

## فرمولاسیون ژل موضعی هیدروالکلی 0/2 درصد ایندومتاسین با استفاده از کربوکسی‌متیل سلولز و هیدروکسی پروپیل سلولز

اسکندر مقیمی پور<sup>1</sup>، عنایت‌الله سلیمی<sup>2</sup>، اکرم حاج محمدی<sup>3\*</sup>، مهدی حاج محمدی<sup>4</sup>، مصطفی حاج محمدی<sup>5</sup>

### چکیده

زمینه: ایندومتاسین یک داروی ضد التهابی غیر استروئیدی است که در درمان دردهای مختلف مثل التهاب و ورم مفاصل مصرف می‌شود به دلیل عوارضی که فرم‌های آهسته رهش و کپسول این دارو ایجاد می‌کنند نیازمند یک راه جایگزین است. مصرف این دارو به صورت پوستی و موضعی دارای مزایایی است که از آن جمله می‌توان به زدودن عوارض گوارشی و نگهداری سطح پلاسمایی دارو برای دوره‌ی طولانی و مناسب اشاره کرد. هدف از این کار تهیه و ارزیابی ژل موضعی ایندومتاسین به عنوان یک فرآورده پوستی با ظاهر و پایداری مناسب به منظور کاهش عوارض جانبی آن می‌باشد که بتواند میزان مناسبی از دارو را به موضع برساند. پس از بررسی فرمول‌های مختلف ساخته شده از لحاظ ظاهر و پایداری، بهترین فرمول‌ها انتخاب گردید و آزمایشات رئولوژی، پایداری و آزادسازی بر روی آن‌ها انجام گرفت.

روش: در ابتدا منحنی استاندارد ایندومتاسین رسم شد و سپس ژلهایی با غلظت‌های مختلف کربوکسی‌متیل سلولز (CMC) و هیدروکسی پروپیل سلولز (HPC) تهیه گردید. آزمایشات تعیین تیکسوتروپی، پایداری و آزادسازی دارو از ژل بر روی ژلهای انتخاب شده صورت گرفت.

نتایج: HPC ۵ درصد و CMC ۲/۵ درصد به عنوان بهترین درصد از این پلیمرها برای ساخت فرمولاسیون‌های حاوی ایندومتاسین انتخاب شده که آزادسازی دارو از این فرمولاسیون‌ها از معادله‌ی درجه‌ی اول تبعیت می‌کنند و نیز از لحاظ رئولوژیک رفتار پلاستیک خیلی جزئی نشان می‌دهند.

نتیجه‌گیری: طبق بررسی‌های به عمل آمده، بهترین فرمولاسیون از پلیمر HPC حاصل شده که با افزایش غلظت ویسکوزیته و شفافیت بهتر می‌شد، ولی در غلظت‌های بالاتر از ۵ درصد کیفیت ژل‌ها کاهش می‌یافت.

واژگان کلیدی: ایندومتاسین، پلیمر، ژل، فرمولاسیون 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 و رزیدنت فارماسیوتیکس، دانشکده‌ی داروسازی، مرکز تحقیقات نانو فناوری، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، ایران  
تلفن و ایمیل: 09163130905  
anayatsalimi2003@yahoo.com

3- داروساز عمومی، عضو کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، ایران،  
تلفن و ایمیل: 09133686998  
akramhajmohammadi@gmail.com

4- داروساز عمومی، رزیدنت بیوتکنولوژی، انستیتو پاستور تهران، ایران.  
تلفن و ایمیل: 09363287946  
Mehdihajmohamadi@gmail.com

5- دانشجوی داروسازی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران.  
تلفن و ایمیل: 09370670878  
hajmohamady@gmail.com

\* نویسنده‌ی مسؤول:

اکرم حاج محمدی، اصفهان، خیابان وحید، کوچه مطهری، بن بست یاس، پلاک 73  
تلفن: 09133686998

Email: akramhajmohammadi@gmail.com

تاریخ پذیرش: 1391/2/9

تاریخ دریافت: 1391/1/23

## مقدمه

پوستی وجود دارد. محدودیت اصلی در کاربرد پوستی، نفوذ ناپذیری اپیتلیال بدن انسان به مواد خارجی است. بنابراین امروزه مهمترین چالش برای فرمولاسیون موضعی، فراهم کردن شرایط برای افزایش مناسب نفوذ دارو به پوست است به گونه‌ای که تحریک پوستی ایجاد نکند. اساس یک فرمولاسیون دارویی موفق توانایی رساندن ماده‌ی دارویی به ارگان هدف در سطح درمانی مورد نیاز، با عوارض جانبی کم می‌باشد و بر این اساس روش تجویز مهمترین تأثیر را دارد (6). 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 می‌شود.

