

## تهیه و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی خمیر مخاط چسب دین هیدرامین

پیام خزائی<sup>۱\*</sup> - حمید آجیل چی<sup>\*\*</sup>

## چکیده

هدف: آفت دهان یکی از شایعترین مشکلات مخاط دهان می باشد که جهت درمان آن راههای درمانی متعددی پیشنهاد شده است. با توجه به خواص بی حس کنندگی موضعی دین هیدرامین این دارو از گذشته در کنترل درد آفتی بکار می رفته است. از سوی دیگر یکی از بهترین فاکتورها در درمان آفت، باقی ماندن دارو در موضع و پوشاندن سطح زخم آفتی است. با توجه به این که برخی ترکیبات مخاط چسب موجود در بازار دارویی نظیر آدکورتیل<sup>۱</sup> دارای عوارض جانبی مانند کاندیدیاز می باشند، لذا هدف این تحقیق ارائه فرمولاسیون مناسبی از دین هیدرامین در پایه خمیر مخاط چسب<sup>۱</sup> برای درمان زخم آفتی بود.

روش بررسی: در مرحله فرمولاسیون، با استفاده از پلی اتیلن سبک و پارافین مایع اقدام به ساخت پلاستی بیس<sup>۲</sup> به روش سرد کردن ناگهانی<sup>۳</sup> و نیز انجام آزمایشات کنترلی بر روی آن گردید. روش ساخت مناسب برای پایه ی مخاط چسب نیز مشخص و سپس ۱۰ فرمولاسیون مخاط چسب با درصدهای متغیری از ژلاتین، پکتین و سدیم کربوکسی متیل سلولز ساخته شد. بعد از انجام تستهای کنترل اولیه، میزان قدرت چسبندگی، قدرت پوشاندگی و نیز پخش پذیری خمیرهای مخاط چسب مورد بررسی قرار گرفت. بعد از حذف پایه های نامناسب، بهترین فرمولهای مخاط چسب دارویی تهیه و تحت بررسی آزادسازی به روش سلول انتشار، مدل فرانس قرار گرفتند.

یافته ها: نتایج بدست آمده نشان دادند که فرمولاسیون انتخابی قدرت چسبندگی برابر با ۱۰۹ میلی نیوتن بر سانتی متر مربع داشته و از اینرو قابل مقایسه با نمونه مشابه خارجی است. ضمن آنکه در مطالعه آزادسازی سرعت جریان یابی دارو از خلال مخاط چسب برابر  $67 \mu g/cm^2/min$  بدست آمد.

نتیجه گیری: به طور کلی نتایج این تحقیق نشان داد که دین هیدرامین را می توان به صورت خمیر مخاط چسب با قدرت چسبندگی، پوشاندگی، پخش پذیری و آزادسازی مناسب در پایه مخاط چسب تهیه نمود و لذا استفاده از آن در درمان ضایعات آفتی دهان پیشنهاد می شود.

کلید واژگان: دین هیدرامین هیدروکلراید، مخاط چسب، آفت دهان.

## مقدمه

زخم آفتی<sup>۴</sup> یک زخم سطحی مخاطی با کناره های مسطح است که روی لب یا قسمتهای دیگر دهان ایجاد می شود (۱). بروز زخمهای آفتی دهان و یا التهاب زبان ناشی از ضرایب فیزیکی و شیمیایی و عفونتها ایجاد شود (۱).

\*استادیار فارماسیوتیکس - دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

\*\*دکتر داروساز

۱- نویسنده مسؤول

1-Adcortyl®  
2-Mucoadhesive  
3-Plastibase  
4-Shock Cooling  
5-Aphthous Ulcer

تجاری Adcortyl® برای کنترل و درمان زخمهای آفتی عرضه و به طور روزمره استفاده می‌شود. اما استفاده موضعی طولانی از کورتیکواستروئیدها به علت تغییر فلور میکروبی دهان باعث بروز کاندیدیاز دهانی می‌شود (۲). با توجه به خواص مفید دیفن هیدرامین در درمان زخمهای آفتی و عدم وجود چنین فرمولاسیونی از این دارو در بازار دارویی، فرمولاسیون دیفن هیدرامین هیدروکلراید در پایه‌ی مخاط چسب (شبه Orabase®) با اثرات بی‌حس‌کنندگی موضعی جهت درمان آفت، هدف این تحقیق قرار گرفت.

### روش بررسی

#### الف - مواد و دستگاهها

دیفن هیدرامین هیدروکلراید از شرکت داروسازی الحاوی، پلی‌اتیلن با دانسیته کم (LDPE) از شرکت داروسازی داروپخش، پارافین مایع، گلیسرین، ژلاتین، پکتین، سدیم کربوکسی متیل سلولز، اسید کلریدریک ۳۷ درصد، همگی از شرکت رخ‌سرخ آلمان و خمیر مخاط چسب تریامسینولون Adcortyl® از شرکت Squibb تهیه گردیدند.

در بررسی آزاد سازی از سلول انتشار مدل فرانز و جهت آماده‌سازی نمونه‌ها از فیلتر غشایی ۰/۴۵ میکرون نوع HV با قطر ۲۵ mm استفاده گردید.

#### ب - روشها

##### ۱- تهیه پایه پلاستی بیس<sup>۱</sup>

در ساخت پایه خمیر مخاط چسب، اولین گام تهیه پلاستی بیس است. ژل پلاستی بیس با سرد کردن خیلی سریع<sup>۱</sup> مخلوط گرم ۵ درصد پلی‌اتیلن در پارافین مایع، بدین گونه تهیه گردید که پلی‌اتیلن را در بشری وارد کرده و پارافین مایع با دمای C° ۸۰ به مقدار دو برابر وزن پلی‌اتیلن به ظرف افزوده گردید (۶). این مجموعه را در دمای C° ۱۳۰ آنقدر همزده شد تا ژل ویسکوزی بندست آمد. سپس کم‌کم باقیمانده پارافین مایع گرم به مجموعه افزوده شد و همزدن همچنان ادامه یافت تا زمانی که تمام

