فرمولاسيون امول ژل ديكلوفناك دي اتيل آمين و بررسي تأثير افزايش دهنده هاي جذب بر جذب پوستي دارو

شيرزاد آزرمي[۱]، جواد شكري[۱]، سميه حلاج نژادي[۱]، قباد محمدي[۱]

تاريخ دريافت: ۸۴/۲/۲۵ تاريخ پذيرش:۸۴/۴/۸

دانشكده داروسازي،دانشگاه علوم پزشكي تبريز

Formulation of Diclofenac Diethylamine Emolgel Evaluation of Various Peneration Enhancers on Percupaneous Absorption of the Drug from Emulgels

[1]School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences

Azarmi Sh.[1], Shokri J., Hallaj Nezhadi S.[2], Mohammadi Gh.

Received: 2005/5/14 Accepted: 2005/6/29

Abstract: The purpose of the present study was to prepare diclofenac diethyl amine emulgel with better skin penetration compared to the marketed product in Iran. To achieve such a product, several formulations containing different kinds and amounts of gelling agents, have been prepared. By changing the type and amount of gelling agent, type and ratio of organic phase composition, and solvent amount the best formulation with better stability has been selected. The skin penetration study was carried out using skin penetration study apparatus equipped with Franz cells. The concentration of drug in the receptor phase of Franz cells was determined using UV spectrophotometer and HPLC. To evaluate the effect of type and concentration of skin penetration enhancer agents on the penetration of drug through rat skin, Transcutol, Myrj 52 and Cineol was used with different concentrations. After calculating flux and EF values and comparing the graph of cumulative amount of drug penetrated through the skin, the formulation which had 0.25% Myrj 52 as skin penetration enhancer was selected as the best formulation with higher skin penetration.

***Keywords**: Diclofenac, Emulgel, Skin penetration, Penetration enhancer, Cineol, Transcutol, Myrj*

چكيده: هدف از انجام اين پايانnامه تهيه امول ژل ديكلوفناك دي اتيل آمين با جذب پوستي بهتر در مقايسه با فراوردة تجاري موجود در بازار دارويي ايران بود. به اين منظور فرمولاسيونهاي مختلف كه داراي انواع مواد ژل كننده بود تهيه و با تغيير مقادير و نوع ماده ژل كننده، نوع و نسبت فاز آلي و حلال دارو بهترين فرمولاسيون كه داراي بيشترين پايداري بود انتخاب شد. جذب پوستي فراورده‌ها با استفاده از سل فرانز و با بكار گرفتن دستگاه اندازه‌گيري جذب پوستي اندازه‌گيري شد. غلظت داروي موجود در قسمت گيرنده سل فرانز در زمانهاي مختلف با استفاده از دستگاه اسپكتروفتومتر UV و HPLC تعيين شد. براي بررسي تاثير نوع و غلظت عوامل افزايش دهندة جذب پوستي از سه ماده ترانسكيوتول، ميرج ۵۲ و سينئول با غلظتهاي مختلف استفاده شد. بعد از محاسبه مقدار Flux و فاكتور EF و با مقايسه نمودارهاي مقدار تجمعي داروي عبور كرده از واحد سطح در مقابل زمان، فرمولاسيون داراي ميرج ۵۲ با غلظت ۰/۲۵% به عنوان افزايش دهنده جذب، به عنوان فرمولاسيون برتر كه داراي بيشترين جذب پوستي بود انتخاب شد.

گل واژگان: ديكلوفناك، امول ژل، جذب پوستي، افزايش دهنده جذب، سينئول، ترانسكيوتول و ميرج

*Corresponding Author: Dr. Shirzad Azarmi,
Tel: 3392607; Fax: 3344798;
E-mail: shirzada@yahoo.com

* نويسنده مسئول: دكتر شيرزاد آزرمي، استاديار فارماسيوتيكس ،دانشكده داروسازي،دانشگاه علوم پزشكي تبريز، تلفن: ۳۳۹۲۶۰۷؛ نمابر: ۳۳٤٤۷۹۸

