

بررسی اثرات سدیم لوریل سولفات (SLS) بر سرعت انحلال ديازپام از دیسپرسیونهای جامد تهیه شده با روش همسایش

دکتر جواد شکری¹، دکتر محمد برزگر جلالی²، دکتر علی نخودچی³، دکتر خسرو ادیب کیا⁴، مهدی محیطی اصلی⁵

تاریخ پذیرش 82/1/26

Title: The effect of sodium lauryl sulfate (SLS) on the dissolution rate of diazepam solid dispersions prepared by cogrinding technique

Authors: Shokri J.¹, Barzegar-Jalali M.², Nokhodchi A.³, Adibkia Kh.⁴, Mohiti-Asli M.⁵

Abstract: The effect of sodium lauryl sulfate (an anionic surfactant) on the dissolution rate of diazepam from solid dispersions (prepared by cogrinding technique), physical mixtures and pure drug powders was evaluated. The dissolution rate of diazepam from solid dispersion was measured over 10 hours and compared with physical mixtures and pure drug powder. Different Diazepam-SLS ratios (1:0.25, 1:0.5, 1:1, 1:2, 1:5, 1:10) was selected and the dissolution rate of diazepam from each of them was measured. All of the solid dispersions showed higher dissolution rates than the equal ratios of physical mixtures. Physical mixtures also showed higher dissolution rates than pure drug powder. Due to the irritation caused by high concentration of ionic surfactants such as SLS, the 1:1 Diazepam-SLS ratio can be considered as optimum ratio for increasing dissolution rate of diazepam.

Key words: Diazepam, Dissolution rate, Solid dispersions, Cogrinding.

1- Assistant Professor, Formulation lab., Drug applied Research center.

2- Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.

3-Associate Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.

4- PhD. Student, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.

5- Pharm.D.

1- استادیار فارماسیوتیکس، آزمایشگاه فرمولاسیون مرکز تحقیقات کاربردی دارویی.

2- استادیار، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

3- دانشیار، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

4- رزیدنت، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

5- دکتر داروساز.

چکیده

در این مطالعه افزایش سرعت انحلال دیازپام از دیسپرسیونهای جامد آن با سدیم لوریل سولفات (SLS) مورد بررسی قرار گرفت. برای تهیه دیسپرسیونها از روش همسایش (Cogrinding) دارو با SLS استفاده شد. نسبتهای بکار برده شده از دارو و SLS معادل 1:0/25، 1:0/5، 1:1، 1:2، 1:5 و 1:10 بوده و هر آزمایش سه مرتبه تکرار گردید. سرعت انحلال دارو در هر یک از نمونه های تهیه شده با روش همسایش بوسیله دستگاه تعیین سرعت انحلال اندازه گیری شده و با مخلوط فیزیکی همان نسبت مقایسه گردید. نتایج حاصله افزایش قابل توجهی در سرعت انحلال دارو از مخلوطهای فیزیکی نسبت به پودر خالص دارو را نشان داد که احتمالاً به علت توانایی SLS در افزایش دادن نفوذ محیط انحلال در توده پودر میباشد. این مسئله موجب تر شدن سریعتر ذرات توسط محیط انحلال و جلوگیری از بهم چسبیدن آنها شده و در نتیجه سطح تماس محیط انحلال با ذرات دارو افزایش پیدا کرده و سرعت انحلال بالا می رود. نتایج همچنین نشان دادند که سرعت انحلال دارو از دیسپرسیونهای تهیه شده بمیزان بسیار قابل توجهی بیشتر از سرعت انحلال دارو از مخلوط فیزیکی همان نسبت از دارو سورفکتانت می باشد. بررسی سرعت انحلال دارو از دیسپرسیونهای جامد با نسبتهای مختلف از دارو- سورفکتانت نشان داد که نسبت 1:1 و بالاتر از SLS بیشترین سرعت انحلال را ایجاد می نماید. مقایسه سرعت آزاد سازی دارو از دیسپرسیونهای جامد تهیه شده نشان داد که افزایش نسبت SLS از 1:0/25 تا نسبت 1:1 افزایش قابل ملاحظه ای در سرعت انحلال دیازپام ایجاد می نماید در حالیکه با بالاتر رفتن نسبت SLS این روند افزایشی کندتر می شود. با توجه به قابلیت بالقوه SLS و سایر سورفکتانت ها یونی در تحریک مخاطی با غلظتهای بالا نسبت مساوی از دارو - سورفکتانت را می توان به عنوان نسبت ایتیمم برای افزایش سرعت انحلال دارو در نظر گرفت.