## روش

در این پژوهش هیدروکسی پروپیل سلولز ساخت شرکت Colorcon انگلستان؛ کربوکسی متیل سلولز ساخت شرکت Goodrich آلمان؛ متیل پارابن ساخت شرکت NIPA انگلستان؛ پروپیل پارابن ساخت شرکت Colorcon انگلستان؛ تری اتانول آمین ساخت شرکت BDH انگلستان؛ سدیم دی هیدروژن فسفات ساخت شرکت Merck آلمان؛ و دی سدیم دی هیدروژن فسفات ساخت شرکت Merck آلمان مورد استفاده قرار گرفتند. برای تعیین مقدار ایندومتاسین، غلظت‌های مختلف آن تهیه و منحنی استاندارد دارو در مخلوط بافر فسفات pH=7 و متانول (2:1) با استفاده از UV/ visible spectrophotometer Bichrom WPABiowave 321 (Model II: ساخت سوئیس) در طول موج نانومتر رسم شد.

آماده‌سازی ژل: ابتدا پودرهای هیدروکسی پروپیل سلولز و کربوکسی متیل سلولز توزین شده و در دوسوم آب فرمول که تا 70-80 درجه‌ی سانتی‌گراد گرم شده، پراکنده شد و

ایندومتاسین یک داروی ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) است کهاز آن در درمان انواع مختلف دردها مثل التهاب و ورم مفاصل استفاده می‌شود. ایندومتاسین، مسکنی بسیار قوی است که قدرت ضد درد بودن این مسکن از پیروکسیکام بیشتر است (1 و 2). ایندومتاسین در آب نامحلول می‌باشد.

مکانیسم اثر آن به طور دقیق مشخص نیست، ولی به نظر می‌رسد که از طریق مهار ساخت پروستاگلندین و احتمالاً مهار فسفودی استراز عمل می‌کند (3). فارماکوکینتیک آن به این صورت است که این دارو از مجرای گوارش به سرعت و به طور کامل جذب می‌شود و به مقدار زیاد به پروتئین پیوند می‌یابد. ایندومتاسین در کبد متابولیزه می‌شود و عمدتاً از طریق ادرار و مقداری از آن از طریق صفرا دفع می‌گردد (4). عوارض ناخواسته‌ی ناشی از مصرف این دارو در 30-60 درصد از مصرف‌کنندگان آن مشاهده می‌شود. اغلب عوارض ناخواسته ناشی از این دارو وابسته به دوز می‌باشد. فراوانی عوارض ناخواسته‌ی ناشی از فرم آهسته رهش و کپسول‌های معمولی این دارو یکسان است. شایع‌ترین عوارض ناشی از ایندومتاسین عوارض عصبی و گوارشی است (5).

به منظور رفع عوارض خوراکی نیاز به یک راه جایگزین است. یکی از این راه‌ها، استفاده از دارو به صورت موضعی است که از مزایای آن می‌توان به زدودن عوارض گوارشی در درمان‌های طولانی‌مدت بیماری‌هایی مثل ارتريت اشاره کرد (1). دارورسانی پوستی نسبت به تجویز سیستمیک مزایایی دارد که از آن جمله می‌توان به عدم وجود متابولیسم گذر اول کبدی، توانایی آزادسازی کنترل شده‌ی طولانی‌مدت دارو بدون پیک پلاسمایی، سهولت تجویز و امکان قطع فوری درمان اشاره کرد. اما مهمترین مشخصه‌ی مصرف پوستی که می‌توان به آن اشاره کرد این است که خود پوست ارگان هدف است. برخلاف پتانسیل قابل توجه دارورسانی پوستی و ترانس درمال تعداد نسبتاً کمی دارو به صورت فرمولاسیون

زمان صفر با روشن شدن مگنت و زمان تماس ژل با غشاء شروع شد و در فواصل زمانی معین (30 دقیقه و 1، 2، 3، 4، 5، 6، 8 و 24 ساعت) نمونه برداری انجام گرفت. در هر بار نمونه برداری 2 میلی لیتر از محلول زیر غشاء برداشته شده و میزان داروی آزادسازی شده در آن با کمک دستگاه اسپکتروفتومتر و در طول موج معین تعیین شد و به جای 2 میلی لیتر برداشته شده، 2 میلی لیتر از محلول جایگزین شد و با استفاده از نرم افزار jimfit کیتیک آزادسازی دارو تعیین گردید.

**آزمون پایداری ژل‌ها:** نمونه‌هایی از هر دو فرمولاسیون نهایی در انکوباتور با دمای 30، 45، 55 درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد و در طول مدت نگهداری، پایداری فیزیکی و شیمیایی مورد بررسی قرار گرفت. در بررسی پایداری شیمیایی در روزهای مشخص، نمونه برداری انجام و مقدار دارو تعیین شد.

در ابتدا برای وارد کردن دارو به فرمول، پس از تهیه‌ی ژل، میزان داروی مورد نظر را در کمترین مقدار متانول حل کرده و سپس به فرمول اضافه کردیم. سپس طبق روش امیر جاهد تاریخ انقضای فرآورده تعیین شد. 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

نمودار 1 منحنی استاندارد داروی ایندومتاسین در مخلوط بافر فسفات pH=7 و متانول (2:1) را نشان می‌دهد.

قوام و پایداری فرآورده از لحاظ ظاهری بررسی شدند و مشاهده شد که HPC با غلظت 5 درصد و CMC 2/5 درصد ظاهر بهتری نسبت به بقیه دارند و در مطالعات بعدی این غلظت‌ها مورد استفاده قرار گرفتند. نتایج بررسی ژل‌های ساخته شده با HPC و CMC در جداول 1 و 2 نشان داده شده‌اند.

