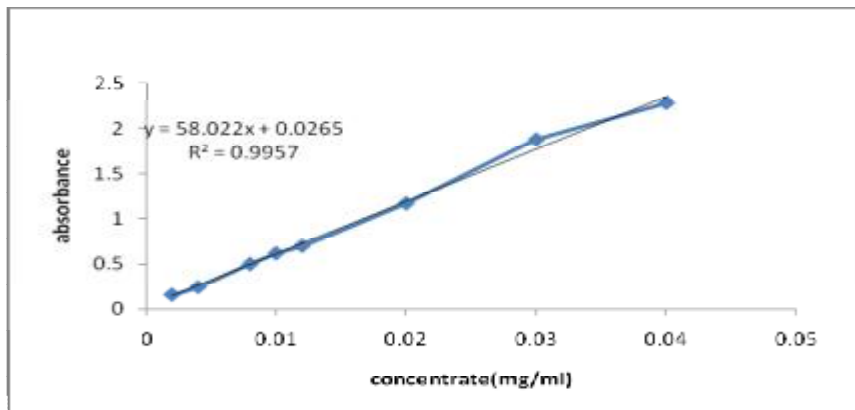
بررسی کیتیک آزادسازی: از نتایج آزادسازی دارو در 8 ساعت اول برای تعیین کیتیک استفاده شد. بررسی‌های آزادسازی با استفاده از محفظه‌ی انتشاری نشان داد که کیتیک آزادسازی دارو از فرمولاسیون حاوی 2/5 درصد HPMC واکنش خطی و در مورد فرمولاسیون‌های حاوی

جدول 1: خصوصیات ژله‌های ساخته شده با HPMC

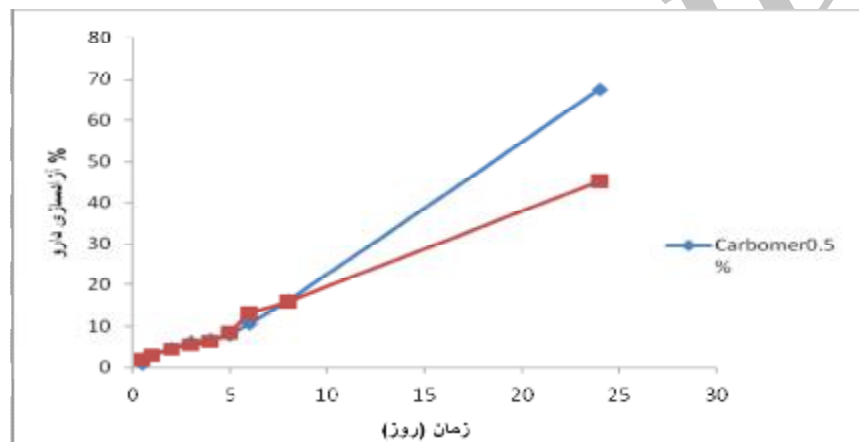
شفافیت	وضعیت قوام	غلظت HPMC (% W/W)
+++	مناسب	2
++++	مناسب	2.5
++	زیاد	4
++	زیاد	6

جدول 2: خصوصیات ژله‌های ساخته شده با پایه‌ی کاربومر

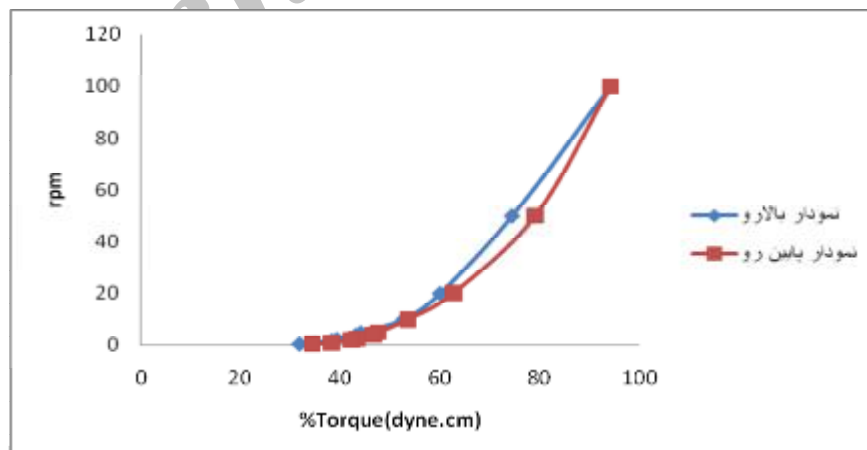
شفافیت	وضعیت قوام	غلظت کاربومر (% W/W)
++++	مناسب	0/5
+++	مناسب	0/8
++++	زیاد	1
++++	بسیار زیاد	1/2