کل واژه گان: دیازپام، سرعت انحلال، دیسپرسیون های جامد، همسایش.

مقدمه

می باشد. این داروها در مواردی از قبیل تشنج، اضطراب و بی خوابی مورد استفاده قرار می گیرند و بنابراین سرعت عمل درمانی برای آنها یک خصوصیت بسیار مفید و اساسی در نظر گرفته می شود. روش های مختلفی از قبیل افزودن مواد کمک حلال، کمپلکس کردن، کوچک کردن اندازه ذره ای و تهیه دیسپرسیون های جامد برای افزودن سرعت انحلال داروهای کم محلول تاکنون بکار برده شده است. از بین این روش ها تهیه دیسپرسیون های جامد از جایگاه ویژه ای برخوردار می باشد البته از این روش برای آهسته رهش کردن داروها نیز استفاده شده است (1، 2، 3، 4، 5) اما کاربرد اصلی آن

افزایش سرعت انحلال داروهای کم محلول از اشکال دارویی خوراکی سبب تسریع در شروع اثرات فارماکولوژیکی دارو و افزایش فراهمی زیستی آن خواهد شد. در مورد داروهای خوراکی کم محلول که مشکلی در جذب ندارند، سرعت انحلال دارو در مایعات گوارشی عامل تعیین کننده ورود دارو به جریان خون عمومی بدن و ایجاد غلظت درمانی مؤثر در آن بشمار می رود. بنزودیازپین ها از جمله پرمصرف ترین داروهای مورد استفاده در درمان بوده و محلولیت آبی بسیار پایینی دارند لذا افزودن سرعت انحلال آنها از اهمیت خاصی برخوردار

های آنیونی در غلظت های بالا می تواند منجر به تحریک غشاهای گوارشی شود اما مقدار مورد استفاده از آن ها در اشکال دارویی حاوی مواد مؤثره دارویی با دز بسیار کم مانند بنزودیازپین ها بسیار کم بوده و در حدی است که در فرمولاسیون های عادی مورد استفاده قرار می گیرد. روش های متعددی برای تهیه پراکندگی های جامد مورد استفاده قرار گرفته است که از بین آنها به روش همسایش² (24، 25، 26)، هم رسوبی³ (27، 28، 29) و تبخیر حلال مشترک⁴ (5، 30) می توان اشاره کرد. در این مطالعه از تکنیک همسایش دارو با سورفکتانت برای تهیه پراکندگی های جامد استفاده شد.

مواد و روش کار

مواد: پودر خالص دیازپام ساخت کمپانی Centaure هندوستان تهیه شده از کارخانه داروسازی سبحان، سدیم لوریل سولفات ساخت مرک آلمان. اتانول مطلق جهت تهیه استانداردها ساخت مرک آلمان. دستگاه ها: دستگاه آسیاب گلوله ای از نوع FRITSCH ساخت آلمان با دور قابل تنظیم، دستگاه اسپکتروفتومتر UV از نوع Shimadzu mini 1240 ساخت ژاپن، ترازوی دیجیتالی حساس با دقت 0/1 میلی گرم از نوع Shimadzu LIBROR AEU-210 ساخت ژاپن، دستگاه تعیین سرعت انحلال شش خانه ای از نوع KAVOSH ساخت شرکت نوآوران ایران. کاغذ صافی بدون پرز از نوع Whatman filter paper (Medium, Ashless).

