Archive of SID

دانشور
پزشکی

ارائه فرمولاسیون مناسب موضعی از عصاره شیرین‌بیان برای درمان پسوریازیس

نویسندگان: دکتر سیدابراهیم سجادی*[1]، دکتر ابوالفضل اصلانی[2] و دکتر آتوسا پیمانی[3]

۱. استاد مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۲. استادیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۳. داروساز عمومی
* نویسنده مسئول: **Email:** sajjadi@pharm.mui.ac.ir

دوماهنامه علمی – پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال پانزدهم – شماره ۷۲
دی ۱۳۸۶

وصول: ۸۴/۸/۷
ارسال اصلاحات: ۸۵/۶/۲۸
دریافت اصلاحات: ۸۵/۷/۲۲
پذیرش: ۸۵/۱۱/۱۵

چکیده

مقدمه: پسوریازیس یک بیماری مزمن پوستی است که ماهیت عودکننده دارد و علائم بالینی آن متغیر است. برای تسکین این بیماری، درمان‌های مختلفی، از جمله استروئیدهای موضعی و خوراکی، دیترانول، قطران، پرتوهای ماوراء بنفش همراه با پسورالن، داروهای سیتوتوکسیک، مشتقات اسید فوماریک و متابولیت‌های ویتامین D3 مورد استفاده قرار می‌گیرد. با توجه به طبیعت بیماری و مزمن بودن آن، درمان‌های لازم نیز باید طولانی مدت باشد که اغلب همراه با عوارض جانبی شدید است.

هدف: با توجه به گزارش‌های مستند در مورد اثربخشی اسید گلیسیریتینیک در درمان پسوریازیس و با عنایت به عدم وجود فرآورده موضعی مناسب در درمان این بیماری به تهیه فرمولاسیون موضعی از شیرین‌بیان اقدام گردید.

روش بررسی: بعد از تهیه پودر عصاره شیرین‌بیان و تعیین درصد اسید گلیسیریتینیک موجود در آن به روش اسپکتروفتومتریک، شش فرآورده متفاوت فرموله و سپس فرمولاسیون‌های تهیه شده از نظر آزمایش‌های یکنواختی فرآورده، سرد و گرم شدن، انجماد، ذوب شدن، تغییرات دمایی، ایجاد کریمینگ و کوالسانس، خصوصیات رئولوژیک، تغییرات pH و آزمایش‌های آزادسازی دارو از پایه‌ها مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: فرمولاسیون‌های ۱، ۲ و ۳ در مقابل عوامل نامساعد پایداری خوبی از خود نشان دادند، ولی فرمولاسیون‌های ۴ و ۵ در مقابل برخی از عوامل ناپایدار بودند. فرمولاسیون ۶ بیش‌ترین ناپایداری را از خود نشان داد. نتایج این بررسی نشان می‌دهد که آزادسازی دارو از پایه به حامل فاز گیرنده بستگی دارد. در صورتی‌که بافر فسفات مورد استفاده قرار گیرد، دارو به کندی وارد فاز گیرنده می‌شود، اما اگر از الکل ۷۰ درصد استفاده شود دارو با سرعت بیش‌تر وارد فاز گیرنده خواهدشد و در طی زمان ۳۰ دقیقه، حدود ۶۰ درصد داروی وارد شده در فرمولاسیون آزاد می‌شود.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این بررسی و درصد مناسب اسید گلیسیریتینیک موجود در شیرین‌بیان که به فراوانی در کشورمان می‌روید، این فراورده به عنوان یک فراورده مناسب می‌تواند در درمان پسوریازیس مطرح گردد.

واژه‌های کلیدی: شیرین‌بیان، اسید گلیسیریتینیک، پسوریازیس، فرآورده موضعی

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

پسوریازیس یک بیماری پوستی است که به وسیله ماهیت عودکننده مزمن و نمای بالینی متغیر مشخص می‌شود. ضایعه پوستی آن معمولاً آن‌قدر واضح است که تشخیص بالینی آن آسان است و دلالت بر گرفتاری سیستم عروقی (اریتم) و اپیدرم (افزایش پوسته‌ریزی) یا هر دو دارد. اشکال ضایعات پوستی پسوریازیس، متغیر است [۱]. این بیماری علت مشخص نداشته، چهره‌های مختلف بالینی دارد که با تکثیر گسترده سلول‌ها، التهاب پوستی و دوره‌های نامنظم بهبودی و عود با سیر غیرقابل پیش‌بینی همراه است[۲]. ۳-۱ درصد افراد جامعه به پسوریازیس مبتلا بوده و شیوع آن در نژادهای مختلف، زن و مرد تقریباً یکسان است[۳]. شروع پسوریازیس در تمام طول عمر دیده می‌شود، ولی مطالعات متعدد ثابت کرده است که در اکثر بیماران، ضایعه ابتدایی پسوریازیس در دهه سوم زندگی ایجاد می‌شود [۱و۴].

طول مدت بیماری متغیر بوده و به گونه‌ای است که ممکن است ضایعه تا آخر عمر بیمار به صورت دوره بهبودی و عود بروز کند. هنگامی‌که ضایعات این بیماری ناپدید می‌شوند، ممکن است روی پوست علائم هیپوپیگمانتاسیون یا هیپرپیگمانتاسیون باقی بماند [۵].