مقدمه

ديكلوفناك از دسته داروهاي ضد التهاب غير استروئيدي مي باشد كه در درمان و تسكين بيماريهاي آرتريت روماتوئيد بكار مي رود. از آنجائيكه اين داروها در صورت مصرف خوراكي داراي عوارض گوارشي مي باشند بنابراين راههاي ديگر تجويز اين داروها ترجيح داده مي شود (١). تجويز موضعي داروهاي ضد التهاب غير استروئيدي در دهه هاي اخير مورد توجه خاص محققين بوده است (٢). در سالهاي اخير گزارشهاي چندي در مورد فرمولاسيونهاي ضد التهاب غير استروئيدي بر پايه ليپيد همچون پماد ژل ايندومتاسين (٣) و ارگانوژل پلورونيك لسيتين (۴ و ۵) وجود داشته است. در بازار دارويي ايران شكل دارويي ژل هيدروالكلي موجود مي باشد اما از آنجائيكه جذب پوستي قابل توجه و اثر درماني مطلوبي از اين اشكال دارويي وجود ندارد لذا در كشورهاي پيشرفته اين داروها به صورت امول ژل تهيه مي شوند كه جذب پوستي و اثرات درماني مطلوبي دارند. امول ژل بصورت امولسيون روغن در آب بوده و فاز خارجي آن را ژل تشكيل مي دهد. نتايج مطالعات محققين نشان مي دهد كه جذب پوستي دارو از فرم امول ژل بيشتر از ژل هيدروالكلي مي باشد (۶). در اين طرح شكل دارويي امول ژل ديكلوفناك با استفاده از انواع ژل كننده ها و فازهاي روغني و امولسيون كننده تهيه و پس از انتخاب بهترين فرمولاسيون، اين فرمولاسيون از نظر خصوصيات شكل ظاهري، پايداري بررسي شد. همچنين ميزان جذب پوستي دارو از فرمولاسيون منتخب با استفاده از پوست رت و سل فرانز مورد بررسي قرار گرفت. در نهايت با استفاده از انواع افزايش دهنده هاي جذب سعي شد تا ميزان جذب پوستي دارو افزايش داده شود. فرمولاسيون نهايي با نمونه ژل موجود در بازار دارويي ايران (محصول شركت داروسازي حكيم) مقايسه گرديد.

مواد بكار رفته

پوردرديكلوفناك دي اتيل آمين (Unique Chemicals، هند) تهيه شده از شركت داروسازي حكيم (تهران-ايران)، پلورونيك F127 (Sigma-Aldrich- آمريكا)، كاربوپول ٩٤٠ (BF Goodrich – آمريكا)، هيدروكسي پروپيل متيل سلولز K_4M (HPMC) (Colorcon – انگلستان)، لسيتين سويا، ايزوپروپيل ميريستات، پروپيلن گليكول، پتاسيم فسفات مونوبازيك، سديم هيدروكسيد، متيل پارابن، گريس سيليكون، روغن سيليكون مايع و سينئول (Merck – آلمان)، ترانس كيوتول (Gattefosse – فرانسه) ميرج ۵۲ (Croda – سوئيس) تري اتانول آمين (Merck – آلمان) استونيتريل (Merck – آلمان) اسيد فسفريك (Merck – آلمان) ژل ديكلوفناك دی اتيل آمين (شركت داروسازي حكيم- تهران- ايران) نرمال سالين (سرم سازي شهيد قاضي طباطبايي- تبريز- ايران).

دستگاههاي مورد استفاده

- اسپكتروفوتومتر UV (Shimadzu UV 160 – ژاپن)، HPLC (Shimadzu LC-10AD vp– ژاپن) مجهز به دتكتور UV با طول موج متغير، دستگاه جذب پوستي (Erweka HDT_6- آلمان) مجهز به شش سل ديفوزيون فرانز (Franz)، اولتراسوند (Starsonic 35 – ايتاليا) براي خارج كردن هوا از فاز گيرنده و فاز متحرك، پمپ خلاء براي صاف كردن فاز متحرك HPLC (Clifton– انگليس)، ترازوي الكتريكي (Sartorius – آلمان)، بهم زن مغناطيسي (Velp – ايتاليا)، دستگاه هم زن پره‌اي (IKA-Werk – آلمان) بن ماري (Memmert-type 350u – آلمان)،- موتراش برقي (Moser – آلمان) براي تراشيدن موي حيوانات مورد آزمايش، pH متر (Corning – انگليس)، - كاغذ صافي (S&S – آلمان).