پس از تر شدن کامل ذرات باقیمانده‌ی آب فرمول به صورت سرد به آن اضافه شده و سپس هم زدن تا یکنواختی کامل فرمول ادامه یافت. به منظور آب‌گیری و حذف حباب‌های هوا، ژل‌ها تا 24 ساعت در دمای محیط قرار گرفت. در این مرحله، ایندومتاسین 0/2 درصد (w/w) به وسیله‌ی حل شدن در متانول اضافه شد. متیل‌پارابن و پروپیل‌پارابن نیز به عنوان محافظ از ابتدا در آب فرمول اضافه شد (6). تری‌تانول‌آمین به آرامی در فرمولاسیون اضافه شد تا pH فرآورده به 5/5 - 6/5 رسید (7).

برای تعیین مقدار دارو در ژل‌ها، میزان 2 گرم ژل بدون دارو به عنوان بلانک برداشته شده و در طول موج 321 نانومتر صفر می‌گردد. در نهایت همان میزان ژل برداشته شده و پس از وارد کردن دارو توسط منحنی استاندارد به دست آمده، میزان داروی موجود در ژل اندازه‌گیری می‌گردد.

ژل‌هایی با غلظت 2، 2/5، 5 و 6 درصد از HPC و 0/5، 1، 1/5 و 2/5 درصد از CMC تهیه شد. از هر پلیمر یک غلظت بر اساس ویژگی‌های ظاهری و پایداری به عنوان مناسبترین پایه انتخاب و برای بررسی‌های بعدی استفاده شد.

**بررسی تیکسوتروپی:** به منظور بررسی خصوصیات رئولوژی ژل‌های مورد نظر، میزان 5 گرم ژل را توزین کرده و با استفاده از دستگاه ویسکومتر (DV-II + pro Brookfield: Model ساخت سوئیس) رئولوژی ژل مورد نظر بررسی شد.

**بررسی آزادسازی دارو:** برای انجام آزمایش از محفظه‌های انتشار فرانز استفاده شد. میزان 5 گرم از ژل مورد نظر توزین شده و روی غشای سلولزی که 24 ساعت در آب دیونیزه خیسانده شده بود، گسترده شد و از مخلوط بافر فسفات pH=7 و متانول با نسبت (2:1) به عنوان فاز گیرنده استفاده شد. تنظیم دمایی (37 درجه‌ی سانتی‌گراد) فاز گیرنده توسط دستگاه انجام گرفت.

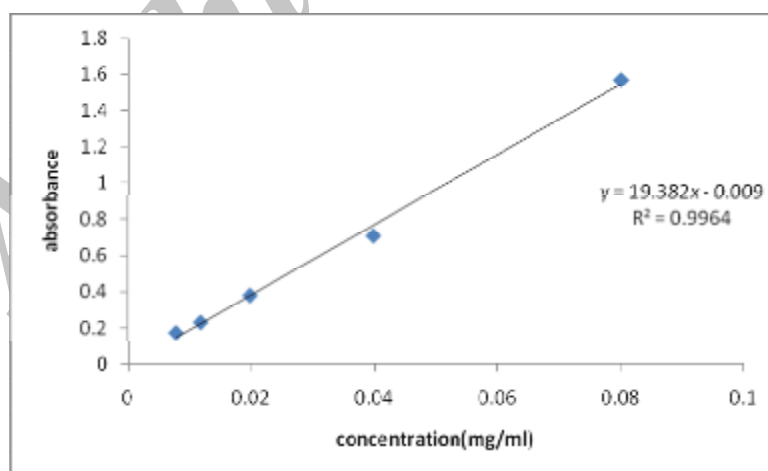
بررسی کیتیک آزادسازی: با توجه به نتایج به دست آمده و با استفاده از نرم افزار jimfit مشخص شد. آزادسازی دارو از 2/5 CMC درصد و 5 HPC درصد هر دو از معادله‌ی درجه‌ی اول تبعیت می‌کنند.

**بررسی پایداری:** برای بررسی پایداری شیمیایی فرمول‌ها، میزان 5 گرم از هر فرمول که حاوی 0/2 درصد ایندومتاسین می‌باشد را در 3 دمای متفاوت 30، 45 و 55 درجه قرار داده و در روزهای مشخص، نمونه‌گیری کرده و میزان داروی باقیمانده را به کمک دستگاه اسپکتروفتومتر تعیین کردیم. در ابتدا برای وارد کردن دارو به فرمول پس از تهیه‌ی ژل میزان داروی مورد نظر را در کمترین مقدار متانول حل کرده و سپس به فرمول اضافه کردیم. بر اساس نمودارهای حاصل، عمر مفید ژل 5 درصد HPC 12/9 روز و عمر مفید CMC 10/3 روز می‌باشد.