درمان پسوریازیس

برای درمان موضعی پسوریازیس از استروئیدهای موضعی [۶]، دیترانول ۰/۱ تا ۳ درصد [۴]، فرآورده‌های حاوی قطران [۱و۶]، پرتوهای اشعه ایکس [۴] و پرتوهای ماوراءبنفش به همراه پسورالن [۷و۸] استفاده می‌شود، در حالی‌که در درمان سیستمیک از گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک[۷]، داروهای سیتوتوکسیک [۹]، مشتقات ویتامین A [۱۰]، سیکلوسپورین [۴و۶]، مشتقات اسید فوماریک، متابولیت‌های ویتامین D3، تاکرولیموس و همچنین رژیم غذایی حاوی روغن ماهی و ویتامین C استفاده می‌شود [۶-۴].

داروهای گیاهی مورد استفاده درپسوریازیس

از گیاهانی که در منابع علمی در درمان پسوریازیس به آن‌ها اشاره شده‌است می‌توان گیاه آمی‌ماجوس، پرسیاوشان و شیرین‌بیان را نام برد[۱۱]. شیرین‌بیان (Glychyrriza glabra L) گیاهی است علفی و چند ساله از خانواده نخود که دارای مغز ریشه زرد رنگ و طعم شیرین است. این گیاه به طور وسیعی در مناطق مختلف ایران رویش دارد [۱۱]. یکی از مهم‌ترین ترکیبات مؤثره ریشه وریزوم شیرین‌بیان، اسید گلیسیریتینیک است که دارای اثری شبیه هیدروکورتیزون بوده و حتی با مهار تجزیه هیدروکورتیزون موضعی می‌تواند اثر آن را نیز تقویت کند. فرم موضعی اسید گلیسیریتینیک در درمان هرپس، اگزما و پسوریازیس به کار می‌رود [۱۲]. تحقیقاتی که روی نمک‌های گلیسیریزیک اسید و گلیسیریتینیک اسید انجام گرفته، فعالیت ضدالتهابی آن را ثابت کرده است [۱۳]. گلیسیریزین به عنوان افزایش‌دهنده جذب پوستی انواع مختلف داروهای موضعی استفاده می‌گردد [۱۴]. در ایران از این گیاه پماد جلدی ۱۵ گرمی حاوی ۲ درصد اسید گلیسیریتینیک موجود است که در مواردی نظیر التهابات پوستی استفاده می‌گردد [۱۵].

مواد و روش‌ها

روش تهیه فرمولاسیون‌ها: عصاره شیرین‌بیان به صورت آماده از شرکت نوشمک شیراز تهیه و سپس درصد ماده مؤثره اسید گلیسیریتینیک تعیین گردید و معادل ۵ درصد آن (۳۳/۰۴ گرم عصاره شیرین‌بیان) در همه فرمولاسیون‌ها وارد شد. در این تحقیق از روش ذوب‌کردن برای تهیه پایه فرمولاسیون‌ها استفاده شد. فاز روغنی پایه فرمولاسیون‌ها شامل موم زنبور عسل، استئاریل الکل، اسپرماستی، وازلین سفید، پارافین مایع،

www.SID.ir

Archive of SID

کلسترول، اسید استئاریک، ستیل الکل و پروپیل پارابن است. مواد موجود در پایه فرمولاسیون‌ها را به ترتیب نقطه ذوب آن‌ها، ذوب و درجه حرارت فاز روغنی به حدود ۷۰ درجه سانتی‌گراد رسانده شد. پروپیل پارابن و کلسترول در فاز چرب مذاب‌شده حل گردیدند. مواد موجود در فاز آبی که شامل بوراکس، پروپیلن گلیکول، پتاس، تری‌اتانل آمین، متیل پارابن و عصاره شیرین‌بیان است را در آب وارد و حرارت داده شد. فاز آبی ۵-۲ درجه سانتی‌گراد بیش از فاز چرب گرم شده، سپس به فاز روغنی اضافه و به طور یکنواخت هم زده شد تا فرآورده سرد شده و قوام گیرد[۱۶].

اجزاء تشکیل‌دهنده شش فرمولاسیون تهیه شده در این تحقیق و مقادیر آن‌ها در جدول ۱ مشاهده می‌شود.

روش‌های ارزیابی فرآورده‌ها

۱) روش ارزیابی یکنواختی فرآورده: پس از تهیه فرآورده، آن را در یک ظرف دردار ریخته، پس از ۴۸ ساعت از نظر ماکروسکوپی و میکروسکوپی بررسی شد[۱۷].

۲) آزمایش سرد و گرم شدن: مقداری از فرآورده که به تعادل رسیده (۴۸ ساعت پس از تهیه)، به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۵۰-۴۵ درجه سانتی‌گراد و سپس ۴۸ ساعت در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد تحت تأثیر تغییرات دمایی قرار داده شد و سپس فرآورده از نظر کیفیت ظاهری مورد بررسی قرار گرفت[۱۷].