نحوه تهيه امول ژل ديكلوفناك دي اتيل آمين

امول ژلها امولسيونهايي هستند كه فاز آبي آن را يك ژل تشكيل مي دهد. بنابراين انتخاب ماده ژل كننده مناسب، ماده امولسيون كننده و فاز آلي براي تهيه امولسيوني پايدار از اهميت خاصي برخوردار است. به عنوان ماده ژل كننده از

سه ماده HPMC، كاربوپول و پلورونيك F127 استفاده شد. نحوه تهيه ژل از هر كدام از مواد مذكور در زير توضيح داده شده است. به عنوان فاز آلي از مخلوط ايزوپروپيل ميريستات و لسيتين استفاده شد كه لسيتين به نوبه خود اثر امولسيون كنندگي نيز دارد.

نحوة تهيه ژل از پلورونيك F127

براي تهيه ژل پلورونيك F127 از آب محافظت شده استفاده شد. براي اين منظور ابتدا آب تا ۵۰-۶۰°C حرارت داده شد و ۰/۱% w/w متيل پارابن در آن حل شد. پس از سرد شدن آب به ازاي هر ۸۰ ميلي ليتر آب محافظت شده، ۲۰ گرم از پلورونيك F127 به آرامي و يكنواخت بر روي آب پخش شد و در يخچال قرار داده شد تا ژل ۲۰% w/w تشكيل گردد.

نحوه تهيه ژل از هيدروكسي پروپيل متيل سلولز (HPMC K4M)

براي تهيه ژلهاي ۱%، ۲% و ۳% هيدروكسي پروپيل متيل سلولز ابتدا با استفاده از دستگاه بهمزن مغناطيسي و در دماي حدود ۶۰°C، پليمر هيدروكسي پروپيل متيل سلولز به آرامي در آب محافظت شده حل شده و در دماي آزمايشگاه قرار داده شد. حدود ۲۴ ساعت بعد ژل آماده شد.

نحوة تهيه ژل از كاربوپول

براي تهيه ژل ۱% كاربوپول، پليمر مذكور روي آب محافظت شده پاشيده شد و در يخچال قرار داده شد. پس از ۲۴ ساعت، ديسپرسيون كاربوپول زير همزن توربيني قرار داده شد و حين هم زدن براي خنثي كردن ديسپرسيون، قطره قطره تري اتانول آمين به آن اضافه شد. در pH حدود ۶-۵/۵ ژل تشكيل گرديد.

نحوه تهيه مخلوط فاز آلي

فاز آلي از دو جزء ايزوپروپيل ميريستات و لسيتين با نسبت ۱:۴ تشكيل شده است. اين دو ماده قابل اختلاط در هم هستند. براي اختلاط و تهيه فاز روغني از هاون استفاده شد.

نحوة تهيه فرمولاسيون و تغييرات ايجاد شده در آن

براي تهيه فرمولاسيون به ترتيب زير عمل شد: ابتدا پودر ديكلوفناك دي اتيل آمين توزين و در يك هاون با پروپيلن گليكول حل شد. سپس فاز آلي به فرمولاسيون اضافه گرديد و در نهايت وزن فرمولاسيون با استفاده از عامل ژل كننده به صد در صد رسيد. در فرمولاسيونهاي مختلف مقادير پروپيلن گليكول، عامل ژل كننده و فاز آلي تغيير داده شد تا فرمولاسيون مناسب تهيه شود. در جداول ۱ تا ۳ اجزاي مورد استفاده در فرمولاسيون هاي مختلف نشان داده شده است.

جدول ۱- درصد (w/w) اجزاي فرمولاسيونهاي تهيه شده با استفاده از HPMC به عنوان عامل ژل كننده

Code	Diclofenac Diethyl amine	Organic Phase	PG	HPMC K4M (۲%)	HPMC K4M (۳%)	HPMC K15M (۱%)
F1	۱	۲۲	۵	۷۲	-	-
F2	۱	۲۲	۳	۷۴	-	-
F3	۱	۲۲	۱۵	۶۲	-	-
F4	۱	۲۰	۱۰	۶۹	-	-
F5	۱	۱۸	۱۰	۷۱	-	-
F6	۱	۲۲	۱۰	۶۷	-	-
F7	۱	۲۲	۵	-	۷۲	-
F8	۱	۲۲	۳	-	۷۴	-
F9	۱	۲۲	۱۵	-	۶۲	-
F10	۱	۲۰	۱۰	-	۶۹	-
F11	۱	۱۸	۱۰	-	۷۱	-
F12	۱	۲۲	۱۰	-	۶۷	-
F13	۱	۲۲	۵	-	-	۷۲
F14	۱	۲۲	۳	-	-	۷۴
F15	۱	۲۲	۱۵	-	-	۶۲
F16	۱	۲۰	۱۰	-	-	۶۹
F17	۱	۱۸	۱۰	-	-	۷۱
F18	۱	۲۲	۱۰	-	-	۶۷