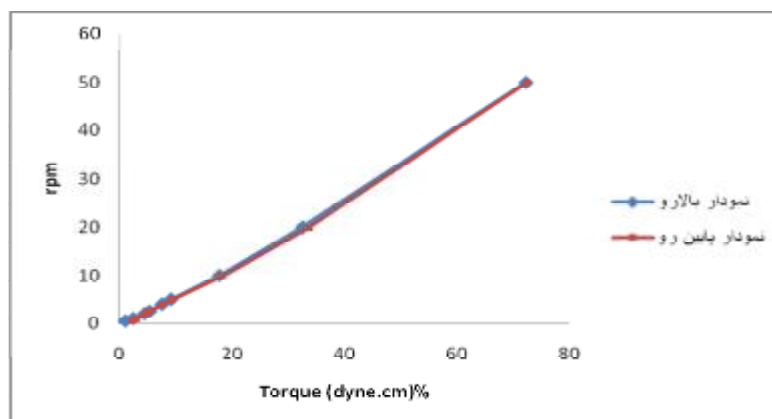
نمودار 1: منحنی کالیبراسیون گریزئوفولون در فاز گیرنده



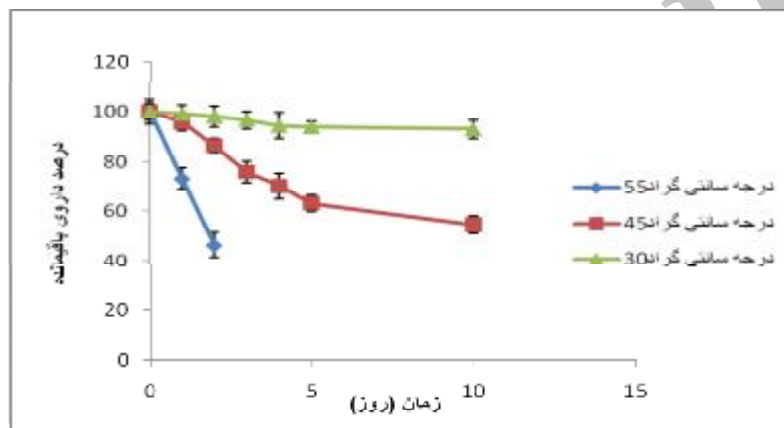
نمودار 2: آزادسازی دارو در برابر زمان از ژل 2/5 درصد HPMC و کاربومر 0/5 درصد



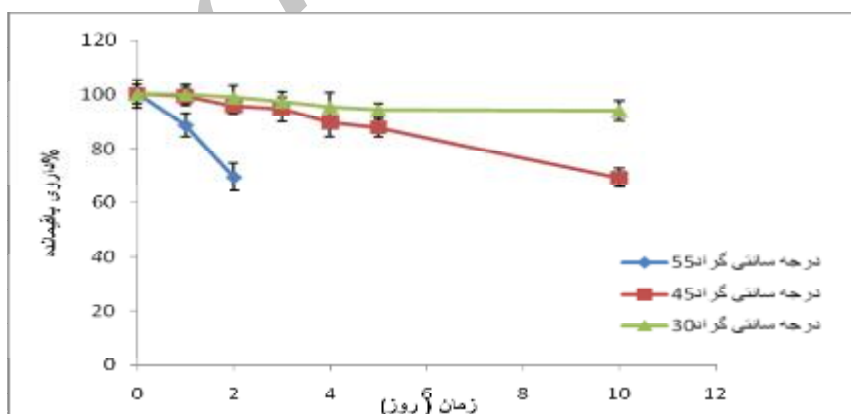
نمودار 3: رئوگرام کاربومر 0/5 درصد حاوی دارو