۳) آزمایش ذوب و انجماد: مقداری از فرآورده به تعادل رسیده را ۴۸ ساعت در دمای ۵- درجه سانتی‌گراد و ۴۸ ساعت در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد قرار داده و سپس کیفیت ظاهری فرآورده بررسی شد [۱۷].

جدول ۱ فرمولاسیون فرآورده‌های موضعی تهیه‌شده

مواد (گرم)	فرمولاسیون ۱	فرمولاسیون ۲	فرمولاسیون ۳	فرمولاسیون ٤	فرمولاسیون ۵	فرمولاسیون ۶
موم زنبور عسل	۱۳	۱۳	۱۲	–	–	۸
استئاریل الکل	۴	۳	۳	–	–	۳
اسپرماستی	۱	۱/۵	۲	–	–	–
وازلین سفید	۵	۵	۵	۱۰	–	۴۶
بوراکس	۱	۱	۱	–	–	–
پارافین مایع	۳۷	۳۷	۳۵	–	۵	–
کلسترول	–	–	–	–	–	۳
استئاریک اسید	–	–	–	۱۵	۹	–
ستیل الکل	–	–	–	۲	۱	–
پروپیلن گلیکول	–	–	–	۸	۵	–
پتاس	–	–	–	–	۰/۵	–
تری اتانول آمین	–	–	–	۲	–	–
متیل پارابن	–	–	–	۰/۱۸	۰/۱۸	–
پروپیل پارابن	–	–	–	۰/۰۲	۰/۰۲	–
عصاره شیرین‌بیان	۳۳/۰۴	۳۳/۰۴	۳۳/۰۴	۳۳/۰۴	۳۳/۰۴	۳۳/۰۴
آب به مقدار کافی تا	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰

www.SID.ir

Archive of SID

٤) آزمایش تغییرات دما: از سه نمونه از فرآورده به تعادل رسیده، یک نمونه را در دمای ۶-۴ درجه، یک نمونه را در دمای ۲۵ درجه و یک نمونه را در دمای ۵۰-۴۵ درجه سانتی‌گراد قرار داده و پس از ۲۴ ساعت، یک ماه و سه ماه کیفیت ظاهری فرآورده بررسی شد[۱۷].

۵) روش ارزیابی کریمینگ و کوالسانس: جهت انجام این آزمایش پس از تهیه فرمولاسیون، آن را درون ظرف دردار ریخته، در آن را محکم بسته و در محیط معمولی نگهداری شد و در زمان‌های یک هفته، یک ماه و سه ماه پس از ساخت، کیفیت ظاهری آن بررسی شد[۱۷].

۶) روش آزمایش سانتریفوژ: فرآورده به تعادل رسیده را درون لوله‌ای به طول ۱۰ سانتی‌متر ریخته و به مدت ۵، ۱۵، ۳۰ و۶۰ دقیقه با سرعت ۲۰۰۰rpm (g=۱۵۰۰) سانتریفوژ کرده و سپس پایداری فراورده‌ها بررسی شد [۱۷].

۷) بررسی خصوصیات رئولوژی: در این تحقیق از ویسکومتر Rheomat مدل R.M.180 استفاده گردید. پس از آن‌که مقداری از فرآورده داخل لوله نمونه قرار داده شد و درآن بسته شد، با انتخاب برنامه مناسب و تعیین Dmin و Dmax، دستگاه روشن شد تا از کم‌ترین سرعت برشی (rate of shear) شروع و به تدریج به بیش‌ترین سرعت برسد و سپس با همین روال، کاهش یابد. تنش برشی (shearing stress) ایجاد شده در هر نقطه را اندازه‌گیری و با قرار دادن مقادیر تنش برشی در مقابل سرعت برشی رئوگرام فرآورده‌ها رسم شد[۱۸].

۸) تعیین pH فرآورده‌ها: چون فرآورده تهیه شده، در روی پوست مصرف می‌شود، باید pH آن‌ها در محدوده مجاز باشد. این آزمایش در فواصل زمانی ۴۸ ساعت، یک هفته، یک ماه و سه ماه بعد از تهیه در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد اندازه‌گیری شد[۱۷].

۹) تعیین مقدار آب فرمولاسیون به روش دین-استارک: ابتدا ۲۰ گرم از نمونه وزن شده درون فلاسک دستگاه قرار گرفت. سپس حدود ۴۰۰ میلی‌لیتر تولوئن به آن اضافه گردید و به مبرد دستگاه متصل شد. با حرارت دادن، محلول شروع به جوشیدن کرده، تولوئن و آب درون فرمولاسیون که در اثر حرارت تبخیر گردیده، مخلوط آزئوتروپ تشکیل می‌دهند. این کار تا زمان ثابت شدن حجم آبی که در انتهای لوله مدرج جمع‌آوری می‌گردد ادامه یافت. سپس از طریق فرمول زیر درصد آب موجود در فرمولاسیون تعیین گردید[۱۷]:

$$\text{درصد آب} = \frac{V}{W}\times 100$$

(V= میلی‌لیتر حجم آب جمع‌آوری شده، W= گرم وزن نمونه)