جدول ۲- درصد (w/w) اجزاي فرمولاسيونهاي تهيه شده با استفاده از پلورونيك F127 و كاربوپول به عنوان عامل ژل كننده

Silicone	Pluronic F127	Carbopol 934	PG	Organic Phase	Diclofenac Diethyl amine	Formulation
-	-	۷۲	۵	۲۲	۱	F19
-	-	۷٤	۳	۲۲	۱	F20
-	-	٦۲	۱۵	۲۲	۱	F21
-	-	٦۹	۱۰	۲۰	۱	F22
-	-	۷۱	۱۰	۱۸	۱	F23
-	-	٦۷	۱۰	۲۲	۱	F24
-	۷۲	-	۵	۲۲	۱	F25
-	۷٤	-	۳	۲۲	۱	F26
-	٦۲	-	۱۵	۲۲	۱	F27
-	٦۹	-	۱۰	۲۰	۱	F28
-	۷۱	-	۱۰	۱۸	۱	F29
-	٦۷	-	۱۰	۲۲	۱	F30
۱	٦٦	-	۱۰	۲۲	۱	F31
۱	۷۱	-	۵	۲۲	۱	F32
۱	٦۸	-	۱۰	۲۰	۱	F33

جدول ۳- درصد (w/w) اجزاي فرمولاسيونهاي تهيه شده با استفاده از افزايش دهنده هاي جذب پوستي

Cineol	Myrj 52	Transcutol	Silicone	Pluronic F127	PG	Organic phase	Diclofenac Diethylamine	Code
-	-	۰/۲۵	۱	٦۵/۷۵	۱۰	۲۲	۱	F34
-	-	۰/۵	۱	٦۵/۵	۱۰	۲۲	۱	F35
-	-	۱	۱	٦۵	۱۰	۲۲	۱	F36
-	-	۲	۱	٦٤	۱۰	۲۲	۱	F37
-	۰/۲۵	-	۱	٦۵/۷۵	۱۰	۲۲	۱	F38
-	۰/۵	-	۱	٦۵/۵	۱۰	۲۲	۱	F39
-	۱	-	۱	٦۵	۱۰	۲۲	۱	F40
-	۲	-	۱	٦٤	۱۰	۲۲	۱	F41
۰/۲۵	-	-	۱	٦۵/۷۵	۱۰	۲۲	۱	F42
۰/۵	-	-	۱	٦۵/۵	۱۰	۲۲	۱	F43
۱	-	-	۱	٦۵	۱۰	۲۲	۱	۱F44
۲	-	-	۱	٦٤	۱۰	۲۲	۱	F45

فرمولاسيونهايي كه با استفاده از هيدروكسي پروپيل متيل سلولز ۱% فرموله شده بودند (F1-F18) تركيبات كم ويسكوزي بودند و قوام مناسبي نداشتند. لذا از هيدروكسي پروپيل متيل سلولز ۲% استفاده شد كه ويسكوزيته مناسبتري داشت. هيدروكسي پروپيل متيل سلولز ۳% بخاطر ويسكوزيتة زياد با بقية اجزاي فرمولاسيون بخوبي مخلوط نشده و فرمولاسيونها به هيچ وجه يكنواخت نبودند و ظاهر مناسب و پايداري خوبي نداشتند.