نمودار 4: رئوگرام 2.5% HPMC حاوی دارو



نمودار 5: درصد داروی باقیمانده در برابر زمان در مورد 2.5% HPMC (n=3)



نمودار 6: درصد داروی باقیمانده در برابر زمان، در مورد کاربومر 0/5 درصد (n=3)

بحث

حضور مقدار اندک اتانول که جهت افزایش حلالیت دارو به فرمولاسیون‌ها اضافه گردیده بود، موجب شد تا در نمونه با پایه HPMC مقداری از شفافیت ژل کاسته شود، ولی کاربومر همچنان قوام و شفافیت خود را در حد قابل قبولی حفظ کرد. در میان مدل‌های آزادسازی، مدل هیگوجی و معادله‌ی درجه‌ی صفر مناسب‌تر هستند. با بررسی آزادسازی فرمولاسیون‌ها، فرمول با پایه‌ی کاربومر از کینتیک درجه‌ی صفر و HPMC از واکنش خطی پیروی می‌کنند. وجود رفتار پلاستیک موجب آزادسازی مناسب‌تر دارو از فرمولاسیون می‌شود و وجود خاصیت جریان‌یابی پلاستیک و تیکسوتروپی در نمونه‌ی حاوی کاربومر 940 کارایی این فرمولاسیون را به عنوان یک فرآورده پوستی مورد تأیید قرار می‌دهد. بر اساس تست‌های پایداری فیزیکی و شیمیایی فرمولاسیون منتخب از کاربومر پایداری به مراتب بیشتری نسبت به فرمولاسیون با پایه HPMC نشان می‌دهد. با این حال بهتر است توصیه کرد که این فرمولاسیون به منظور دستیابی به پایداری مطلوب‌تر در شرایط دمایی پایین‌تر (یخچال) نگهداری شود. در نهایت با در نظر گرفتن نتایج پایداری و نحوه‌ی آزادسازی ماده‌ی دارویی، می‌توان فرمولاسیون تهیه شده از پایه‌ی کاربومر را به عنوان فرمولاسیون برتر برگزید. برای اینکه بتوان در مورد کارایی این پلیمرها بهتر قضاوت نمود، مطالعات درون تن و بالینی برای اثبات کارایی این فرمولاسیون‌ها ضروری است.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی دانشجویی شماره‌ی 88S.72 می‌باشد. از کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز به جهت حمایتی که در انجام این طرح اعمال نمودند، تشکر می‌شود.

گریژئوفولون، متوقف‌کننده‌ی رشد قارچ است. این دارو در آب نامحلول بوده و از گونه‌ی پنی‌سیلیوم مشتق می‌شود. تنها کاربرد گریژئوفولون در درمان سیستمیک درماتوفیتوزهاست، ولی در کاربرد خوراکی عوارض زیادی دارد (8 و 9). لذا به منظور کاهش عوارض جانبی مصرف خوراکی دارو، مطلوب است شکل موضعی از دارو طراحی شود. دارورسانی مناسب این دارو از طریق پوست انسان در سیستم درمانی مدرن بسیار حایز اهمیت است. برای افزایش فراهمی زیستی گریژئوفولون تلاش‌های زیادی بر روی میزان حلالیت آن صورت گرفته است.

گزارشاتی از طراحی فرمولاسیون‌های موضعی گریژئوفولون وجود دارد که در آن‌ها فراهمی زیستی دارو را از طریق پوست به وسیله‌ی حامل‌ها و جذب افزای مختلف افزایش داده شده است. اما هنوز فرمولاسیون مطمئن و مؤثری برای دارورسانی موضعی آن تهیه نشده است. مطالعه بر روی یک نوع هیدروژل موضعی از گریژئوفولون 0/2 درصد نشان داد که این فرمولاسیون دارای پایداری و اثربخشی نسبتاً خوبی بوده است. به طوری که مطالعات درون تن، نفوذپذیری با استفاده از پوست موش در *in vivo* نشان داد که داروی عبور یافته از پوست دارای فعالیت ضد قارچی کافی در مقابل میکروارگانیزم (*Microsporum gypseum*) می‌باشد. (5) غلظت دارویی به کار رفته در این تحقیق نیز بر اساس اثربخشی این غلظت بر میکروارگانیزم مذکور انتخاب شده است. همچنین ارزیابی اثرات درمانی محلول گریژئوفولون موضعی یک درصد در بیماری پوستی تینه‌آورسیکالر نشان داده است. غلظت دارویی ایجاد شده در پوست در مصرف گریژئوفولون موضعی به مراتب از غلظت دارویی ایجاد شده در مصرف منظم آن بیشتر است. (10)