روش درمان التهابات آفتی عبارت است از کنترل درد و کوتاه کردن دوره زخم. لذا تا کنون در روشهای درمانی معمول برای کنترل درد از بی‌حس‌کننده‌های موضعی نظیر لیدوکائین و الگیزیر دیفن هیدرامین استفاده گردیده و با تخریب پایانه‌های عصبی با استفاده از قلم نیترات نقره صورت گرفته است علاوه بر آن برای کوتاه کردن دوره زخم نیز از آنتی‌بیوتیکها به صورت موضعی نظیر کمپرس تتراسایکلین استفاده می‌شود (۲). در این میان دیفن هیدرامین از دسته آنتی‌هیستامین‌ها دارای اثر ضدالتهاب و بی‌حس‌کننده موضعی می‌باشد (۳). اثر بی‌حس‌کنندگی موضعی آن به علت شباهت ساختمانی این ترکیب با ساختمان بی‌حس‌کننده‌های موضعی بوده و لذا در بیمارانی که به بی‌حس‌کننده‌های موضعی استری یا آمیدی حساسیت دارند مفید خواهد بود. این ترکیب بطور رایج در دندانپزشکی مورد استفاده قرار گرفته است (۳). سیستم‌های دارورسانی مخاط چسب از جمله سیستم‌های نوین داروسازی می‌باشند که به علت توانایی چسبیدن و باقی ماندن بر سطح مخاطی و آزادسازی آهسته و پیوسته داروی موجود در خود، در سالهای اخیر مورد توجه خاصی قرار گرفته‌اند (۴). خمیر مخاط چسب با طولانی کردن اثر سیستم دارورسانی، تشکیل یک فیلم نازک بر سطح مخاط، عدم شستشو از سطح مخاط دهان، چرب نبودن و هدف قرار دادن بافت‌های آسیب دیده، پایه مناسبی برای ارائه دارو در درمان آفت محسوب می‌شود (۵).

مهمترین موادی که در تهیه پایه‌های مخاط چسب مورد استفاده قرار می‌گیرند به طور عمده شامل پلی‌مرهای هیدروفیل طبیعی، نیمه‌صناعی و صناعی نظیر کتیرا، سدیم کربوکسی متیل سلولز و کاربوفیل‌ها می‌باشند. این ترکیبات به طور عمده به روش اختلاط در پایه نیمه جامدی نظیر پلاستی بیس پراکنده شده و پایه مخاط چسب تهیه می‌شود (۴).

از جمله فرآورده‌های عرضه شده در اینگونه پایه‌ها، خمیر مخاط چسب تریامسینولون استوناید است که با نام

همزدن مداوم تا بدست آمدن پایه‌ای یکنواخت است. بعد از انتخاب روش ساخت مناسب، به منظور بررسی تأثیر درصدهای مختلف مواد در قدرت چسبندگی خمیر مخاط چسب، ۱۰ فرمولاسیون مخاط چسب با درصدهای متغیری از مواد اولیه ساخته شد تا در نهایت ویژگی‌های این پایه‌ها با یکدیگر مقایسه شود (جدول ۱). ده فرمول تهیه شده از نظر وجود ذرات، یکنواختی و نیز چسبندگی به روش **Thumb test** بررسی شدند. مطابق روش ذکر شده در مرجع (۸)، میزان چسبندگی خمیر مخاط چسب به انگشت فرد به عنوان یک آزمون کیفی جهت ارزیابی مقدماتی نمونه‌ها بکار رفت.

پارافین به بشر اضافه گردید. بعد از یکساعت همزدن، مخلوط را در ظرف تعبیه شده از فویل آلومینیومی که قبلاً توسط یخ و نمک سرد شده بود به سرعت ریخته تا کاملاً سرد گردید. فرآورده حاصل، ژل پلاستی بیس بود.

۲- فرمولاسیون پایه مخاط چسب (شبه **Orabase®**)  
فرمول معرفی شده برای ساخت این پایه عبارت است از ۱۶/۶ درصد ژلاتین، ۱۶/۶ درصد پکتین، ۱۶/۶ درصد سدیم کربوکسی متیل سلولز و پایه پلاستی بیس تا ۱۰۰ درصد (۷). در ابتدا پودرهای ژلاتین، پکتین و سدیم کربوکسی متیل سلولز از الک ۲۰۰ مش گذرانده شدند. بهترین روش انتخابی برای ساخت خمیر مخاط چسب، به ترتیب افزودن تدریجی سدیم کربوکسی متیل سلولز، پکتین و در پایان ژلاتین در پایه پلاستی بیس و

جدول ۱: مقادیر درصد مواد مورد استفاده در فرمولاسیونهای مخاط چسب

نام ماده شماره فرمول	ژلاتین	پکتین	سدیم کربوکسی متیل سلولز	پلاستی بیس
۱	۱۶/۶	۱۶/۶	۱۶/۶	۵۰
۲	۱۶/۶	۸/۳	۱۶/۶	۵۸/۳
۳	۱۶/۶	۸/۳	۲۵	۵۰
۴	۸/۳	۱۶/۶	۲۵	۵۰
۵	۱۶/۶	۱۶/۶	۸/۳	۵۸/۳
۶	۲۵	۸/۳	۱۶/۶	۵۰
۷	۲۵	۱۶/۶	۸/۳	۵۰

این دستگاه مانند یک ترازوی دو کفه‌ای است که به یک بازوی آن یک درب لاستیکی ویال به کمک یک نخ آویزان است (۸ و ۱۲). بر روی این درب لاستیکی، چسب ترانسپور (**Transporetape**) قرار داده و به بازوی دیگر ظرف خالی پلاستیکی برای توزین آب اتصال دارد.

۳- تعیین قدرت چسبندگی خمیرهای مخاط چسب  
یکی از روشهای متداول جهت بررسی قدرت مخاط چسبی، استفاده از دستگاه کشش سنج می‌باشد. این دستگاه با اعمال نیرو بر پیوند ایجاد شده مابین سیستم مخاط چسب و بستر آن می‌تواند حداکثر قدرت مخاط چسبی سیستم دارورسانی را تعیین نماید (۱۰، ۹ و ۱۱).