۱۰) تعیین مقدار اسید گلیسریتینیک در پودر عصاره و فرآورده تهیه شده

الف) بررسی قانون بیر: تعیین مقدار اسید گلیسیریتینیک به روش اسپکتروفتومتری و در طول موج ۶۳۸/۲ نانومتر انجام گردید. ابتدا منحنی استاندارد با استفاده از غلظت‌های ۰/۰۴، ۰/۰۸، ۰/۱۲، ۰/۱۶، ۰/۲ و ۰/۲۴ میلی‌گرم درصد رسم و صدق بیر مورد تأیید قرار گرفت (خواندن جذب برای هر غلظت۳ بار تکرار شد). همچنین جهت بررسی دقت روش در طول روزهای مختلف، میانگین نتایج حاصل از سه آزمایش با استفاده از سه استوک متفاوت در طول ۳ روز به دست آمد و درصد ضریب تغییرات محاسبه گردید[۱۹].

ب) تعیین مقدار اسید گلیسیریتینیک در پودر عصاره شیرین‌بیان: برای تعیین مقدار ماده مذکور از بین روش‌های رنگ‌سنجی به نظر می‌رسد که استفاده از متیلن‌بلو نسبت به سایر مواد بسیار اختصاصی‌تر باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

این روش کلریمتری بر اساس اتصال یک رنگ بازی با اسید گلیسیریتینیک استوار است. یک گرم پودر عصاره شیرین‌بیان ۴ بار و هر بار با ۱۵ میلی‌لیتر اتانول ۷۰ درصد به مدت ۱۵ دقیقه رفلاکس گردید. عصاره الکلی در هر بار دکانته و از روی یک کاغذ صافی عبور داده شد و سپس الکل عصاره حاصل تبخیر شد و ۲۰ میلی‌لیتر آب به آن اضافه گردید. پس از خنک شدن، ۵ میلی‌لیتر اتانول و ۱ میلی‌لیتر اسید سولفوریک ۶ نرمال افزوده و مخلوط حاصل با ۲۰،۲۰ و ۱۰ میلی‌لیتر کلروفرم به آرامی تکان داده شد و هر قسمت کلروفرمی تا حد امکان جدا گردید. لایه آبی با همه رسوبات غیرمحلول موجود در آن، به طور کامل به یک فلاسک منتقل گشت و از ۵ میلی‌لیتر آب مقطر به منظور شستن جدار دکانتور استفاده شد[۱۹].

ده میلی‌لیتر اسید سولفوریک ۶ نرمال به فلاسک اضافه کرده و مخلوط برای مدت ۷۵ دقیقه در بن‌ماری جوش حرارت داده شد. مخلوط هیدرولیز شده، در حالی که گرم است، به یک دکانتور منتقل و از ۵ میلی‌لیتر آب مقطر برای شستن فلاسک استفاده شد. محلول آبی اسیدی بعد از سرد شدن چهار مرتبه و هر مرتبه با ۲۰ میلی‌لیتر و سپس با ۱۰ میلی‌لیتر کلروفرم استخراج گردید. تمام فراکسیون کلروفرمی صاف گردید[۱۹].

لایه‌های کلروفرمی صاف‌شده درون یک بالن ژوژه ۱۰۰ میلی‌لیتری جمع‌آوری و با کلروفرم به حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر رسانده شد. ۱۰ میلی‌لیتر از این عصاره کلروفرمی به دکانتوری که حاوی ۲۰ میلی‌لیتر بافرسیترات، فسفات، بورات و اسیدکلریدریک با pH برابر ۹/۲، ۲ میلی‌لیتر محلول ۰/۱ درصد رنگ (متیلن‌بلو) و ۱۰ میلی‌لیتر کلروفرم است، منتقل گردید. مخلوط به مدت ۱ دقیقه تکان داده شد (بعد از جدا شدن دو فاز، فاز آبی باید به رنگ آبی باشد، چنانچه سبز یا زرد بود، ۱ میلی‌لیتر دیگر از محلول رنگ باید اضافه گردیده و مجدداً مخلوط تکان داده شود). لایه کلروفرمی به دکانتور دیگری که حاوی ۵ میلی‌لیتر بافر (pH=۹/۲) است، منتقل گردید. مخلوط تکان داده و بعد از جدا شدن کامل دو فاز، لایه کلروفرمی به درون یک بالن ژوژه ۱۰۰ میلی‌لیتری بدون صاف کردن یا آبگیری کردن انتقال داده شد. محتویات دکانتورهای اولی و دومی هر کدام با ۱۰، ۵ و ۵ میلی‌لیتر کلروفرم استخراج و فاز کلروفرمی درون بالن ژوژه ۱۰۰ میلی‌لیتری جمع‌آوری و با اتانول به حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر رسانده شد[۱۹].

بلانکی نیز که مراحل تهیه آن عیناً به همین ترتیب است، ولی به جای ۱۰ میلی‌لیتر عصاره کلروفرمی، ۱۰ میلی‌لیتر کلروفرم استفاده شد، آماده گردید[۱۹].