در افزودن سرعت انحلال داروهای کم محلول می باشد. این دیسپرسیون ها اغلب با استفاده از دارو و یک یا چند ماده هیدروفیل از قبیل صمغ های طبیعی، پلیمرهای هیدروفیل مانند مشتقات سلولز (6)، پلی وینیل پیرولیدون (7، 8، 9) پلی اتیلن گلیکول ها (9، 10، 11، 12، 13)، پروتئین ها مانند آلبومین مرغ (14) یا مواد دیگر مانند لاکتوز (15، 16) و بتا سیکلودکسترین (7، 17، 18، 19) انجام گرفته است. در این مطالعه برای تهیه دیسپرسیون های جامد دیازپام از سدیم لوریل سولفات (SLS) استفاده شده است. سدیم لوریل سولفات کاربردهای بسیار متداولی در صنایع داروسازی و فرآورده های آرایشی و بهداشتی داشته و به عناوین مختلف از جمله عامل سوپانسیون کننده، امولسیون کننده، تر کننده، پاک کننده، افزایشنده محلولیت مواد کم محلول و افزایشنده جذب داروها مورد استفاده قرار می گیرد. این ماده همچنین در فرمولاسیون قرص ها و کپسول هایی که حاوی ماده دارویی لیپوفیل هستند یا در آنها از مقادیر قابل توجهی مواد جانبی لیپوفیل مانند منیزیم استئارات استفاده شده مورد استفاده قرار می گیرد (20). سدیم لوریل سولفات سبب نفوذ سریعتر آب و مایعات گوارشی به داخل شکل دارویی شده و از بهم چسبیدن و توده ای شدن ذرات پس از تماس با مایعات گوارشی جلوگیری می کند. این امر سبب تسریع در تر شدن ذرات دارویی مورد نظر شده و سرعت انحلال آن را بالا می برد.

این ماده هم چنین می تواند به عنوان افزایشنده محلولیت برای اکثر داروهای کم محلول عمل کرده و از این طریق سرعت انحلال آنها را بالا ببرد هم چنین دارای خاصیت افزایش دهندگی نفوذ¹ بوده و جذب اکثر داروها در غشاهای بیولوژیک را بهبود می دهد (21، 22، 23) البته این ماده مانند سایر سورفکتانت

Cogrinding -2

Coperpiration -3

Coevaporation -4

Penetration enhancers -1

فیزیکی همان نسبت در شرایط مشابه مقایسه می گردید. به دلیل اینکه دیازپام در طیف وسیعی از pH غیر یونیزه بوده و تغییرات pH تأثیر قابل ملاحظه ای بر سرعت انحلال آن ندارد لذا نیازی به استفاده از بافر به عنوان محیط انحلال احساس نشده و از آب مقطر برای این منظور استفاده گردید. زمان های نمونه گیری از محیط انحلال برابر با 15، 30، 45، 60، 120، 240، 360، 480 و 600 دقیقه بوده و پس از هر نمونه گیری معادل حجم نمونه گرفته شده (5 میلی لیتر) آب مقطر تازه به محیط انحلال اضافه می شد. نمونه ها توسط کاغذ صافی بدون پرز صاف شده و به وسیله دستگاه اسپکتروفتومتر UV در طول موج 231 نانومتر تعیین مقدار گردید. منحنی کالیبراسیون دارو با استفاده از غلظت های 0/625، 1/25، 1/5، 2/5، 5 و 10 میکروگرم در میلی لیتر رسم گردیده و غلظت های دارو با استفاده از معادله مربوطه برای نمونه های گرفته شده محاسبه گردید سپس تصحیحات لازم در غلظت های محاسبه شده با استفاده از نرم افزار کامپیوتری انجام شد تا خطای ناشی از نمونه گیری حذف گردد.