فرمولاسيون هاي تهيه شده با كاربوپول (F19-F24) نيز هيچكدام ظاهر مناسب و پايداري خوبي نداشتند، لذا همة اين فرمولاسيونها كنار گذاشته شدند. فرمولاسيونهاي تهيه شده با استفاده از پلورونيك داراي قوام و ظاهر مناسبي بودند. فرمولاسيون هاي F1-F6 از جدول ۱، كه حاوي HPMC ۲% بودند و F25-F30 از جدول ۳ به عنوان فرمولاسيونهاي خوب انتخاب شدند و براي بررسي پايداري به مدت ۲ ماه در دماي آزمايشگاه و دماي ٤۰°C نگهداري شدند. فرمولاسيونهاي حاوي هيدروكسي پروپيل متيل سلولز ۲% همگي دو فازه و خراب شدند. لذا فرمولاسيونهايي كه عامل ژل كننده آن ها پلورونيك F127 بود به عنوان فرمولاسيون پايدار انتخاب شدند (F25-F30). در مرحله بعدي كار به فرمولاسيون هاي پايدار فوق روغن سيليكون افزوده شد تا پخش فرآورده روي پوست بهبود يابد (جدول ۳). روغن سيليكون به پخش فرآورده روي پوست كمك بسيار می كند (۷). از بين فرمولاسيونهاي مذكور، فرمولاسيونهاي F25, F28, F31, F32, F33 ظاهر مناسبي داشتند و در طول مدت مطالعه پايدار بودند بنابراين از اين فرمولاسيونها آزمايش جذب پوستي به عمل آمد. از بين اين فرمولاسيونها، فرمولاسيون

F31 بعد از انجام آزمايش جذب پوستي و با استفاده از اسپکتروفتومتر UV بيشترين جذب پوستي را نشان داد و به عنوان بهترين فرمولاسيون در نظر گرفته شد.

مرحله بعدي کار افزودن افزاينده‌هاي جذب به فرمولاسيون منتخب (F31) بود. به اين منظور از ميرج ۵۲ (Myrj)، سينئول (Cineol) و ترانس کيوتول (Transcutol) استفاده شد. فرمولاسيون تهيه شده با اين افزاينده‌هاي جذب و غلظت‌هاي استفاده شده در جدول ۳ آمده است. از بين فرمولاسيون هاي مندرج در جدول ۳ فرمولاسيون های F41, F37و F45 (فرمولاسيونهايي که ميزان افزاينده جذب ۲% بود) ناپايدار بود. بقيه فرمولاسيونها پايدار و مناسب بودند لذا اين فرمولاسيونها از نظر جذب پوستي مورد بـررسي قرار گرفتند.

آزمايش جذب پوستي

مطالعات جذب پوستي با استفاده از پوست ناحيه شکمي رت هاي آزمايشگاهي نر با وزن ۱۵۰-۱۸۰ گرم صورت گرفت. بعد از کشتن حيوان با استفاده از بخارات کلروفرم، موهاي ناحيه شکمي با استفاده از دستگاه مو تراش برقي کوتاه و پوست اين ناحيه توسط تيغ جراحي، پنس و قيچي جدا شد. در هنگام جداسازي پوست، چربي‌هاي زير پوست حيوان بدقت توسط تيغ جراحي جدا گرديد. پوستهاي جدا شده روي دهانه سلهاي ديفوزيون که قبلاً توسط روغن سيليکون جامد چرب شده بود طوري قرار داده شدند که قسمت احشايي به طرف محفظه فاز گيرنده باشد. قسمت پائين سل (فاز گيرنده) با نرمال سالين پر شد. پوستهاي جدا شده سپس به مدت يك ساعت در تماس با نرمال سالين در يخچال قرار گرفتند تا علاوه بر هيدراته شدن، آنزيمها و مواد اضافي نشت کرده از پوست درحين جداسازي کاملا شسته شده و از پوست جدا شوند. پس از يك ساعت نرمال سالين تخليه شده، در فاز گيرنده محلول بافر فسفات (pH=۷/٤) به ميزان حجم سلها ريخته شد. اين محلول قبلاً توسط دستگاه التراسوند به مدت ۲۰ دقيقه گاززدايي شده بود. براي مطالعه جذب پوستي سيستمي شامل سلهاي ديفوزيون فرانز با سطح مقطع ۵/۳ cm^2 و حجم ۲۸ cm^3 استفاده گرديد. به عنوان فاز گيرنده ۲۸ cm^3 بافر فسفات (pH=7.4) و در فاز دهنده ۱/۵ گرم از فرآورده قرار داده شد. دماي فاز گيرنده در ۳۷±۰/۵ °C تنظيم شد. براي جلوگيري از نشت مايع از فاز دهنده به بيرون از گريس سيليکون استفاده شد. در تمام مدت آزمايش فاز گيرنده توسط همزن مغناطيسي با سرعت ثابت ۷۵۰rpm بهم زده شد. نمونه هاي مورد نظر به حجم سه سي سي در زمانهاي تعيين شده (۱۵، ۳۰، ٦۰، ۱۸۰و ۲٤۰ دقيقه) از فاز گيرنده برداشته شده و بجاي آن محلول تازه بافر فسفات (pH=۷/٤) اضافه گرديد. نمونه هاي گرفته شده بدون رقيق شدن توسط دستگاه اسپکتروفتومتر UV و در طول موج ۳۷۵ نانومتر تعيين مقدار شدند. نمونه هاي سه فرمولاسيون منتخب جهت اطمينان بار ديگر توسط دستگاه HPLC تعيين مقدار شدند. برای محاسبه مقدار داروی آزاد شده به ازاي زمان، از نمودار کاليبراسيون استفاده شد و با توجه به رقيق شدن فاز گيرنده پس ازهر بار نمونه برداری، غلظت واقعی نمونه ها محاسبه شد.