با تهیه‌ی غلظت‌های 2 تا 6 درصد HPC مشاهده شد که با افزایش غلظت HPC، ویسکوزیته افزایش یافته و شفافیت مناسب‌تری پیدا می‌کرد، ولی در غلظت‌های بالاتر از 5، شفافیت ژل کاهش محسوسی پیدا می‌کرد. ژل‌های ساخته شده با غلظت‌های 0/5 تا 2/5 درصد CMC نیز با افزایش غلظت، وضعیت قوام و شفافیت مناسب‌تری پیدا می‌کردند و در غلظت‌های بالاتر از 2/5 درصد، ویسکوزیته افزایش یافته و برای تهیه‌ی ژل مناسب نبودند.

ژل‌های ساخته شده توسط HPC از لحاظ ویسکوزیته نسبت به ژل‌های CMC مناسب‌تر بودند، اما از لحاظ ظاهری و شفافیت ژل‌های حاصل از هر دو پلیمر وضعیت مناسبی داشتند، ولی در مجموع، ژل‌های پلیمر HPC مناسب‌تر بودند و ژل 5 درصد HPC به عنوان فرمول برگزیده انتخاب گردید.

**بررسی تیکسوتروپی:** بررسی‌های رئولوژیک نشان داد که فرمولاسیون ژل 2/5 CMC درصد و 5 HPC درصد رفتار پلاستیک خیلی جزئی نشان می‌دهد.



نمودار 1: منحنی استاندارد ایندومتاسین

جدول 1: نتایج اندازه‌گیری دارو در ژل CMC و HPC

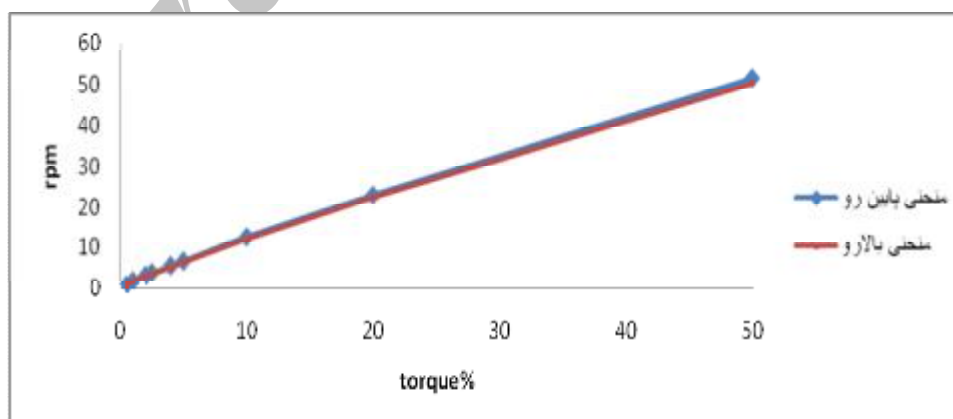
وزن ژل CMC (mg)	مقدار داروی موجود (mg)	وزن ژل HPC (g)	مقدار داروی موجود (g)
2	3/84	2	3/87

جدول 2: خصوصیات ژل‌های 0/2 درصد ایندومتاسین ساخته شده با پایه‌ی HPC

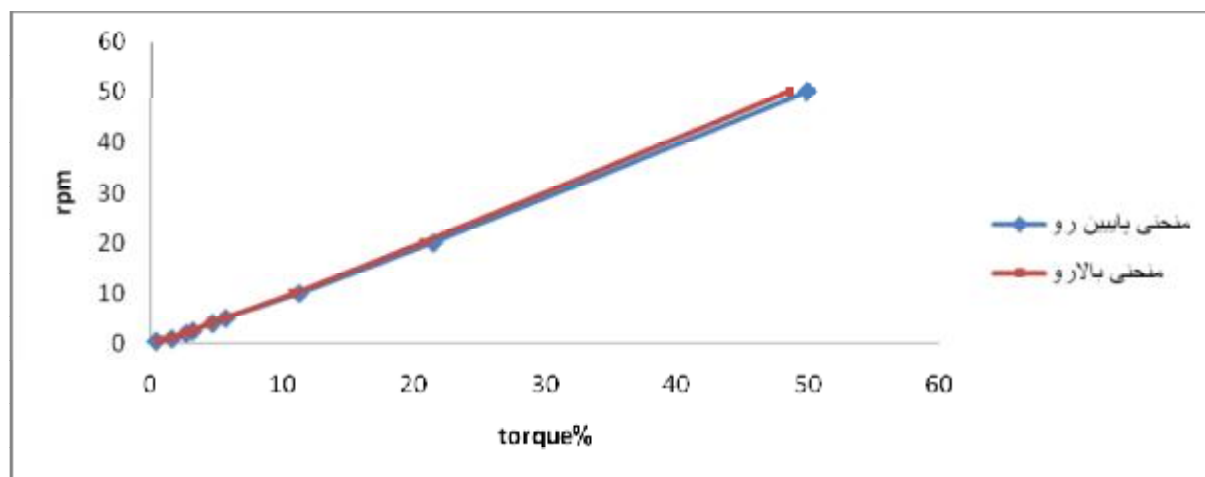
شفافیت	وضعیت قوام	غلظت HPC (%W/W)
+++	مناسب	2
++++	مناسب	2/5
++++	زیاد	5
++	زیاد	6