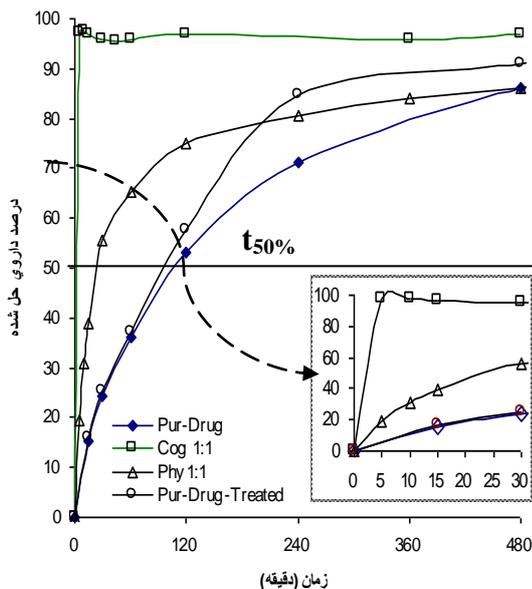
برای هر نسبت از دارو- سورفکتانت علاوه بر دیسپرسیون تهیه شده بروش همسایش یک مخلوط فیزیکی نیز تهیه گردیده و سرعت انحلال دارو از آن تعیین گردید تا با نمونه اصلی مقایسه گردد.

نتایج

نتایج حاصل از آزادسازی دارو از دیپرسیون های جامد، مخلوط های فیزیکی و پودر خالص دارو در نمودارهای 1 تا 3 نشان داده شده است. در نمودار 1 میزان سرعت انحلال پودر خالص دارو و نسبت های مختلف از مخلوط های فیزیکی دارو-سورفکتانت نشان داده شده است.

همسایش دیازپام و سورفکتانت ها با استفاده از دستگاه آسیاب گلوله ای (Ball mill) بر روی نسبت های مختلف از دارو و سورفکتانت انجام گرفت. سرعت گردش دستگاه، تعداد و اندازه گلوله های بکار رفته در دستگاه آسیاب گلوله ای، مدت زمان همسایش و مقدار کل مخلوط پودر بکار رفته در هر نمونه برای تمام نسبت های مورد آزمایش ثابت در نظر گرفته شده و هر آزمایش سه بار تکرار گردید تا نتایج آزمایشات از صحت کافی برخوردار باشند. عمل همسایش نمونه ها در سه مرحله یک ساعتی انجام شد و در بین هر مرحله نیم ساعت دستگاه خاموش می شد تا از ایجاد حرارت اضافی و گرم شدن دستگاه جلوگیری گردد هم چنین اندازه پودر دارو و سورفکتانت برای هر نسبت بکار برده شده طوری تعیین شد که مقدار کل پودر ریخته شده در مخزن دستگاه در هر بار آزمایش معادل 5 گرم باشد. نسبت های بکار برده شده از دارو و SLS معادل 1:0/25، 1:0/5، 1:1، 1:2، 1:5 و 1:10 انتخاب شده و نمونه های مربوط به هر کدام از نسبت ها پس از همسایش بلافاصله از مخزن دستگاه خارج می شدند تا از هر گونه واکنش احتمالی ماده دارویی با مخزن فلزی جلوگیری به عمل آید هم چنین پودر خالص دارو به تنهایی در آسیاب سائیده شده و تأثیر سایش پودر در سرعت انحلال دارو مورد بررسی قرار گرفت. برای هر نسبت نمونه هایی معادل 10 میلی گرم دارو برداشت شده و برای تعیین سرعت انحلال دارو در محیط انحلال دستگاه تعیین سرعت انحلال (دستگاه شماره دو USP) قرار داده شد. نمونه گیری از محیط انحلال در زمانهای مشخص انجام شده و غلظت دارو با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر UV تعیین گردید سپس با استفاده از غلظت های به دست آمده، پروفایل های انحلال دارو رسم گردیده و با مخلوط

جامد به همراه پودر خالص دست نخورده و پودر خالص ساییده شده نشان داده شده تا میزان تاثیر SLS در دیسپرسیون های جامد بر سرعت انحلال مشخص گردد.