References

- 1- Khoddam R. [Pocket guide to Iran generic drugs]. 3rd ed. Tehran: Dibaj; 2007. p. 447. (Persian)
- 2- Hentzschel CM, Alnaief M, Smirnova I, Sakmann A, Leopold CS. Enhancement of griseofulvin release from liquisolid compacts. *Eur J Pharm Biopharm* 2012; 80(1):130–5.
- 3- Sweetman S. *Martindale: The complete drug reference*. 36th ed. London: Pharmaceutical press; 2009. p. 380.
- 4- Chattopadhyay P, Gupta RB. Production of griseofulvin Nan particles using supercritical CO₂ antisolvent with enhanced mass transfer. *Int J Pharm* 2001; 228(1-2): 19–31.
- 5- Shishu R, Aggarwal N. Preparation of hydro gels of griseofulvin for dermal application. *Int J Pharm* 2006; 326(1-2): 20-4.
- 6- Attwood D. Disperse Systems. In: Aulton ME, editor. *Pharmaceutics: the science of dosage form design*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002. p. 85-9.
- 7- Vlachou MD, Rekkas DM, Dallas PP, Choulis NH. Development and in vitro evaluation of griseofulvin gels using franz diffusion cells. *Int J Pharm* 1992; 82(1-2): 47-52.
- 8- Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology*. Fatollahi A, Khodaei M, Trans. 2th ed. Tehran: Arjmand; 2007. p. 664-7.
- 9- Zili Z, Sfar S, Fessi H. Preparation and characterization of poly-ε-caprolactone nanoparticles containing griseofulvin. *Int J Pharm* 2005; 294(1-2): 261-7.
- 10- Mortazavi F, Mansuri P, Javidan Nejad S. [Evaluate the therapeutic effects of a topical solution of griseofulvin in skin disease]. *Iranian Scientific Information and Documentation Center* 1991. p. 1-77. (Persian).

Formulation of griseofulvin topical gel 0.2% using carbomer 940 and HPMC

Eskandar Moghimipour¹, Anayatollah Salimi², Sahar Changizi^{3*}, Farid Bagheri³

1- Associate professor, School of Pharmacy, Nanotechnology Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

2- Instructor of pharmaceuticals, School of Pharmacy, Nanotechnology Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

3- Student of Pharmacy and member of Student Research Committee, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

*Corresponding Author:
Sahar Changizi, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
Tel: 09364557479
Email: sahar.ch65@yahoo.com

Abstract

Background: The goal of the present study was the preparation and evaluation of griseofulvin topical gel as a drug dosage form with appropriate efficacy and stability.

Methods: To select the best formulation, formulations with different concentration of carbomer and HPMC were evaluated for their appearance. Then evaluated for physicochemical characteristics such as rheologic behavior, viscosity, stability and drug release.

Results: The result showed that the topical gel of griseofulvin prepared with Carbomer 0.5% and HPMC 2.5% had good chemical stability, viscosity and drug release. The evaluation of the kinetic of drug release indicated that the formulations containing Carbomer 0.5% and HPMC 2.5% followed zero order release and liner Wagner, respectively. Rheologic data showed that while HPMC gel shows a very mild plastic behavior, Carbomer based gels behave very significantly as a thixotrop pseudo plastic gel.

Discussion: Rheologic behavior can affect the physicochemical and pharmacological aspects of the drug and plastic behavior of carbomer gel made it suitable for topical application. Although clinical research is necessary for Confirm the effectiveness but as a result, topical griseofulvin in a suitable formulation showed good drug release and efficacy.

Key words: griseofulvin, HPMC, carbomer, topical gel

Received: 11.12.2011

Accepted: 28.04.2012