۱۱) روش تعیین یکنواختی محتوا: ابتدا ۲ گرم از فرآورده توزین و سپس ۲۰ میلی‌لیتر الکل ۷۰ درجه روی آن ریخته و به مدت ۲ ساعت به وسیله مگنت هم زده شد. محلول حاصل صاف گردیده و دوباره ۱۰ میلی‌لیتر الکل ۷۰ درجه روی باقیمانده فرآورده ریخته و به مدت ۲ ساعت به وسیله مگنت هم‌زده شد. محلول حاصل صاف و نهایتاً مراحل تعیین مقدار روی آن انجام شد. در پایان جذب آن در طول موج ۶۳۸/۲ نانومتر تعیین گردید. این آزمایش برای هر یک از فراورده‌ها سه بار تکرار شد و میانگین و انحراف معیار محاسبه گردید[۱۹].

۱۲) روش اندازه‌گیری عبور دارو از غشاء سنتتیک: در این آزمایش از سلول انتشار فرانس به مدت ۶ ساعت استفاده شده و در طول این مدت دمای محیط به وسیله جریان آب در حدود ۳۷°C حفظ شد. در این آزمایش از اتانول ۷۰ درجه به عنوان فاز گیرنده استفاده شد [۲۰]. ۲۸ میلی‌لیتر اتانول ۷۰ درصد به عنوان فاز گیرنده انتخاب و در هر مرتبه ۲ میلی‌لیتر از آن نمونه‌برداری شد. جنس غشاء استات سلولز و وزن نمونه مورد آزمایش ۰/۵ گرم بود[۲۰].

www.SID.ir

Archive of SID

نمونه‌گیری از فاز گیرنده در زمان‌های ۰/۵، ۱، ۲، ۳، ۴ و ۶ ساعت انجام گرفت و غلظت داروی موجود در نمونه‌ها با استفاده از منحنی استاندارد و منظور کردن ضریب رقت انجام گرفت. برای محاسبه مقدار واقعی داروی آزاد شده، یک فاکتور تصحیح مورد استفاده قرار گرفت. این فاکتور تصحیح بر اساس رابطه زیر محاسبه شده و با افزودن عدد حاصل به مقدار ظاهری آزاد شده، مقدار حقیقی به دست آمد [۲۱]:

$$C_n = C + \frac{C_{n-1}.V}{V_t}$$

Cn = غلظت حقیقی داروی آزادشده در نمونه n

C = غلظت ظاهری داروی آزادشده در نمونه n

Cn-1 = غلظت حقیقی داروی آزادشده در نمونه n-1

V = حجم نمونه‌برداری

Vt = حجم کل محیط انحلال

لازم به ذکر است در آزمایش‌های ارزیابی فرآورده‌ها هر آزمایش سه مرتبه تکرار و میانگین و انحراف معیار آن‌ها محاسبه گردید.

نتایج

۱) آزمایش یکنواختی فرآورده‌ها: نتایج به دست آمده برای هر شش فرآورده ساخته شده نشان داد که همه فرآورده‌ها از لحاظ میکروسکوپی یکنواخت و فاقد ذرات قابل‌لمس هستند. همچنین از لحاظ ماکروسکوپی کاملاً یکنواخت و بدون حباب هوا می‌باشند.

۲) آزمایش سرد و گرم شدن: فرآورده‌های ۱، ۲ و ۳ پس از تحمل ۶ دوره متوالی سرد و گرم شدن، از نظر کیفیت ظاهری ارزیابی شدند. در طول این دوره‌ها، این فرآورده‌ها پایداری خود را حفظ کرده و هیچ‌گونه تغییری در ظاهر آن‌ها ایجاد نشد. ولی فرآورده‌های ۴، ۵ و۶ از پایداری مناسب برخوردار نبوده، قادر به تحمل گرما نبودند.

۳) آزمایش ذوب و انجماد: فرآورده‌های ۱، ۲ و ۳ پس از تحمل دوره‌های متوالی انجماد و ذوب، کیفیت خود را به طور کامل حفظ کرده، هیچ‌گونه تغییر ظاهری و جدا شدن فازها در آن‌ها مشاهده نگردید. اما فرآورده‌های ۴، ۵ و ۶ از پایداری مناسب برخوردار نبودند.

٤) آزمایش تغییرات دما: بررسی فرآورده‌های ۱، ۲ و ۳ پس از دوره سه ماهه، نشان داد هیچ‌گونه تغییر ظاهری و قابل مشاهده‌ای مانند تغییر رنگ، بو، یکنواختی، کریمینگ و کوالسانس در این فرآورده‌ها مشاهده نشد و آن‌ها کیفیت خود را در دماهای مختلف به‌خوبی حفظ کردند، در حالی که فرآورده ۶ کیفیت خود را در دمای ۵۰°C–۴۵ از دست داده و پایداری خوبی از خود نشان نداد. همچنین فرآورده‌های ۴ و ۵ نیز دچار تغییرات جزئی شده بودند.

۵) نتایج آزمایش عدم ایجاد کریمینگ و کوالسانس: فرآورده‌های مورد آزمایش در طول سه ماه نگهداری در درجه حرارت اطاق، کیفیت خود را به طور کامل حفظ کرده و هیچ‌گونه تغییر ظاهری مانند کریمینگ و کوالسانس در آن‌ها مشاهده نگردید.