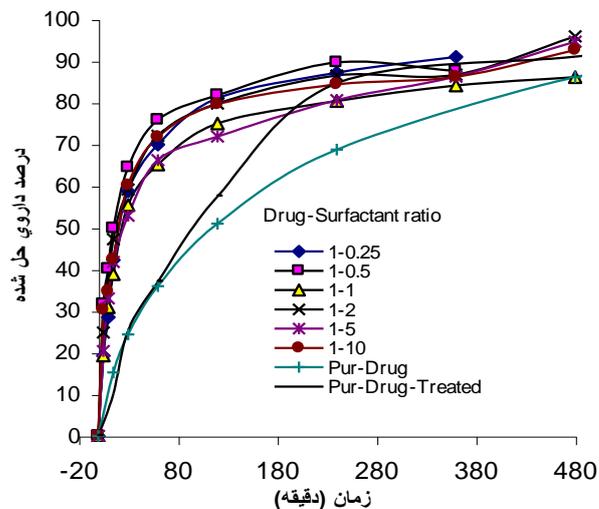


نمودار 3: مقایسه آزاد سازی دارو از نسبت های 1:1 دیسپرسیون های جامد و مخلوط فیزیکی با پودر خالص اولیه و ساییده شده دارو

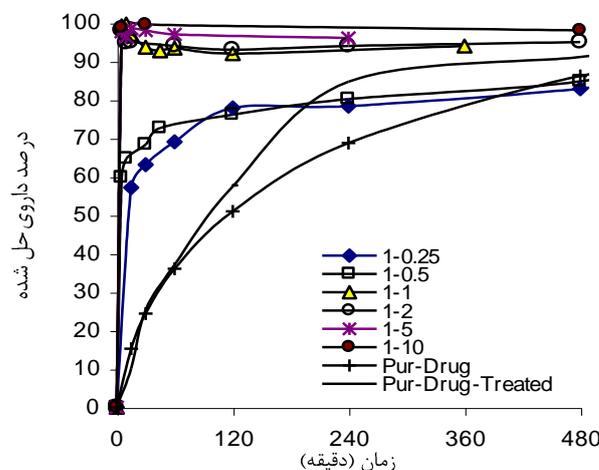
برای دو سنتز شدن تاثیر SLS در مخلوط های فیزیک و دیسپرسیون های جامد بر سرعت انحلال دارو نمودارهای سرعت انحلال دارو از نسبت های 1:1 مخلوط های فیزیک و دیسپرسیون های جامد در نمودار 3 نشان داده شده است در این نمودار برای روشن تر شدن اختلاف سرعت آزاد سازی نمونه های مختلف در زمان های اولیه (10 دقیقه اول) قسمت ابتدائی نمودار به صورت بزرگ شده نمایش داده شده است.

بحث

همان طور که در نمودار ملاحظه می گردد، سرعت انحلال دارو از تمامی مخلوط های فیزیکی بمیزان قابل



نمودار 1: سرعت انحلال دارو از مخلوط های فیزیکی با نسبت های مختلف در برابر پودر خالص دست نخورده و ساییده شده دارو



نمودار 2: سرعت انحلال دارو از دیسپرسیون های جامد با نسبت های مختلف در برابر پودر خالص دست نخورده و پودر خالص ساییده شده

در نمودارهای مربوط به سرعت انحلال دارو از مخلوط های فیزیکی دارو SLS- با نسبت های مختلف و نیز سرعت انحلال دارو از پودر خالص دست نخورده و پودر خالص ساییده شده آورده شده است. در نمودار 2 آزاد سازی دارو از دیسپرسیون های

می تواند سبب شکسته شدن کریستال های پودر دارو شده و قسمتی از پودر دارو را از فرم کریستالی به شکل بی شکل (آمورف) در آورد که سرعت انحلال بالاتری نسبت به فرم کریستالی آن دارد. افزایش سرعت انحلال ناشی از سایش پودر خالص دارو با افزایش مدت زمان انحلال افزایش می یابد بطوری که در زمان های آخر با مخلوط های فیزیکی دارو- سورفکتانت برابری می کند (شکل 1). این افزایش در زمان های اولیه (30 دقیقه اول) بسیار جزئی و نامحسوس بوده و تقریباً بر نمودار انحلال دارو از پودر خالص دست نخورده منطبق می گردد (نمودار 3).