جدول 3: خصوصیات ژل‌های 0/2 درصد ایندومتاسین ساخته شده با پایه‌ی CMC

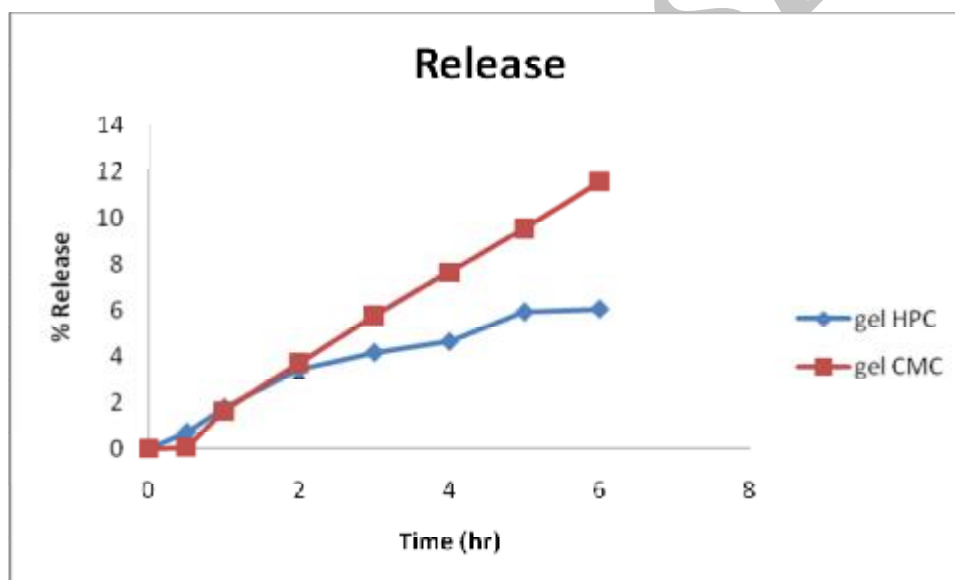
شفافیت	وضعیت قوام	غلظت CMC (W/W %)
++++	مناسب	0/5
+++	مناسب	1
++++	زیاد	1/5
++++	بسیار زیاد	2/5
+	بسیار بسیار زیاد	5



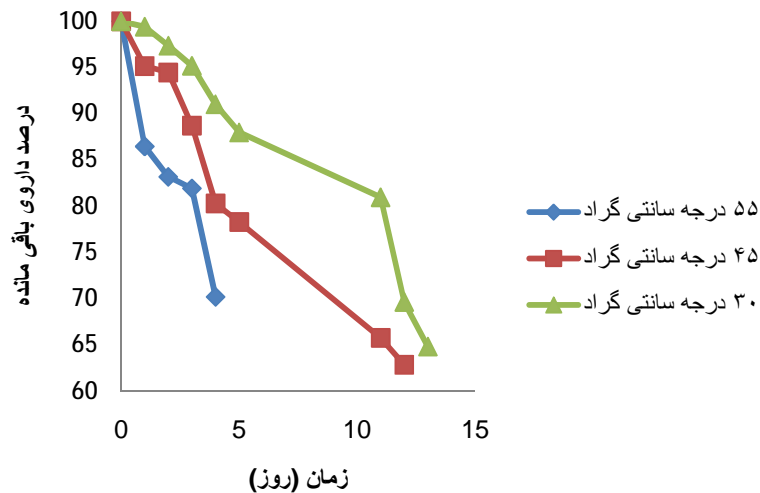
نمودار 2: رئوگرام ژل 0/2 درصد ایندومتاسین تهیه شده با CMC 2/5 درصد (قرمز: منحنی بالا رو، آبی: منحنی پایین رو)



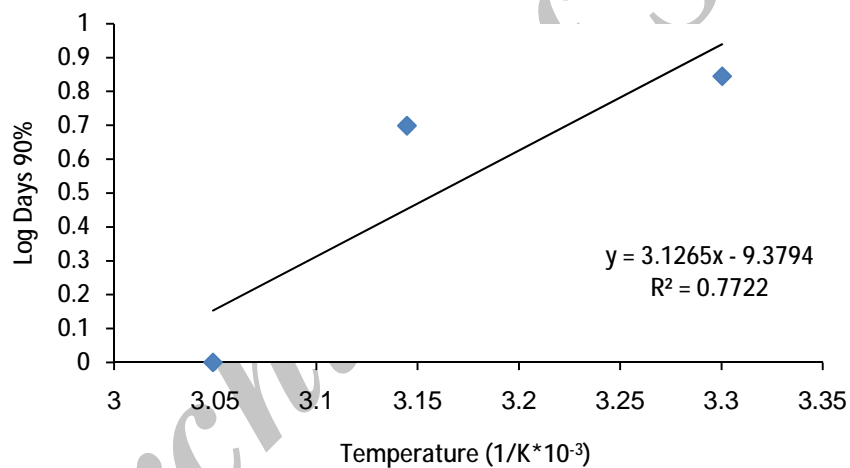
نمودار 3: رئوگرام ژل 0/2 درصد ایندومتاسین تهیه شده با HPC 5 درصد (قرمز: منحنی بالارو، آبی: منحنی پایین رو)