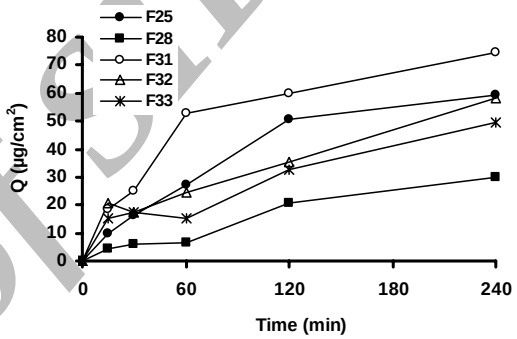
روش HPLC

تعيين مقدار ديکلوفناک دی اتيل آمين در مـورد نـمـونه هاي منتخب با استفاده از HPLC نيز انجام گرفت که مشخصات سيستم بکار برده شده به صورت زير مي‌باشد (۸): HPLC از نوع Shimadzu مجهز به دتکتور ماوراء بنفش، ستون از نوع C_{18}(ODS) به طول ۱۵ cm و اندازة ذرات ۵ µm و قطر ۵ mm، فاز متحرك متشكل از آب واستونيتريل (۵۰ :۵۰). pH فاز متحرك تهيه شده با استفاده از اسيد فسفريک در ٤ تنظيم شد. سرعت جريان فاز متحرك ۲ ميلي‌ليتر در دقيقه، طول موج دتکتور ۲۷۵ نانومتر و حجم لوپ ۲۰۰ ميکرو ليتر بود. براي تعيين مقدار دارو در نـمـونـه هاي برداشتي، از نمودار کاليبراسيون سطح زير منحني پيکها در مقابل غلظت استفاده شد.

بحث و بررسي

اين مطالعه در دو بخش انجام گرفت. بخش اول انتخاب يك پايـه مـنـاسـب و بـخش دوم بـررسي اثـرات

افزايش دهـنده‌هاي جذب و درصدهاي مخـتـلـف از ايـن افـزايـش دهنده‌ها بر ميزان و الگوي جذبي دارو از خلال پوست. براي بخش اول مطالعه فرمولاسيونهاي مختلفي با استفاده از اجزاء مختلف تهيه شد كه فهرست و فرمولاسيون آنها در جداول شماره ۱ تا ۳ آورده شده است. فرمولاسيونهاي انجام شده از نظر ظاهر، قوام و پايداري فيزيكي و شيميايي مورد بررسي قرار گرفت و در نهايت پنج فرمولاسيون بعنوان فرمولاسيون برتر انتخاب گرديد. براي بررسي اثرات افزايش دهنده‌هاي جذب مورد استفاده، از جذب پوستي استفاده گرديد.



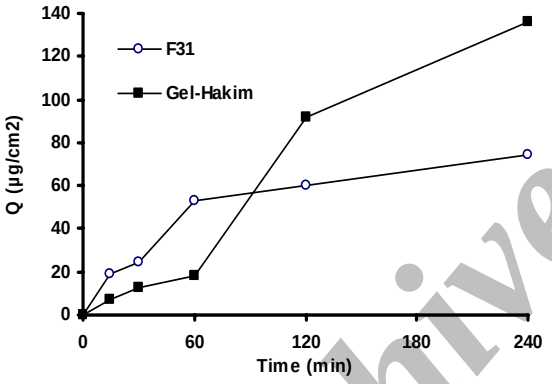
نمودار ۱- نمودار مقادير تجمعي داروي عبور كرده از واحد سطح براي فرمولاسيونهاي پايه.