۶) آزمایش سانتریفوژ: فرآورده‌های ۱، ۲ و ۳ توسط دستگاه سانتریفوژ تحت تأثیر نیروی گریز از مرکز قرار گرفته و پس از طی زمان سانتریفوژ، پایداری خود را حفظ کرده و هیچ‌گونه شکستگی یا جدا شدن فازها در آن‌ها مشاهده نگردید. این فرآورده‌ها همچنین از لحاظ میکروسکوپی مورد ارزیابی قرار گرفته و در این حالت نیز جدا شدن فازها مشاهده نشد. فرآورده‌های ۴ و ۵ دچار تغییرات جزئی شده، اما فرآورده ۶ نتوانست آزمایش سانتریفوژ را تحمل کند.

با توجه به نتایج حاصل از آزمایش‌های فیزیکوشیمیایی انجام شده بر روی فرآورده‌های مختلف

www.SID.ir

Archive of SID

و پایداری مناسب فرآورده‌های ۱، ۲ و ۳ از این پس آزمایش‌های دیگر منحصراً بر روی سه فرآورده ۱، ۲ و ۳ انجام گردید و بقیه فرآورده‌ها از ادامه مطالعه حذف شدند.

۷) نتایج بررسی خصوصیات رئولوژیک: بررسی رفتار رئولوژیک فرآورده‌ها در دمای ۲۵°C انجام و رئوگرام آن‌ها ترسیم شد. همه فرآورده‌ها دارای جریان پسودوپلاستیک بودند.

۸) تعیین pH فرآورده‌ها: در این آزمایش pH فرآورده‌های مختلف در دمای ۲۵°C مورد بررسی قرار گرفت. نتایج در جدول ۲ ذکر شده است.

جدول ۲ نتایج حاصل از اندازه‌گیری pH فرآورده طی ۳ ماه

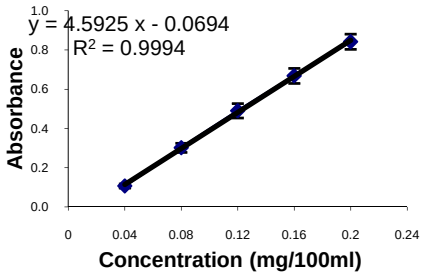
	فرآورده ۱	فرآورده ۲	فرآورده ۳
pH (Mean±SD)	۵/۳۵±۰/۰۷	۵/۲۰±۰/۰۶	۵/۱۶±۰/۲۱

۹) تعیین محتوای آب فرآورده‌ها: در این آزمایش میزان آب فرآورده‌ها تعیین شد که مقدار آب آن‌ها از مقدار آب وارد شده در فرمولاسیون‌ها بیش‌تر بود.

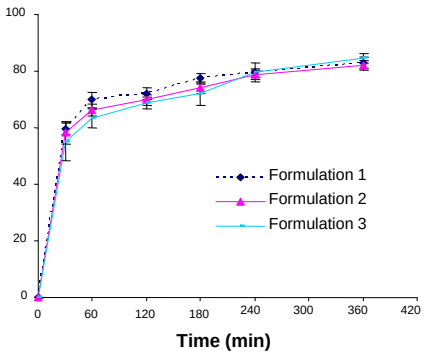
۱۰) نتایج حاصل از تعیین مقدار پودر عصاره و فرآورده‌های حاوی اسید گلیسیریتینیک

الف) نتایج رسم منحنی استاندارد دارو و بررسی صدق قانون بیر: محدوده غلظت مناسب برای رسم نمودار استاندارد بیر- لامبرت برای اسید گلیسیریتینیک از ۰/۲۰-۰/۰۴ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر اتانول است. جذب دارو در برابر غلظت، برای محلول‌های استاندارد اسید گلیسیریتینیک در این محدوده غلظت اندازه‌گیری شد و نتایج نشان‌دهنده صدق قانون بیر در محدوده مورد بررسی است (نمودار ۱).

ب) نتایج حاصل از تعیین مقدار پودر عصاره شیرین‌بیان: با استفاده از روش ذکر شده در قسمت



نمودار ۱ منحنی استاندارد اسید گلیسیریتینیک



نمودار ۲ درصد داروی آزاد شده ازغشاء سنتتیک برحسب زمان از فرآورده‌های ۱و۲و۳

روش‌ها، مقدار اسید گلیسیریتینیک موجود در عصاره ۱۵/۱ درصد به دست آمد.

ج) نتایج حاصل از اندازه‌گیری یکنواختی محتوا در فرآورده‌های مختلف در جدول۳ آمده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود میزان ماده مؤثره در اندازه‌گیری یکنواختی محتوی فرآورده‌ها بسیار به واقعیت نزدیک بوده و از خطای کمی برخوردار است که از دلایل آن می‌توان به اختصاصی بودن روش تعیین مقدار اشاره کرد.

۱۱) نتایج حاصل از میزان عبور دارو از غشاء سنتتیک: این آزمایش به منظور اندازه‌گیری میزان اسید گلیسیریتینیک آزاد شده از پایه صورت گرفت. از نسبت دادن مقدار داروی عبور کرده از غشاء به کل داروی موجود در فرآورده‌ها، درصد داروی آزاد شده محاسبه

www.SID.ir

Archive of SID

شد که با رسم آن در مقابل زمان منحنی‌های مربوطه به دست آمد (نمودار۲).