نمودار 4: آزادسازی دارو در برابر زمان از ژل 0/2 درصد ایندومتاسین تهیه شده با HPC 5 درصد و ژل 0/2 درصد ایندومتاسین تهیه شده با CMC 2/5 درصد



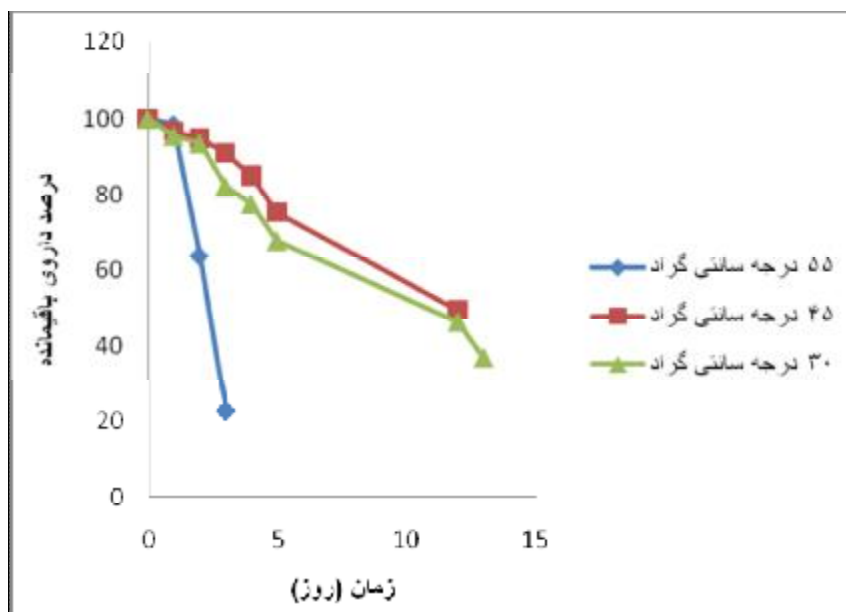
نمودار 5: درصد داروی باقیمانده در برابر زمان، در مورد ژل 0/2 درصد ایندومتاسین تهیه شده با HPC 5 درصد



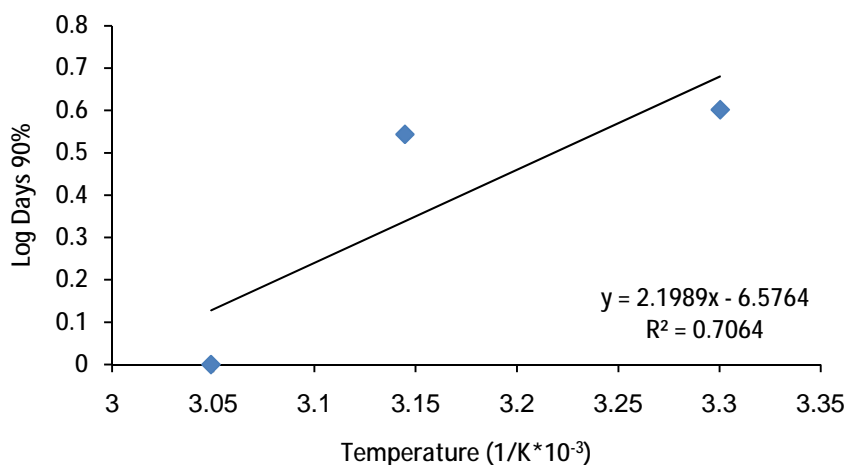
نمودار 6: لگاریتم 90% t در برابر عکس دمای مطلق در مورد ژل 0/2 درصد ایندومتاسین تهیه شده با HPC 5 درصد

جدول 4: لگاریتم 90% t در برابر عکس دمای مطلق در مورد ژل 0/2 درصد ایندومتاسین تهیه شده با HPC 5 درصد

Log Days 90%	0	0/60206	0/778151	1/112212
Temperature (1/K*10 <sup>-3</sup> )	3/04	3/144654	3/30033	3/3557
Temperature (° C)	55	45	30	25



نمودار 7: درصد داروی باقیمانده در برابر زمان، در مورد ژل 0/2 درصد ایندومتاسین تهیه شده با CMC 2/5 درصد



نمودار 8: لگاریتم 90% t در برابر عکس دمای مطلق در مورد ژل 0/2 درصد ایندومتاسین تهیه شده با CMC 2/5 درصد

جدول 5: لگاریتم 90% t در برابر عکس دمای مطلق در مورد ژل 0/2 درصد ایندومتاسین تهیه شده با CMC 2/5 درصد

Log Days 90%	0	0/544068	0/60206	0/82327
Temperature (1/K*10-3)	3/04	3/144654	3/30033	3/3557
Temperature(° C)	55	45	30	25