1-Plastibase  
2-Shock cooling

تغییرات وزن ظرف بررسی گردید. این آزمایش یک بار به صورت بلانک بدون قرار دادن هیچ پایه‌ای انجام شد و سپس میزان  $300 \text{ mg/cm}^2$  از هر یک از پایه‌ها را بر روی لایه ژلاتینی - که سمت مقابل درب حاوی آب استوانه را شامل می‌شود- بخش کرده و سرعت تبخیر آب از طریق بررسی تغییرات وزن سلول با گذشت زمان مجدداً اندازه‌گیری گردید (۱۳). در این آزمون لایه ژلاتینی وضعیتی مشابه پوست ایجاد نموده و با مقایسه کیتیک تبخیر آب در دو حالت ذکر شده قدرت پوشاندگی پایه‌ها از فرمول زیر محاسبه و با هم مقایسه گردیدند.

$$= \frac{a_B - a_P}{a_B} \text{ درصد پوشاندگی}$$

$a_B$  و  $a_P$  به ترتیب عبارتند از شیب خط تبخیر آب با گذشت زمان برای حالت شاهد بدون فرآورده و نمونه مورد آزمایش.

#### ۵- آزمون پخش‌پذیری<sup>۱</sup>

آزمون این قسمت توسط وسیله طراحی شده در آزمایشگاه براساس طرح پیشنهاد شده توسط مرجع (۱۴) انجام شد. این ابزار شامل دو صفحه شفاف مدور فوقانی و تحتانی است. سطح داخلی یک حلقه لاستیکی را با گلیسرین آغشته نموده سپس این حلقه را بر روی صفحه مدور تحتانی گذاشته، داخل حفره ایجاد شده از این حلقه را از پایه مورد نظر پر کرده و سطح آن را توسط اسپاتول صاف و سپس حلقه لاستیکی برداشته شد. بعد از اطمینان از تراز بودن صفحه مدور بالایی، آن را از ارتفاع مشخصی بر روی صفحه تحتانی رها نموده و قطر گسترش یافته در دو محور عمود بر هم به ترتیب در زمانهای ۳۰ ثانیه و ۳ دقیقه بعد از رها شدن اندازه گرفته شد (۱۴). از پنج پایه‌ای که در مرحله دوم مورد بررسی قرار گرفته بودند با توجه به نتایج آزمونهای چسبندگی، پوشاندگی و پخش‌پذیری، ۳ فرمول برتر (فرمولهای ۳، ۴ و ۵) برای وارد نمودن دارو و مطالعات بعدی انتخاب گردیدند.

در اندازه‌گیری قدرت چسبندگی، اندازه مشخصی از پایه مخاط چسب را توزین و روی سکوی پایینی دستگاه یهن کرده، یک قطره از محلول بافر فسفات (pH: ۶) را روی آن ریخته، درب لاستیکی که با چسب ترانسپور پوشانده شده به آرامی روی سکوی پایین قرار گرفت (۴). بعد از ۳ دقیقه تماس، با قطره چکان در ظرف پلی‌اتیلن قرار گرفته در بازوی مخالف، آب ریخته تا زمانی که براساس نیروی وزن آب، نخ کشیده و درب لاستیکی پوشیده شده با چسب ترانسپور از پایه مخاط چسب جدا گردید. وزن آب نشان دهنده حداکثر میزان نیروی چسبندگی خمیر مخاط چسب است (۱۲). بر این اساس ۵ فرمولاسیون و نیز نمونه خارجی (Adcoctyl®) از نظر قدرت چسبندگی مورد بررسی قرار گرفتند.

#### ۴- تعیین قدرت پوشاندگی (Occlusivity test)

با توجه به اینکه یکی از مهمترین مزایای مخاط چسب در درمان آفت، قدرت پوشاندگی آن محسوب می‌شود، لذا تعیین قدرت پوشاندگی فرآورده حائز اهمیت می‌باشد. در این آزمایش از یک استوانه پلاستیکی که دو سرش باز است و انتهای آن قابل درب‌گذاری است استفاده شد، قطر دهانه استوانه ۳ سانتی‌متر است. محلول داغ ۱۰ درصد ژلاتین تهیه و به ارتفاع ۱ سانتی‌متر در کف ظرفی گسترده، سپس چند عدد از استوانه‌ها را از سمت باز بدون درب داخل آن گذاشته و اجازه داده شد تا سرد شوند (۱۳).

بعد از تشکیل لایه ژلاتینی به ضخامت ۱ سانتی‌متر در این سمت استوانه‌ها، استوانه‌ها برداشته شدند. در سمت مقابل استوانه‌ها که سرپیچ داشته و درب بر روی آن بسته می‌شود، داخل درب استوانه ۲ میلی‌لیتر آب مقطر ریخته. درب را بسته و سلول توزین گردید. استوانه‌ها را در دیسکاتور در دمای  $25^\circ \text{C}$  قرار داده و با گذشت زمان

#### i- Spreadability

## 6-رمولاسیونهای مخاط چسب دارویی حاوی

## دیفن هیدرامین

بعد از انجام چندین تجربه ساخت، بررسی فرمولاسیونهای تهیه شده و انتخاب بهترین فرمولها مشخص شد که برای تهیه خمیر مخاط چسب حاوی دارو، پودر دیفن هیدرامین بایستی ابتدا از الک ۲۰۰ مش عبور داده شده و سپس بطور یکنواخت در مرحله ابتدایی ساخت، به پایه پلاستی بیس اضافه گردد. لذا با توجه به غلظت مورد استفاده در پایه‌های ساده‌ای نظیر پماد (۳)، ۲ و درصد دیفن هیدرامین را به پایه پلاستی بیس اضافه کرده و همزدن تا زمان اختلاط کامل ادامه یافت. سپس سایر اجزاء فرمول به پلاستی بیس حاوی دارو به روش ذکر شده در بخش ساخت خمیر مخاط چسب اضافه شده و همزدن تا تهیه خمیر مخاط چسب یکنواخت ادامه یافت. بدین ترتیب ۳ فرمول حاوی دارو (فرمولاسیونهای ۲، ۳ و ۵) تهیه گردیدند.