جدول ۳ نتایج مربوط به یکنواختی محتوای فرآورده‌های حاوی اسید گلیسیریتینیک (n=۳)

نوع پایه	میانگین میزان ماده مؤثره (mg)	انحراف از استاندارد (S.D)	درصد ضریب تغییرات(C.V%)
فرآورده ۱	۹۷/۹۷	± ۳/۰۸	۳/۱۴
فرآورده ۲	۹۵/۳۹	± ۱/۹۳	۲/۰۲
فرآورده ۳	۹۸/۳۱	± ۲/۱۴	۲/۱۷

نتایج آزمون ANOVA در مورد اندازه‌گیری مقدار عبور دارو از غشاء در فرآورده‌های مختلف، نشان داد که بین ثابت‌های آزادسازی تفاوت معناداری وجود ندارد (p>۰/۰۵).

بحث و نتیجه‌گیری

ماده مؤثره مهم و اصلی در عصاره شیرین‌بیان را اسید گلیسیریتینیک تشکیل می‌دهد. اسید گلیسیریتینیک با داشتن اثرات مشابه هیدروکورتیزون می‌تواند به عنوان یک ترکیب طبیعی مناسب و با عوارض جانبی کم‌تر در درمان پسوریازیس استفاده شود. از آن‌جا که این بیماری با افزایش پوسته‌ریزی و خشکی پوست همراه است و یک بیماری مزمن اریتماتوز پوسته‌دار با علت نامشخص و چهره‌های مختلف بالینی است [۱و۲]، لذا در درمان وجود نرم‌کننده‌ها ضروری بوده و به همین دلیل در فرمولاسیون جهت کاهش خارش، سوزش، قرمزی و پوسته‌ریزی از موادی نظیر وازلین، ستیل الکل، استئاریل الکل و پارافین مایع استفاده گردید [۳].

همان‌طور که از نتایج حاصل از تست‌های فیزیکوشیمیایی انجام شده بر روی فرآورده‌ها استنباط می‌شود، پایه‌های امولسیونی W/O مناسب‌ترین پایه برای فراورده‌های حاوی اسید گلیسیریتینیک می‌باشند. این پایه‌ها از پایداری بسیارخوبی برخوردار بوده، به نحوی که کلیه تست‌های فیزیکوشیمیایی انجام شده بر روی فرآورده‌ها به‌خوبی تحمل شده و سایر خصوصیات لازم از جمله pH و ویژگی‌های رئولوژیکی مناسبی را نیز دارند. بنابراین فرآورده‌های تهیه شده در پایه‌های W/O به عنوان فرآورده‌های انتخابی برای مطالعات بالینی پیشنهاد می‌گردند.

هر سه فرآورده انتخاب شده دارای خاصیت تیکسوتروپیک بالایی بوده و رفتار سیستم در هر سه فرآورده مشابه یکدیگر بود و هیچ‌کدام از فرآورده‌ها از این نظر بر دیگری ارجحیتی نداشتند. با توجه به نتایج حاصل از تعیین مقدار آب موجود در فرآورده‌ها، مشاهده می‌شود که مقدار آبی که در این آزمایش به دست آمده از مقدار آب اضافه‌شده به فرمولاسیون بیش‌تر است که یکی از دلایل اصلی آن، وجود آب در پودر عصاره شیرین‌بیان مورد استفاده است.

حامل‌های مورد استفاده در مطالعه آزادسازی داروها شامل بافر فسفات، آب، اتانول، پروپیلن گلیکول و اسید کلریدریک (۰/۱N) است[۱۶]. در مورد حلال مورد استفاده در ابتدا از بافر فسفات استفاده گردید که به دلیل این‌که دارو تقریباً غیرقطبی است لذا با سرعت بسیار کمی وارد فاز گیرنده می‌شود. در صورتی که از الکل ۷۰ درصد به عنوان فاز گیرنده استفاده شود، دارو با سرعت بالایی وارد این فاز شده، به گونه‌ای که حدود ۶۰ درصد داروی وارد شده در پایه در عرض ۳۰ دقیقه آزاد می‌شود.

مقایسه پروفایل‌های آزادسازی فرآورده‌های ۱، ۲ و ۳ نشان می‌دهد که پروفایل‌های آزادسازی دارو تفاوت معناداری با یکدیگر ندارند (p>۰/۰۵) و الگوی آزادسازی بسیار به هم نزدیک است که به علت نزدیک بودن مقادیر مواد در فرمولاسیون‌ها است.