در نمودار 2 سرعت انحلال دیازپام از دیسپرسیون های جامد تهیه شده با نسبت های مختلف دارو- سورفکتانت در برابر سرعت انحلال دارو از پودر خالص نشان داده شده است. همان طور که در این شکل دیده می شود سرعت انحلال دارو از دیسپرسیون های جامد بسیار بیشتر از پودر خالص دارو می باشد به طوری که در نسبت های 1:1 و بالاتر از دارو- سورفکتانت بیش از 90 درصد دارو در 5 دقیقه اول در محیط انحلال حل شده است در حالی که میزان داروی حل شده از پودر داروی خالص در 30 دقیقه اول کمتر از 20% و در 240 دقیقه کمتر از 60% می باشد. مقایسه سرعت انحلال دارو از دیسپرسیون های جامد نشان می دهد که افزوده شدن نسبت سورفکتانت در این دیسپرسیون ها برخلاف آنچه در مورد مخلوط های فیزیکی گفته شد سبب افزایش قابل توجه در سرعت آزاد سازی دارو می گردد. افزایش سرعت انحلال دارو از پراکندگی های جامد تا نسبت 1:1 از دارو- سورفکتانت بسیار چشمگیر است اما با بالا رفتن نسبت سورفکتانت از این مقدار، روند افزایش در سرعت انحلال کندتر می شود. در شکل 3 سرعت

توجهی بالاتر از سرعت انحلال پودر خالص دارو می باشد مثلاً در 30 دقیقه اول در حدود 50% از داروی موجود در مخلوط فیزیکی 1:1 حل می شود در حالیکه درصد حل شده دارو از پودر خالص در همین زمان کمتر از 30 درصد می باشد در حالی که بین نسبت های مختلف از مخلوط های فیزیکی تفاوت قابل ملاحظه ای در سرعت انحلال دارو مشاهده نشد. افزوده شدن سرعت انحلال دیازپام در مخلوط های فیزیکی احتمالاً بدلیل قدرت سدیم لوریل سولفات در افزودن سرعت تر شدن ذرات دارو توسط محیط انحلال می باشد. این ماده سبب کشیده شدن آب بداخل توده پودر دارو شده و از بهم چسبیدن ذرات هیدروفوب دارو ممانعت به عمل می آورد در نتیجه سطح تماس ذرات پودر با محیط انحلال افزایش پیدا کرده و سرعت انحلال دارو افزایش پیدا می کند. عدم تفاوت قابل ملاحظه در سرعت انحلال دارو از نسبت های مختلف مخلوط های فیزیکی می تواند نشان دهنده این واقعیت باشد که کمترین نسبت بکار برده شده از سورفکتانت (1:0/25) نیز توانایی تر کردن کامل ذرات دارو را دارد به همین دلیل افزایش نسبت سورفکتانت در مخلوط های فیزیکی تغییر قابل ملاحظه ای بر سرعت تر شدن و در نتیجه سرعت انحلال دیازپام ندارد. سایش پودر خالص دارو در شرایط مشابه با نمونه های حاوی سورفکتانت سبب افزایش سرعت انحلال دارو نسبت به پودر دست نخورده (untreated) دارو می گردد اما این افزایش به خصوص در زمان های ابتدایی (30 دقیقه اول) در مقایسه با افزایش سرعت انحلال ایجاد شده توسط مخلوط های فیزیکی یا دیسپرسیون های جامد قابل ملاحظه نمی باشد (شکل 3).