## 7-تعیین مقدار دیفن هیدرامین در پایه خمیر مخاط چسب

ابتدا برای رسم منحنی استاندارد در روش آنالیز انتخابی (۱۶ و ۱۵)، پس از تهیه غلظتهای ۴۰، ۸۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ و ۶۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر از دیفن هیدرامین در HCl ۰/۱ نرمال، میزان جذب جذب نمونه‌ها در طول موج ۲۵۷/۵ نانومتر قرائت (در مورد هر غلظت ۳ بار) و سپس منحنی کالیبراسیون مربوطه رسم گردید. نهایتاً به منظور تعیین مقدار میزان ماده مؤثره و کنترل آن در مخاط چسب حاوی دارو به ترتیب زیر عمل گردید. مقدار یک گرم از مخاط چسب دارویی را در ۱۰۰ میلی‌لیتر اسید کلریدریک ۰/۱ نرمال پراکنده کرده، در ظرف مناسب به مدت ۲۰ دقیقه در حمام اولتراسونیک تحت ارتعاش قرار گرفت. سپس مخلوط حاصل را با کاغذ صافی صاف کرده، از صاف شده به مقدار کافی نمونه برداری کرده و با استفاده از فیلتر غشایی (۰/۴۵ میکرون) مجدداً صاف گردید. جذب نمونه‌ها در طول موج حداکثر همان حجم از حلال جبران شد جذب (۲۵۷/۵)

نانومتر) منحنی استاندارد، مقدار دیفن هیدرامین هیدروکلراید موجود در نمونه‌ها محاسبه گردید. برای اطمینان از عدم تداخل مواد پایه مخاط چسب در جذب UV، آزمایش فوق برای یک گرم از پایه مخاط چسب نیز انجام شده و عدم تداخل بررسی گردید.

۸- بررسی آزادسازی دیفن هیدرامین از پایه خمیر مخاط چسب فرمولاسیونهای انتخاب شده از مراحل قبل (فرمولهای ۲، ۳ و ۵) از نظر روند آزادسازی توسط سلول انتشار مدل فرانز مورد بررسی قرار گرفتند (۱۷ و ۸). روش کار بدین گونه است که ابتدا غشاء مورد استفاده (غشای سلوفان) به مدت ۲۴ ساعت در فاز گیرنده غوطه‌ور شده و سپس مقدار یک گرم از مخاط چسب به طور یکنواخت بر روی غشاء مذکور پراکنده و روی سطح فوقانی سلول قرار گرفت. سلول انتشار از فاز گیرنده اسید کلریدریک ۱/۲ نرمال پر شده و با گردش مداوم آب در اطراف مدیوم دمای آن در حدود  $37 \pm 1^\circ C$  ثابت ماند. بعد از قرار گرفتن غشا حاوی نمونه روی سطح سلول، بلافاصله همزن بکار افتاده و زمان منظور گردید. در زمانهای مختلف نمونه‌گیری انجام شده و هر بار کاهش حجم فاز گیرنده، با افزودن همان حجم از حلال جبران شد میزان دیفن هیدرامین موجود در نمونه‌ها به روش قرائت جذب UV، تعیین مقدار گردید. با تعیین مقدار تلف شده در هر بار نمونه‌گیری، مقادیر داروی آزاد شده به صورت جمعیتی مورد محاسبه واقع شد. هر نمونه خمیر مخاط چسب سه بار مورد بررسی آزادسازی قرار گرفت.

## نتایج

۱- تهیه پایه پلاستی بیس و فرمولاسیون پایه مخاط چسب پس از تهیه پلاستی بیس به روش ذکر شده، ده فرمول مخاط چسب به شرح جدول ۱ تهیه شدند. ده فرمول مخاط چسب از نظر وجود ذرات، یکنواختی و نیز چسبندگی به روش Thumb Test مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج این بررسی در جدول ۲ آمده است. در این میان ۵ فرمول که خواص مناسبی نداشتند حذف و ۵

فرمول (فرمولهای ۱، ۲، ۳، ۵ و ۱۰) تحت آزمایشات ثانویه  
یعنی تعیین قدرت چسبندگی، قدرت پوشاندگی و  
پخش پذیری قرار گرفتند تا نهایتاً پایه‌های مناسب به  
عنوان حامل دارویی انتخاب شوند.

جدول ۲: نتایج ارزیابی‌های اولیه فرمولاسیونهای مخاط چسب فاقد دارو

شماره فرمول	تست انگشت	یکنواختی	وجود ذرات مجزا
۱	++	+++	-
۲	+++	+++	-
۳	++++	++++	-
۴	++	++	+
۵	+++	++++	-
۶	++	+	++
۷	++	+	+++
۸	+	++	+
۹	+	++	+
۱۰	++	+++	-

۲- تعیین قدرت چسبندگی خمیرهای مخاط چسب  
نتایج بررسی قدرت چسبندگی نمونه‌ها به روش ذکر  
شده در جدول ۳ آمده است. بامقایسه نتایج، تاثیر عوامل  
مختلف فرمولاسیون بر روی قدرت مخاط چسبی نمونه‌ها  
مشخص می‌گردد. با مقایسه این نتایج مشخص می‌شود که  
فرمولاسیون ۳ دارای حداکثر قدرت چسبندگی برابر با  
۱۰۹ میلی نیوتن بر سانتی متر مربع بوده است.

جدول ۳: بررسی حداکثر قدرت چسبندگی خمیرهای مخاط چسب فرموله شده حاوی دارو و نمونه خارجی (بر حسب میلی نیوتن بر سانتی متر مربع)

شماره فرمول	قدرت چسبندگی	نمونه ۱	نمونه ۲	نمونه ۳	میانگین	SD	RSD
۱	۴۰/۴۵۱	۳۷/۰۲۱	۳۸/۹۰۲	۳۸/۷۹	۱/۷۲	۴/۴	
۲	۸۴/۷۱۲	۸۵/۳۶۳	۸۱/۵۱۷	۸۳/۸۶	۲/۰۶	۲/۵	
۳	۱۱۲/۵۴۷	۱۰۸/۹۲۶	۱۰۷/۱۹۴	۱۰۹/۵۶	۲/۷۳	۲/۵	
۵	۷۵/۷۴۷	۷۲/۴۷۰	۶۹/۰۱۸	۷۲/۴۱	۳/۳۶	۴/۶	
۱۰	۵۸/۶۸۸	۶۳/۰۷۹	۵۷/۸۹۱	۵۹/۹۰	۲/۷۹	۴/۷	
Adcortyl®	۹۶/۵۶۹	۹۳/۵۵۳	۹۲/۷۳۶	۹۴/۳۰	۲/۰۲	۲/۱	

۳- تعیین قدرت پوشاندگی خمیرهای مخاط چسب  
با محاسبه تفاوت شیب خط نمودار تبخیر آب در دو  
نمونه مورد بررسی و شاهد نسبت به حالت اولیه، درصد  
پوشاندگی فرآورده تعیین می‌گردد. نتایج مربوطه در  
جدول ۴ آمده است. در این آزمون نیز بیشترین قدرت  
پوشاندگی در فرمولاسیون ۳ مشاهده می‌شود.