## بحث

اسیدهای چرب با وزن مولکولی کم بیشتر بوده و در نتیجه آزادسازی دارو از پوست بیشتر است (11). در تحقیق حاضر، ابتدا فرمول‌های مختلف از غلظت‌های متفاوت HPC و CMC تهیه شد و سپس بر اساس ویژگی‌های ظاهری از جمله شکل ظاهری، پایداری فرمولاسیون و ویسکوزیته از هر پلیمر بهترین فرمولاسیون انتخاب و آزمایشات بعدی از جمله آزادسازی دارو، رئولوژی و پایداری شیمیایی بر روی آن‌ها انجام گرفت. مشاهده شد که در ژل‌های ساخته شده از HPC با افزایش غلظت HPC، ویسکوزیته افزایش یافته و شفافیت مناسب‌تری پیدا می‌کرد، ولی در غلظت‌های بالاتر از 5، شفافیت ژل، کاهش محسوسی پیدا می‌کرد. در این بررسی، ژل‌هایی با غلظت‌هایی از 2 تا 6 درصد تهیه شد که در بین آن‌ها فرمول با غلظت 5 درصد مناسب‌تر بود. ژل‌های ساخته شده با CMC نیز که با غلظت‌هایی از 0/5 تا 2/5 درصد تهیه شدند، مشاهده شد که با افزایش غلظت، وضعیت قوام و شفافیت مناسب‌تری پیدا می‌کردند و در غلظت‌های بالاتر از 2/5 درصد ویسکوزیته افزایش یافته و برای تهیهی ژل مناسب نبودند و با توجه به تمام نکات، ژل 2/5 درصد CMC به عنوان مناسب‌ترین فرمول انتخاب شد. ژل‌های ساخته شده توسط HPC از لحاظ ویسکوزیته نسبت به ژل‌های CMC مناسب‌تر بودند، ولی از لحاظ ظاهری و شفافیت، ژل‌های حاصل از هر دو پلیمر وضعیت مناسبی داشتند، اما در مجموع، ژل‌های پلیمر HPC مناسب‌تر بودند و ژل 5 درصد HPC به عنوان فرمول برگزیده انتخاب گردید. در بخش بعدی کار رئولوژی دو فرمول برگزیده توسط ویسکومتر بررسی و مشاهده شد که هر دو رفتار پلاستیک خیلی جزئی از خود نشان می‌دهند. وجود رفتار پلاستیک موجب آزادسازی مناسب‌تر دارو از فرمولاسیون می‌گردد، اما در فرمولاسیون‌های ساخته شده این رفتار به صورت ضعیف مشاهده شد که نیاز به بررسی و اصلاحات بیشتری دارد. با اندازه‌گیری 24 ساعته‌ی

ایندومتاسین یک داروی ضد التهابی غیر استروئیدی است که به عنوان مسکن در درمان انواع مختلف دردها مثل التهاب و ورم مفاصل استفاده می‌شود که قدرت ضد دردی آن از پیروکسیکام نیز بیشتر است (1). این دارو در آب نامحلول بوده و از طریق گوارشی به سرعت و تقریباً به طور کامل جذب می‌شود، ولی در 30 تا 60 درصد موارد، به عوارض جانبی که مهمترین آنها عوارض عصبی و گوارشی است، منجر می‌گردد. بیشتر عوارض آن وابسته به دوز می‌باشد که می‌توان با تنظیم دوز، این عوارض را کاهش داد (4، 5). به منظور افزایش حلالیت دارو و نیز کاستن و رفع عوارض ناشی از این دارو نیاز به یک راه جایگزین می‌باشد. دارورسانی پوستی یکی از راه‌های جایگزین مصرف خوراکی ایندومتاسین می‌باشد، ولی نامحلول بودن دارو در آب، فرمولاسیون آن را مشکل می‌سازد که تلاش‌های زیادی به منظور تهیه فرمولاسیون موضعی مناسب و جایگزین فرمولاسیون‌های خوراکی موجود صورت گرفته است، از آن جمله تهیه فرم آهسته رهش این دارو از ژلاتین پکتین و آلژینات با غلظت کم است که نتایج حاصل از آزادسازی دارو نشان‌دهندهی مناسب بودن این شکل دارویی می‌باشد (9). در تحقیق دیگری که انجام گرفت، بهینه‌سازی و آزادسازی ایندومتاسین از مخلوط پلی‌الکترولیت کیتوزان بررسی شد که آزادسازی دارو با افزایش وزن مولکولی ژل کیتوزان کاهش می‌یافت و بهترین فرمول حاوی دارو، در وزن مولکولی پایین کیتوزان حاصل می‌شد که نتایج حاصل از مطالعات درون تن و برون تن دارورسانی مناسب به موضع را نشان می‌داد (10).

تحقیق دیگری که به منظور تهیهی فرمولاسیون مناسب جهت جایگزینی فرم خوراکی صورت گرفت، تهیهی ژل ایندومتاسین از فسفولیپید و اسید چرب است که در آن مشاهده شد، محلولیت ایندومتاسین در ژل‌های حاصل از

می‌دهند. می‌توان فرمولاسیون تهیه شده از پایه‌ی HPC را به‌عنوان فرمولاسیون برتر برگزید.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی دانشجویی به شماره- 88S74 می‌باشد. نویسندگان این مقاله از کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز و نیز از خانم چنگیزی که در انجام این طرح کمک زیادی نمودند، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

آزادسازی دارو نیز مشاهده شد که هر دو، از معادله‌ی درجه‌ی اول تبعیت می‌کنند. در مدل‌های آزادسازی، مدل هیگوجی و صفر مناسب‌تر هستند که آزادسازی‌های مطالعه شده چنین رفتاری را از خود نشان نمی‌دهند و چندان مناسب نیستند.