از بين پنج فرمولاسيون انتخاب شده با استفاده از آزمايشات جذب پوستي دارو يك فرمولاسيون بعنوان فرمولاسيون پايه انتخاب گرديد. پروفايلهاي جذب پوستي دارو از پنج فرمولاسيون انتخابي مرحله اول در شكل شماره ۱ نـشـان داده شـده است. جذب پوستي دارو از فرآورده‌هاي موضعي حائز اهميت بسيار بالايي است و متضمن اثرات درماني فرآورده‌هاي مزبور مي‌باشد به عبارت بهتر فرآورده موضعي زماني مي‌تواند اثرات درماني داشته باشد كه بتواند محتواي داروي خود را از لايه‌هاي فوقاني پوست خصوصاً لايه شاخي عبور داده و به لايه‌هاي پايين‌تر و بافت هدف خود برساند (۹). يكي از موارد مهم در فرآورده‌هاي دارويي موضعي زمان جذب دارو از پوست ميباشد. از آنجا كه فرآورده‌هاي موضعي خصوصاً فرآورده‌هايي مانند ژلها، محلولها و لوسيونها زمان اقامت كمي بر روي پوست دارند، لذا بايد داروي موجود در آن فرآورده‌ها به سرعت جذب پوست گردد به همين دليل زمان تأخير (Lag time) از شاخصهاي مهم براي مقايسه اين فرآورده‌ها بشمار مي‌رود كه حتما بايد براي فرمولاسيونهاي مختلف اندازه گيري شود (۱۰). سرعت جذب دارو از فرآورده‌هاي موضعي فاكتور مهم ديگري است كه با شاخصي بنام فلاكس (flux) اندازه‌گيري مي‌شود. فلاكس عبارتست از مقدار داروي عبور كرده از واحد سطح پوست در واحد زمان. اين شاخص را مي توان از شيب قسمت خطي نمودار مقدار داروي عبور كرده از واحد سطح پوست (Q) در برابر زمان بدست آورد (۱۱). دليل استفاده از قسمت خطي نمودار اين است كه در اين قسمت عبور دارو از خلال پوست به حالت تعادل مي‌رسد يا بعبارت ديگر در اين محدوده دارو با سرعت تقريباً ثابتي از پوست عبور مي‌كند. نقطه تلاقي امتداد قسمت خطي اين نمودار با محور xها نيز براي محاسبه زمان تأخير استفاده مي‌شود. در برخي از موارد امتداد قسمت خطي نمودار مقدار داروي عبور كرده از واحد سطح در بـرابـر زمـان در ناحيه مـنـفي مـحور x ها را قطع مي‌كند كه ايـــن حـالـت اصطلاحاً عبور انـفـجـاري دارو (Burst transportation) ناميده مي‌شود (۱۲ و۱۳). به اين معني كه در لحظات اوليه تماس فرآورده با پوست مقداري از داروي موجود در فرآورده به همراه افزايش دهنده جذب با سرعت بيشتري از پوست عبور مي‌كند و پس از آن سرعت عبور دارو كاهش يافته و به حالت تعادل مي‌رسد. اين حالت احتمالاً بدليل بهم خوردن موقتي و گذرا در ساختمان چربي پوست در نتيجه تماس با افزايش دهنده جذب (خصوصاً زماني كه از سورفكتانتها براي اين منظور استفاده شده باشد) مي‌باشد. بر هم خوردن ساختمان طبيعي پوست سبب كاهش مقاومت طبيعي آن در برابر نفوذ مواد شده و عبور سريع ماده مؤثر دارويي را باعث مي‌گردد (۷). پس از گذشت مدت زمان مشخصي تعادل مجدداً ايجاد مي‌گردد. در صورتي كه فرآورده موضعي داراي زمان تأخير باشد بايد اين زمان در يك محدوده قابل قبول باشد. اين امر از اهميت بسزايي برخوردار است زيرا اگر فرآورده‌اي حتي فلاكس بسيار خوبي داشته باشد اما جذب دارو با تأخير طولاني صورت گيرد ارزش خاصي نخواهد داشت.