جدول ۴: مقایسه نتایج قدرت پوشاندگی (درصد E) پایه های مخاط چسب با نمونه خارجی

فرمول	۱	۲	۳	۵	۱۰	Adcortyl®
درصد E	۱۲/۸۷	۵۵/۱۲	۶۴/۳۶	۵۱/۸۲	۲۷/۳۹	۵۷/۰۹

## ۴- بررسی پخش پذیری پایه ها

با تعیین قطر پخش شده از پایه ها با گذشت زمان مشخص می گردد که عمدتاً در خمیرها در زمان اولیه اعمال تنش، جریان یابی شروع شده و در ادامه اعمال تنش جریان یابی نیز به کندی ادامه می یابد.

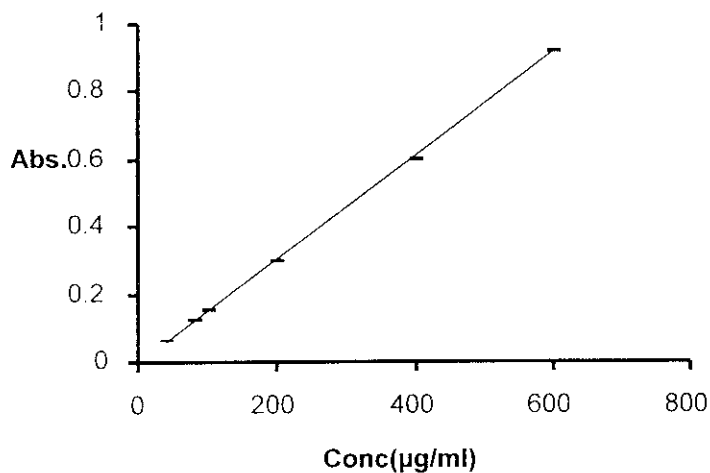
بروز این پدیده بیانگر خواص پخش پذیری مناسب پایه ها با حداقل تنش اعمال شده می باشد. نتایج این بررسی در جدول ۵ آمده است. در بین پایه های مورد بررسی سه پایه ۲، ۳ و ۵ جریان یابی مناسب تری داشتند.

جدول ۵: بررسی پخش پذیری پایه های مخاط چسب (قطر بر حسب سانتی متر)

فرمول	افزایش قطر بعد از ۳۰ ثانیه	انحراف معیار $\pm$ میانگین	افزایش قطر بعد از ۳ دقیقه	انحراف معیار $\pm$ میانگین
۱	۴/۴،۷/۴،۷/۶	۴/۶۶ $\pm$ ۰/۰۵۸	۴/۴،۵،۹/۹	۴/۹۳ $\pm$ ۰/۰۵۸
۲	۵/۵،۱/۵،۲	۵/۱ $\pm$ ۰/۱	۵/۵،۴/۵،۳/۳	۵/۳۳ $\pm$ ۰/۰۵۸
۳	۵/۵،۴/۵،۲/۱	۵/۲۳ $\pm$ ۰/۱۵۲	۵/۵،۵/۵،۳/۳	۵/۳۶ $\pm$ ۰/۱۱۵
۵	۵/۵،۵/۵،۱/۲	۵/۲۶ $\pm$ ۰/۲۰۸	۵/۵،۴/۵،۳/۴	۵/۳۶ $\pm$ ۰/۰۵۸
۱۰	۴/۴،۶/۴،۵/۵	۴/۵۳ $\pm$ ۰/۰۵۸	۴/۴،۶/۴،۹/۸	۴/۷۶ $\pm$ ۰/۱۵۲
Adcortyl®	۵،۵/۵،۱/۱	۵/۰۶ $\pm$ ۰/۰۵۸	۵/۵،۵/۵،۲/۳	۵/۳۳ $\pm$ ۰/۱۵۲

بودن روش ساخت از سه نقطه از خمیر نمونه برداری شد و تعیین مقدار دیفن هیدرامین انجام گردید. نتایج نشان می دهند که میزان دیفن هیدرامین در تمام فرمولها در محدود  $۰/۹۲ \pm ۲۰/۵۲$  میلی گرم در هر گرم مخاط چسب بوده و انحراف معیار نسبی (RSD) در تمامی موارد کمتر از ۵ درصد می باشد.

۵- فرمولاسیون مخاط چسب داروئی و تعیین مقدار پس از رسم منحنی استاندارد مناسب با صحت و دقت کافی که از تکرار آزمایش حاصل شده است (شکل ۱)، اقدام به فرمولاسیون خمیرهای مخاط چسب داروئی گردید. با انتخاب روش ساخت مناسب، فرمولاسیونهای مخاط چسب حاوی دارو تهیه و به منظور بررسی مناسب



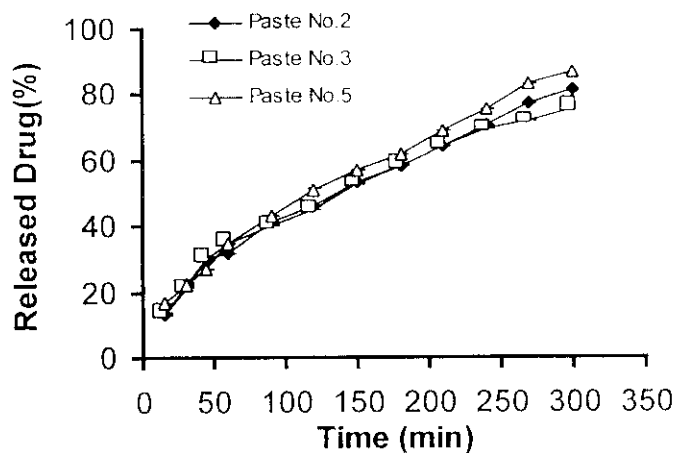
معادله خط :  $Abs = 1.52 \times 10^{-3} Conc - 1.14 \times 10^{-3}$   
 $r = 0.9998$

شکل ۱- منحنی استاندارد دیفن هیدرامین هیدروکلراید.