افزایش سرعت انحلال پودر دارو در نتیجه سایش احتمالاً بدلیل ریز شدن اندازه ذره ای ذرات پودر در نتیجه این فرآیند می باشد. سایش پودر هم چنین

طور نتیجه گیری کرد که افزایش دادن بیشتر نسبت SLS از این مقدار (1:1) سبب افزایش نسبتا کمی در سرعت انحلال دارو می گردد اما می تواند اثرات تحریکی آن را به میزان قابل توجهی افزایش دهد بنابراین نسبت 1:1 از دارو- سورفکتانت را می توان به عنوان نسبت اپتیمم برای افزایش دادن سرعت انحلال در نظر گرفت. با توجه به توانایی SLS در افزایش دادن نفوذپذیری غشاهای بیولوژیک (21،22) انتظار می رود که تهیه پراکندگی های جامد از این ماده با داروها نه تنها سبب افزایش سرعت انحلال شکل دارویی در دستگاه گوارش شود بلکه جذب دارو را از مناطق جذبی نیز افزایش دهد که البته اثبات این موضوع نیازمند مطالعات درون تنی (in-vivo) بر روی این پراکندگی ها می باشد.

تقدیر و تشکر

با تشکر از مسئولین مرکز تحقیقات کاربردی دارویی که با حمایت های خود ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند.

انحلال دارو از دیسپرسیون جامد با نسبت 1:1 و مخلوط فیزیکی با نسبت 1:1 در برابر سرعت انحلال دارو از پودر خالص نشان داده شده است. همان طور که در شکل دیده می شود، سرعت انحلال دارو از دیسپرسیون جامد به مراتب بالاتر از مخلوط فیزیکی با نسبت مشابه می باشد. سرعت انحلال بیشتر دارو از دیسپرسیون جامد نسبت به مخلوط فیزیکی خصوصا در زمان های اولیه (30 دقیقه اول) بسیار بارزتر می باشد که این ناحیه در شکل 3 به صورت بزرگ شده نشان داده شده است. مقایسه مدت زمان لازم برای حل شدن 50% دارو ($t_{50\%}$) اختلاف قابل ملاحظه ای در سرعت انحلال دارو از دیسپرسیون های جامد در مقایسه با مخلوط های فیزیکی یا پودر خالص دارو را نشان می دهد بطوری که $t_{50\%}$ برای پودر خالص در حدود 120 دقیق، برای مخلوط فیزیکی 1:1 در حدود 30 دقیقه و برای دیسپرسیون جامد 1:1 کمتر از 5 دقیقه می باشد (شکل 3). با در نظر گرفتن توان تحریک کنندگی بالقوه سورفکتانت های یونی از قبیل سدیم لوریل سولفات در غلظت های بالا، می توان این

References:

- 1- Aceves JM; Cruz R; Hernandez E., Int.J.Pharm, 2000; 195 (Feb 15); 45-53.
- 2- Hamza YE; Amin SY; El-Shafey AH., Pharm-Ind., 2000, 62(7); 551-555.
- 3- Solonari L; Ghizdavu L; Moraru A; Leucuta SE, Farmacia Bucharest; 1998; 46(Jul-Aug); 69-76.
- 4- Azeki T; Yuasa H; Kanaya Y, J Controlled-Release; 1999; 58(Mar 8); 87-95.
- 5- Nagarsenker Ms; Covindarajan R., Pharm-Pharmacol-Comm, 1998; 4(Jul); 331-334.
- 6- Suzuki H; Sunda H; Chem-Pharm-Bull, 1998; 46(Jun); 1015-1020.
- 7- Londhe V; Nagarsenker M, Indian-J-Pharm-Sci., 1999; 61(4); 237-240.
- 8- Tantishaiyakul V; Kaewnopparat N; Ingkatawornwong S., Int-J-Pharm., 1999; 181 (Apr. 30); 143-151.