بر اساس تست‌های پایداری فیزیکی و شیمیایی فرمولاسیون منتخب از HPC پایداری به مراتب بیشتری نسبت به فرمولاسیون با پایه‌ی CMC نشان می‌دهد، همچنین هر دو، رفتار پلاستیک خیلی جزئی از خود نشان

### References

- 1- Moffat A, Osselton D, Widdop B. Clark's analysis of drugs and poisons .3<sup>th</sup> ed. London: Pharmaceutical Press; 2004. p. 1133.
- 2- Zili Z, Sfar S, Fessi H. Preparation and characterization of poly-epsilone-caprolacton nanoparticles containing griseofulvin. *Int J pharm* 2005; 294(1-2): 261-7.
- 3- Khoddam R. [Pocket guide to Iran generic drugs]. 3<sup>th</sup> ed. Tehran: Dibaj; 2007. p.447. (Persian)
- 4- Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. Fatollahi A, Khodaei M, Trans. 2<sup>nd</sup> ed. Tehran: Arjmand; 2007. p.467.(Persian)
- 5- Kreilgaard M. Influence of micro emulsions on cutaneous drug delivery. *Adv Drug Delivery Rev* 2002; 54(supp 1): 77-98.
- 6- Dabbagh M. Performance and characteristic of controlled release matrices composed of hydroxypropylmethylcellulose and other polymer. *Int J Pharm* 1992; 294: 57-9.
- 7- Sweetman SC, editor. Martindale: The complete drug reference. 36<sup>th</sup> ed. London: Pharmaceutical Press; 2009. p. 380-1.
- 8- Attwood D. Disperse Systems. In: Aulton ME, editor. *Pharmaceutics: the science of dosage form design*. 2<sup>nd</sup> ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002. p. 85-9.
- 9- Ishmael J, Venkataramen S. Indomethacin sustained release from alginate-gelatin or pectin-gelatin coacervates. *Int J P harm* 1995; 63(supp 1): 41-2.
- 10- Shiraishi S, Imai T, Otagiri M. Controlled release of indomethacin by chitosan-polyelectrolyte complex: Optimization and in vivo/- in vitro evaluation. *Int J Pharm* 1992; 35(4): 59-60.
- 11- Fujii M, Shiozawa K, Henmi T, Yamanouchi S, Suzuki H, Yamashita N, et al. Skin permeation of indomethacin from gel formed by fatty-acid ester and phospholipids. *Int J pharm* 1996; 137(1): 117-24.

## Formulation of topical hydro alcoholic gel containing indomethacin 0.2% using carboxy methyl cellulose and hydroxyl propyl cellulose

Eskandar Moghimipour<sup>1</sup>, Anayatollah Salimi<sup>2</sup>, Akram Haj Mohammadi<sup>3\*</sup>, Mehdi Haj Mohammadi<sup>4</sup>, Mostafa Haj Mohammadi<sup>5</sup>

1- Associated 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- Pharm. D, Member of Student Research Committee of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

4- Pharm. D, Resident of Biotechnology, Tehran Pasture Institute, Tehran, Iran.

5- Student of Pharmacy, School of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences Tehran, Iran.

\*Corresponding Author:  
Akram Haj Mohammadi; Number 73, Yas deadlock, Motahari Alley, Vahid Street, Isfahan, Iran.  
Tel: 09133686998  
E-mail:  
akramhajmohammadi@gmail.com

### Abstract

**Background:** Indomethacin is a NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drug) that is used in treatment of pain and inflammatory. Immediate and sustained release products of this drug have side effects, so a proper replacement is needed. Use of the medicine via topical and cutaneous routes has advantages such as avoiding side effects on gastrointestinal; and supplying an amount of medicine in plasma for long time. The purpose of the present study was production and evaluation of the topical gel of indomethacin with an appropriate appearance and stability to reduce side effects especially on gastrointestinal and to deliver enough amount of the drug to target site.

**Methods:** First the standard curve of indomethacin was plotted and then gels with different concentration of CMC and HPC was prepared. After the examination the appearance and stability of different formulations, the best formulations were chosen and rheology, stability and release experiments were done.

**Results:** 5% HPC and 2.5% CMC were chosen as the best percentages of these polymers to prepare formulation of indomethacin. Release drug from these formulations followed a first order rate and rheograms of both formulae showed a mild plastic behavior.

**Conclusion:** According to the data obtained from the study, the best results were obtained with HPC polymer so that with increasing concentration, transparency and viscosity was much better but in concentration more than 5% the quality of the gels decreased.

**Keywords:** indomethacin, polymer, Gel, topical formulation

Received: 11.04.2012

Accepted: 28.04.2012