#### ۶- بررسی روند آزاد سازی

کیتیکی محاسبه شده برای آزادسازی دارو از پایه‌های انتخابی در جدول ۶ آمده است.

شکل ۲ نشان‌دهنده نتایج بررسی میزان داروی آزاد شده از فرمولهای مورد بررسی می‌باشد. مقادیر پارامترهای



شکل ۲- بررسی روند آزاد سازی دارو از پایه‌های مخاط چسب



جدول ۶: پارامترهای کینتیکی محاسبه شده برای آزادسازی دارو از فرمولهای انتخابی

شماره فرمول	$K_1 \times 10^{-1}$ میکروگرم/میلی لیتر / دقیقه	$K_1 \times 10^{-2}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$J_{ss}$ ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{min}$ )	$P \times 10^{-2}$ ( $\text{cm}/\text{min}$ )
۲	۰/۹۸	۱/۴۶۹	۷/۲۸۸	۰/۸۸۴
۳	۱/۰۲	۱/۴۷۸	۶/۷۲۳	۰/۸۸۹
۵	۱/۱۴	۱/۷۲۲	۷/۸۸۲	۱/۰۳۶

$J_{ss}$  = ثابت جریان یابی       $P$  = ضریب نفوذ پذیری

$K_1$  = ثابت سرعت آزاد سازی در کینتیک درجه یک

$K_0$  = ثابت سرعت آزاد سازی در کینتیک درجه صفر

در جدول ۷ آمده است، نحوه تبعیت آزاد سازی پایه‌های مختلف مشخص می‌شود

با انجام محاسبات آماری شامل محاسبات رگرسیون و نیز تعیین P-Value برای معادله خطوط مختلف همچنانکه

نحوه پیروی آزاد سازی از معادلات زیر مورد آزمون واقع شده است:

$Q=kt$  : قانون اول فیک

$Q=kt^{1/2}$  : قانون هیگوچی

$C=C_0-k_0t$  : کینتیک درجه صفر

$\log C = \log C_0 - k_1 t$  : کینتیک درجه یک

$Q =$  مقدار تجمعی داروی آزاد شده به ازای سطح

$C =$  درصد داروی باقیمانده برای آزاد شدن

$C_0 =$  مقدار اولیه دارو،  $T =$  زمان و  $k$  ثوابت مربوطه می‌باشند

جدول ۷: نتایج آنالیز آماری برای بررسی روند آزاد سازی

شماره فرمول	قانون فیک		قانون هیگوچی		کینتیک درجه صفر		کینتیک درجه یک	
	r	P-value	r	P-value	r	P-value	r	P-value
۲	۰/۹۹۰۷	$5/2101 \times 10^{-1}$	۰/۹۹۷۳	$1/1012 \times 10^{-1}$	۰/۹۳۸۸	۱/۸۵۸۰	۰/۹۳۱۰	۲/۵۰۰۸
۳	۰/۹۸۲۱	۱/۳۷۲۰	۰/۹۹۷۸	$3/4838 \times 10^{-1}$	۰/۹۰۷۷	$2/833 \times 10^{-1}$	۰/۹۴۴۶	۳/۸۵۲۵
۵	۰/۹۹۲۹	$1/3858 \times 10^{-1}$	۰/۹۹۷۳	$1/0912 \times 10^{-1}$	۰/۹۶۰۳	۲/۷۴۳۷	۰/۹۷۴۱	$4/0750 \times 10^{-7}$

## بحث

خاصیت بی‌حس‌کننده موضعی و خواص ضدالتهاب آن می‌باشد (۳). اما استفاده از این دارو به شکل غرغره الگزیبر، دوام و اثربخشی مناسبی را بر روی زخمهای آفتی ایجاد نمی‌نماید. از طرف دیگر وجود برخی اشکال دارویی مخاط چسب برای درمان آفت، نظیر Adcortyl® حاوی تریامسینولون در بازار دارویی دنیا که البته واجد عوارض

زخمهای آفتی یکی از مشکلات دردناک دهان می‌باشند که به علل مختلف در رده‌های سنی مختلف در افراد جامعه بروز می‌نمایند. در کنترل دردهای آفتی راههای درمانی متعددی پیشنهاد شده است. از گذشته دیفن‌هیدرامین، به شکل غرغره الگزیبر آن به عنوان یک راه درمانی بکار رفته است (۲). علت اثربخشی دیفن‌هیدرامین در این امر،

مناسب داشته و در مدت نگهداری دو فازی شدن (۱۴ و ۱۶) که یکی از عیوب پلاستی بیس محسوب می‌شود مشاهده نگردید. در بررسی مراجع، روش مشخصی برای افزودن پلی‌مرهای مخاط چسب به پلاستی بیس عنوان نشده بود و لذا یکی از موفقیت‌های این کار ارائه نحوه و روش مناسب برای افزودن اجزاء برای تهیه خمیر مخاط چسب است. مسلماً با کاهش اندازه ذره‌ای تا حد ۲۰۰ مش و ترتیب افزودن مناسب می‌توان خمیر مناسب را بدست آورد. پس از تهیه فرمول‌های مختلف خمیر مخاط چسب، قدرت چسبندگی آنها مورد بررسی قرار گرفت. بدیهی است مهمترین مشخصه مناسب‌تر بودن روش انتخابی، مشخصات ظاهری مخاط چسب تهیه شده نظیر یکنواختی و عدم وجود ذرات مجزا و نیز قدرت چسبندگی مناسب می‌باشد. مواد مخاط چسب غالباً ماکرومولکول‌های هیدروفیلی هستند که در ساختمان زنجیره‌های خود دارای گروه‌هایی با توانایی تشکیل پیوند هیدروژنی می‌باشند. این مواد در تماس با مخاط موکوسی می‌توانند آب را به خود جذب نموده، متورم و هیدراته شوند و سپس به موضع بچسبند (۴). با بررسی جدول ۳ در رابطه با قدرت چسبندگی خمیرهای مخاط چسب مشاهده می‌شود که با افزایش درصد سدیم کربوکسی‌متیل سلولز، خواص چسبندگی افزایش می‌یابد. سدیم کربوکسی‌متیل سلولز عاملی هیدروفیل است که بعد از قرار گرفتن در مخاط دهان، با جذب آب موجود، متورم شده و خواص چسبندگی بسیار خوب ایجاد می‌نماید (۱۸ و ۱۰). به نظر می‌رسد چنانچه درصد سایر اجزاء نظیر ژلاتین و یا پکتین که پلیمرهایی با حلالیت کمتر محسوب می‌شوند (۱۰) در فرمول افزایش یابد با توجه به مقدار محدود آب موجود در محل، امکان هیدراتاسیون و تورم مناسب برای سدیم کربوکسی‌متیل سلولز که دارای گروه‌های عاملی بیشتری برای ایجاد پیوند هیدروژنی می‌باشد، کاهش یافته و قدرت چسبندگی اولیه کاهش یابد. هرچند که به نظر می‌رسد پس از بروز تورم اولیه، در ادامه باقی ماندن