- 9- Van-Den-Mooter G; Augustijns P; Bleton N; Kinget R., *Int-J- Pharm.*, 1998; 164 (Apr. 13); 67-80.
- 10- Lioyd GR; Craig DQ; Smith A., *Eur-J- Pharm- and – Biopharm.*, 1999; 48(1); 59-65.
- 11- Wulff M; Alden M., *Eur-J-Pharm-Sci.*, 1999; 8(4); 269-281.
- 12- Trapane G; Franco M; Latrofa A; Pantaleo Mr; Liso G; et al., *Int-J-Pharm.*, 1999; 184 (Jul 5); 121-130.
- 13- Owusu Ababio G; Ebube ONK; Reams R; Habib M., *Pharm- Dev-Technol.*, 1998; 3(3); 405-412.
- 14- Ruckmani K; Senthamarai R; Jayakar B; Ramya N; Rashitha Banu-S., *Indian-Drugs.*, 1999 36 (Jan); 66-67.
- 15- Hirasawa N; Okamoto H; Danjo K., *Chem-Pharm-Bull.*, 1999; 47(Mar); 417-420.
- 16- Hirasawa N; Danjo K; Haruna M; Otsuka A., *Chem-Pharm-Bull.*, 1998; 46(Jun); 1027-1030.
- 17- Huang L; Li J; Zhang JG; Wang H., *J-Chin-Pharm.*, 1999; 10(4); 153-154.
- 18- Londhe Vy; Nagarsenkar MS., *Indian-Drugs*; 1999; 36(Jan); 15-20.
- 19- Nagarsenker Ms; Bhave VM., *Pharm-Pharmacol-Comm.*, 1998; 4(Jul); 335-338.
- 20- *Pharmaceutical dosage. Forms and drug delivery Systems.* Howard CANSEL., Loyd V. allen., IR., Nicholas G. Popavich., 7ed, 1999, P: 185-187.
- 21- Shokri J., Nokhodchi A., Doshbolaghi A., Hassan-Zadeh D., Ghafourian T. and Barzegar-Jalali M., The effect of surfactants on the skin penetration of diazepam., *Int. J. Pharm.*, 2001, 228, 99-107
- 22- Nokhodchi A., Shokri J., Doshbolaghi A., Hassan-Zadeh D., Ghafourian T. and Barzegar-Jalali M., The enhancement effect of surfactants on the skin penetration of lorazepam, *Int. J. Pharm.*, 2003,
- 23 – دکتر جواد شکری، دکتر علی نخودچی، دکتر محمد برزگر جلالی، دکتر عزیز داشبلاغی: اثرات سورفکتانتهای مختلف روی ساختمان پوست، مجله علوم دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، شماره 1 (بهار و تابستان)، 1381، صفحه 60-53
- 24- Sugimoto M; Okagaki T; Narisawa S; Koida Y; Nakajima K., *Int-J-Pharm*; 1998; 160 (Jan 12) ; 11-19.
- 25- Arias MJ; Moyano JR; Gines JM., *Int-J-Pharm.*, 1997; 153 (Jul 30); 181-189.
- 26- Ghosh LK; Thakur RS; Sharma PK; Ghosh NC; Gupta BK., *Boll-Chim-Farm.*, 1998; 137 (Jan); 26-29.
- 27- Ahao GL; Shan XB., *Chin-Pharm-J-Zhongguo-Yaoxue-Zazhi*; 1999; 34 (Apr); 247-250.
- 28- Arias MJ; Moyano JR; Munoz P; Gines JM; Giordano F; et al., *Drug-Dev-IND-Pharm.*, 2000; 26(3); 253-259.
- 29- Ozdemir N; Ordu S., *Drug-Dev-Ind-Pharm.*, 1998; 24(1); 19-25.
- 30- Samy EM; Abdel-Zaher o; Abdel-Maksoud SA., *Bull-Pharm-Sci-Assiut-Univ.*, 1996; 19 (3); 1-14.