با توجه به نتایج حاصل از مطالعات فرمولاسیون فرآورده موضعی حاوی اسید گلیسیریتینیک و مطالعات پایداری انجام شده بر روی آن‌ها و همچنین مطالعات آزادسازی دارو از فرآورده‌ها، همان‌طوری که ملاحظه گردید فرمولاسیون فرآورده پایداری که بتواند مقادیر

www.SID.ir

Archive of SID

مناسبی از دارو را در زمان‌های لازم آزاد کند امکان‌پذیر بوده و انجام این کار از نظر صنعتی نیز عملی است. از طرفی عصاره شیرین‌بیان در حال حاضر به صورت پودر جزو صادرات کشور است که می‌تواند به عنوان یک منبع طبیعی بالقوه و با ارزش افزوده در فراورده‌های دارویی استفاده گردد. همچنین با توجه به عوارض جانبی کم‌تر اسید گلیسیریتینیک در درمان پسوریازیس در دوره‌های طولانی مدت نسبت به داروهای رایج و امکان فرمولاسیون مناسب برای این منظور، فرمولاسیون کرم حاوی اسید گلیسریتینیک به عنوان یک داروی ارزان و کم عارضه پیشنهاد می‌گردد. در مطالعه بعدی لازم است مطالعه بالینی فرمولاسیون‌های منتخب انجام گیرد تا میزان اثربخشی و پذیرش آن توسط بیماران مورد ارزیابی قرار گیرد.

منابع

1. De, M. Psoriasis in: Harper, clinical dermatology. London: Churchill Livingstone, 1991: 10.

2. Weatheral, D. J., Ledingham, J. G., Warel, D. A.: ? Diseases of the skin? , Oxford Textbook of Medicine, Oxford Med. Publication, Oxford, 3rd. Vol. 3, 1996: 3745-3750.

۳. طوسی و همکاران، تظاهرات اصلی و درمان بیماری‌های پوست. تهران: انتشارات سماط، ۱۳۷۵، ص ۱۹۷.

۴. مقدادی، م. بیماری‌های پوست، اصفهان: معاونت پژوهشی دانشگاه علوم‌پزشکی و انتشارات جلوه، ۱۳۷۳، ص ۳۴۰-۴۰۹.

5. Baker. H; Psoriasis? Rook. A; Wilinson. D. S. Ebling. F. J. G. "Text Book of Dermatology". Black Well, London, 2: 1986: 1469-1531.

۶. هبیف،ت. تشخیص‌و درمان بیماری‌های‌پوست. ترجمه منصور میرزایی. تهران: انتشارات سماط، ۱۳۷۷، ص ۱۲۹-۱۵۱.

۷. دانش‌پژوه، م. محبوبی، ا. مبانی بیماری‌های پوست نشر طبیب، ۱۳۷۵، ص ۴۳ و ۴۸.

8. Anthony du river ? Dermatology in practice? 1st. ed. Gower Medical Publishing, London, 1990.

9. Reonigk, H.H., Maibach, H. I. ? Psoriasis? , Marcel Dekker Inc., 1991: 3-23, 171, 415, 473-481, 501-593, 659, 785-879.

۱۰. رونا، ام. بیماری‌های پوست آکسفورد ترجمه: منصوری، پ.، نوروزی، م.، وحدانی، ع. انتشارات جهاد دانشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۶۸، ص ۵۱ و ۷۰.

۱۱. زرگری، ع. «گیاهان دارویی» جلد اول. تهران: انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۶۷، ص ۶۵۵-۶۴۷.

12. Darnofall, M. and Eekard, S. Licorice (Glycyrrhiza glabra). http://www.geocities.com/chadrx/licorice.html.

13. Martindale the Extra Pharmacopoeia, 33 edition, the Pharmaceutical Press, London, 2002: 34.

14. Tyler, V.E.; Brady, R.B; Robbers, J.E.: Pharmacognosy, 9th edition Lea and Febiger, Philadelphia, 1988: 98-99.

۱۵. جهان‌آرا، ف. حائری‌زاده، ب. اطلاعات و کاربرد داروهای گیاهی رسمی ایران. تهران: شرکت داروگستر رازی، ۱۳۸۰، ص ۳۲ و ۳۳.

۱۶. آدرنگی، م. فیزیولوژی پوست و داروهای پوستی، انتشارات آینه کتاب، جلدهای اول و دوم، ۱۳۶۹، ص ۱۹-۱۷ و ۲۷-۲۴ و ۳۲۴ و ۳۴۵-۳۳۸ و ۳۶۶-۳۶۳ و ۳۷۴، ۹۳۰-۹۲۹.

17. Poucher, W. A.; Poucher? s perfumes cosmetics and soap. 9th ed. Chapman and Hall, London, 1993; Vol 3: 620-636, 451.

18. Martin, A. Physical pharmacy, 4th ed. Lea and febiger. Philadelphia. 1983; 400-404, 478, 522-540.

www.SID.ir

Archive of SID

19. **Habib A. A. M., EL-Sebakhy N. A., and kadry H. A. New and simple methylene blue colorimetric assay for glycyrrhizin in pharmaceuticals. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1979; 68 (10): 1221-1223.**

20. **Shah V., Maibachh., Topical drug Bioavailability, Bioequivalence, and penetration, plenum press. New York, 1993: 113.**

۲۱. کیهانفر، م. تهیه و ارزیابی سیستم پیوسته رهش پروپرانولول به روش امولسیون‌سازی و تشکیل میکروسفیرهای مومی. پایان‌نامه دکترای عمومی داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۱۳۷۷، ص ۱۵-۱۶ و ۵۰.

www.SID.ir