جانبی به خصوصی نیز می‌باشد. ما را بر آن داشت که اقدام به فرمولاسیون دیفن‌هیدرامین در یک پایه مخاط چسب شبه Orabase® نماییم.

باتهیه چنین فرمولاسیونی دو هدف تأمین می‌شود:

۱- افزایش مدت تماس ماده دارویی با زخم آفتی و از اینرو اثربخشی بیشتر ۲- ایجاد یک لایه مخاط چسب بر روی زخم آفتی که از تماس عوامل خارجی با آن جلوگیری نموده و از اینرو از پیشرفت و عدم بهبود زخم جلوگیری می‌نماید.

روش آنالیز انتخابی در این تحقیق، روش طیف‌سنجی UV است (۱۵ و ۱۶). در این روش با استفاده از طول موج حداکثر جذب (۲۵۷/۵nm)، منحنی استاندارد مربوطه رسم گردید. همانطوری که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، منحنی استاندارد از صحت و دقت مناسبی برخوردار است. وجود مقدار بالای ضریب همبستگی خط میانگین ( $R=0.9998$ ) و نیز پایین بودن درصد انحراف معیار که در تمامی شش غلظت مورد بررسی کمتر از ۵ درصد (حداکثر ۲ درصد) می‌باشد، شاهد این مدعا است. در فرمولاسیون خمیر مخاط چسب، ابتدا تهیه پلاستی بیس حائز اهمیت است، بهترین روش پیشنهادی برای ساخت پلاستی بیس سرد کردن ناگهانی مخلوط مذاب پارافین و پلی‌اتیلن می‌باشد. اما ایتیم نمودن روش به منظور تهیه پلاستی بیس با بهترین خواص یکی از مهمترین مراحل کار محسوب می‌شود. زمان اختلاط، گرمای اختلاط، سرعت و روش سرد کردن بر روی نحوه کریستاله شدن پلی‌اتیلن مذاب تأثیر می‌گذارد. بطوری که چنانچه نحوه کریستاله شدن به نحوی باشد که کریستالهای ریز ایجاد شود پلاستی بیس مناسبی حاصل خواهد شد (۶). در این تحقیق پس از بررسی روشهای مختلف ساخت، از قبیل: تغییر در سرعت افزودن پارافین مایع به پلی‌اتیلن، سرعت به هم زدن مخلوط مذاب، سرعت و دمای سرد کردن مخلوط مذاب، پلاستی بیس با خواص مناسب تهیه شد. پلاستی بیس تهیه شده شفافیت

مستحکم‌تر و ، سرعت آزادسازی ماده دارویی از ماتریکس پایه مخاط چسب کاهش می‌یابد، اگرچه قدرت چسبندگی آن افزایش یافته است (فرمول ۳). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که زنجیره‌های پلی مری مواد مخاط چسب می‌توانند به داخل زنجیره‌های گلیکوپروتئین موجود در موکوس نفوذ نموده و بدین ترتیب لایه مستحکمی که مقاومت بالائی در برابر تخریب از خود نشان می‌دهد را به وجود آورند. بنابراین پلیمری که بتواند به خوبی به داخل شبکه موکوس نفوذ نماید و پیوندهای هیدروژنی متعددی را به وجود آورد می‌تواند از قدرت مخاط چسبی مطلوبی برخوردار باشد (۴) که البته افزایش تراکم این شبکه از سرعت آزاد سازی خواهدکاست و از سوی دیگر هر چه میزان پلاستیسیس در خمیر مخاط چسب بیشتر باشد علی‌رغم آن‌که از قدرت چسبندگی پایه کاسته می‌شود ولی بر میزان آزادسازی دارو از پایه افزوده می‌گردد (فرمول ۵). بروز این پدیده با توجه به عدم تاثیر پلاستیسیس در چسبندگی قابل پیش بینی خواهد بود. نهایتاً با در نظر گرفتن تمامی پارامترها (قدرت چسبندگی، پوشانندگی، آزادسازی و ...) به نظر می‌رسد خمیر مخاط چسب شماره ۳ مطلوب‌ترین پایه در بین پایه‌های مخاط چسب مورد بررسی برای فرمولاسیون دیفن‌هیدرامین باشد. از این رو امید است بتوان با ارائه فرمولاسیون مناسبی از دیفن‌هیدرامین در پایه خمیر مخاط چسب، گام مفیدی جهت کنترل درد در زخم‌های آفتی برداشته شود.

#### تقدیر و تشکر

مقاله حاضر نتیجه طرح تحقیقاتی شماره ۸۱/۴۷ حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان است. نویسندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه و نیز مدیر محترم پژوهشی جناب آقای دکتر فصیحی اعلام می‌دارند

مخاط چسب در محل دو پلی‌مر ثانویه که حلالیت کمتر و کندتری (۱۰) داشته‌اند هم بتوانند تا حدودی متورم شده و در تداوم چسبندگی و باقی ماندن چسب در موضع موثر باشند. بررسی خواص پخش‌پذیری خمیرها نشان می‌دهد که عمدتاً در خمیرها در زمان اولیه اعمال تنش جریان‌یابی شروع شده و در ادامه اعمال تنش جریان‌یابی نیز به کندی ادامه می‌یابد. بروز این پدیده بیانگر خواص پخش‌پذیری مناسب پایه‌ها با حداقل تنش اعمال شده می‌باشد و از اینرو فرآورده تهیه شده به راحتی در سطوح مخاطی قابل استفاده خواهد بود. همچنین بررسی خواص پوشانندگی پایه‌ها نشان می‌دهد هر چه درصد سدیم کربوکسی متیل سلولز افزایش و درصد پلاستیسیس کاهش یابد، قدرت پوشانندگی خمیرها افزایش می‌یابد و از این رو فرمول ۳ بالاترین قدرت پوشانندگی را داراست. با انجام مطالعات آزادسازی، نحوه آزادسازی دیفن‌هیدرامین در پایه مخاط چسب به منظور ایجاد اثرات بی‌حس‌کنندگی موضعی و نیز رفع التهاب موضعی بررسی گردید. با تطبیق نتایج حاصل از بررسی مقدار داروی آزاد شده به ازای سطح  $(q/A)$  با زمان (قانون فیک) و نیز با جذر زمان (قانون هیگوچی) و تعیین مقادیر ضریب همبستگی  $(r)$  و نیز  $P$ -value معادله هریک از خطوط و همچنین با تطبیق نتایج مقدار داروی باقیمانده برای آزاد شدن و نیز لگاریتم آن با زمان (کینتیک درجه صفر و یک) و تعیین مقادیر ضریب همبستگی  $(r)$  و نیز  $P$ -value معادله هریک از خطوط نحوه آزاد سازی دارو از پایه‌ها بررسی می‌شود. این بررسی نشان می‌دهد که آزادسازی از قانون هیگوچی پیروی می‌نماید. بروز این پدیده با توجه به ناهمگون بودن ماتریکس خمیر مخاط چسب قابل پیش‌بینی بوده است (۱۹). در مقایسه فرمولها نیز مشاهده می‌شود هر چه درصد سدیم کربوکسی متیل سلولز در فرمول افزایش می‌یابد احتمالاً به دلیل قابلیت جذب آب بیشتر، تورم بیشتر و نهایتاً ایجاد شبکه پلی‌مری

منابع

- ۱- مارکوس آ، مبلتون جی، لورنس ام و تیرنی جی تشخیص و درمان طبی بیماریها. ترجمه: ادیب، عباس. شرکت افست (سهامی عام)، تهران، ۱۳۶۶، ص ۴۱۴.
- 2-Ardnt, K.A.; Aphthous Stomatitis in: Manual of Dermatologic Therapeutic. 50th ed., New York, Brown and Company, 1995, pp 18-20.
- ۳- جاویدان‌نژاد، صادق؛ حاجی‌بابایی، ملوک؛ مقولی، ایرج: اطلاعات دارویی بالینی و داروهای ژنریک ایران، نشر علوم دانشگاهی، تهران، چاپ چهارم، ۱۳۸۰، ص ۱۲۶۸۹-۲۸۷.
- ۴- مرتضوی، سیدعلیرضا: بررسی اثر چند عامل مختلف بر قدرت چسبندگی پلیمرهای مخاط چسب در شرایط *In vitro* - مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دوره هشتم، شماره ۱، ۱۳۷۹، ص ۶۰-۵۰.
- ۵- آدرنگی، مسعود: فیزیولوژی پوست و داروهای پوستی، آینه کتاب، تبریز، چاپ اول، ج ۱ و ۲، ۱۳۶۹، ص ۱۹۰-۳۵۰، ۳۲۸-
- 6-Mutimer, M.N.; Riffkin, C.; Hill, J.A.; Cyr.G.N.: Modern ointment base technology I, Properties of hydrocarbon gels. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1956, 45(2), 101-105.
- 7-"Martindale, The Extra Pharmacopeia". 28th ed., London: Royal Pharmaceutical Society, England 1982, 951.
- 8-Swarbrik, J. and Boylan, J.C.: Encyclopedia of pharmaceutical technology, New York: Marcel Dekker, 1992, Vol 10, p 133-163, Vol 11, 449.
- 9-Dyvik, K. and Graffner, C.: Investigation of the applicability of a tensile testing machine for measuring mucoadhesive strength. Acta Pharm Nord, 1992, 4(2), 79-84, Abs. from pubmed.
- 10-Jimenez, MR.; Zia, H. and Rhodes, CT.: Mucoadhesive drug delivery systems. Drug Devel & Ind. Pharm. 1993, 19(1&2):143-194
- 11-Mortazavi, S.A. and Smart, J.D.: Factors influencing gel-strengthening at the mucoadhesive mocus interface. J. Pharm. Pharmacol, 1994, 46(2), 84-90. Abs from Pubmed.
- ۱۲- حاجی‌زاده مقدم، شادی: بررسی اثر پلیمرهای مخاط چسب روی چسبندگی و آزادسازی پروژسترون از قرصهای مخاط چسب واژینال، پایان نامه دکترای عمومی داروسازی، شماره ۳۹۷۵، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۸.
- support cells. Int.J.Cos.Sci 13-Filho R.: Occlusive power evaluation of O/W/O multiple emulsions on gelatin 1997, 19 65-73.
- ۱۴- موحد، مریم: بررسی سرعت آزادسازی متیل سالیسیلات از پایه پلاستی بیس. پایان‌نامه دکترای عمومی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، شماره ۵۲۸، ۱۳۷۳.
- 15-Clarke, E. Clark's Isolation and Identification of drugs. Pharmaceutical Press. 2nd ed., London, 1986: 557-558.
- 16-"The United States Pharmacopeia". 21st ed, 1984, Vol 1, : 341.
- 17-Franz,T.J.: Precutaneous absorption on the relevance of invitro data. J. Invest. Dermatol., 1970, 64(3), 190-195. Abs from Pubmed.
- 18-Smart, J.D.; Kellaway, I.W.; Worthington, H.E.: An invitro investigantion of mucoadhesive materials for use in controlled drug delivery, J. Pharm. Pharmacol. 1984, 36:295-299. Abs from Pubmed.
- 19-Martin A. Swarbrik J. Cammarata A., Physical pharmacy: physical chemical principles in the pharmaceutical sciences. london, 4th ed; 1993, 324-330, 456-457.