براي مقايسه بهتر تاثير افزايش دهنده هاي مختلف جذب بر ميزان جذب دارو از شاخصي بنام شاخص افزايش جذب يا EF (Enhancement Factor) استفاده مي‌شود. فرمول محاسبه EF به صورت زير مي‌باشد (١٤):

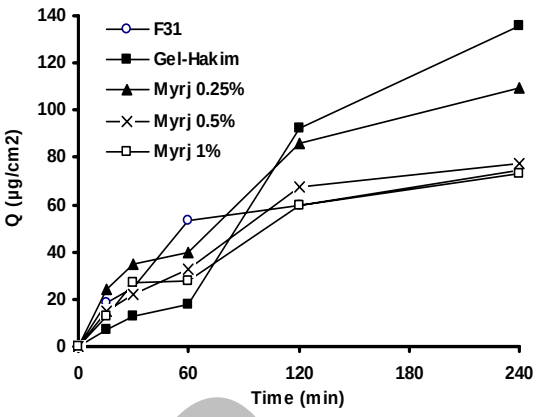
$$EF = \frac{\text{فلاکس دارو در حضور افزایش دهنده جذب}}{\text{فلاکس دارو در فرمولاسیون پایه}}$$

نكته ديگر در مورد برخي از نمودارهاي جذب پوستي كاهش گذرا در غلظت دارو در فاز گيرنده مي‌باشد. براي توجيه اين مسئله مي توان گفت كه ابتدا مقداري دارو از پوست عبور كرده و وارد فاز گيرنده مي‌شود. سپس مقداري از داروي عبور كرده در بخش سروزی پوست خصوصاً چربيهای پوست حل شده و غلظت در فاز گيرنده كم مي‌شود. پس از اشباع اين قسمت از پوست مجدداً افزايش غلظت دارو در فاز گيرنده روند طبيعي خود را طي مي‌كند. اين مسئله در مورد داروهاي ليپوفيل بيشتر مشاهده مي‌گردد.
از سه ماده سينئول، ميرج و ترانس كيوتول با غلظتهاي ٠/٢٥%، ٠/٥%، ١% بعنوان افزايش دهنده جذب در فرمولاسيون پايه استفاده شد. فرمولاسيونهاي انجام شده براي مرحله اول مطالعه در جداول شماره ١ تا ٣ نشان داده شده است.
همان طور كه ملاحظه مي شود در فرمولاسيونهاي ١ تا ٣٣ سعي براين بود تا بهترين ماده ژل كننده انتخاب گردد براي اين منظور از پليمرهاي مختلفي به عنوان عامل ژل كننده استفاده گرديد كه شامل سه نوع پليمر HPMC، پلورونيك و carbopol 934 بود. همه فرمولاسيونهای تهيه شده از نظر ظاهر و قوام فيزيكي مورد بررسي قرار گرفته و فرمولاسيونهاي نامناسب جدا گرديد. بقيه فرمولاسيونها به مدت ٣ ماه نگهداري شده و در طي اين مدت مرتباً از نظر پايداري مورد ارزيابي قرار گرفتند و در نهايت از بين آنها ٥ فرمولاسيون انتخاب شد (فرمولاسيونهاي F31, F32, F33, F25 F28,). براي انتخاب فرمولاسيون پايه از بين اين ٥ فرمولاسيون از مطالعات جذب پوستي دارو استفاده شد. پروفايلهاي جذب پوستي اين ٥ فرمولاسيون در نمودار ١ نشان داده شده است. با توجه به توضيحاتي كه در اول بحث ذكر شد مي‌توان گفت كه F31 مناسبترين فرمولاسيون از بين ٥ فرمولاسيون انتخابي مي باشد. فرمولاسيونهاي F31 و F25 بهترين فلاكس را داشته اند (به ترتيب ٠/١٩٨ و ٠/٢ ميكروگرم برسانتيمترمربع در دقيقه) اما مقدار جذب دارو در زمانهاي اوليه براي فرمولاسيون F31 به مراتب بيشتر از F25 است. با توجه به مطالب گفته شده در مورد اهميت جذب دارو در زمانهاي اول مي توان گفت كه فرمولاسيون F31 بهتر از فرمولاسيون F25 مي‌باشد. زمانهاي تاخير اين فرمولاسيونها نيز نشان مي‌دهد كه رهش دارو از فرمولاسيون F31 از الگوي رهش انفجاري بيشتر تبعيت مي‌كند.
جذب پوستي فرمولاسيون پايه منتخب و ژل موجود در بازار در نمودار شماره ٢ آورده شده است.

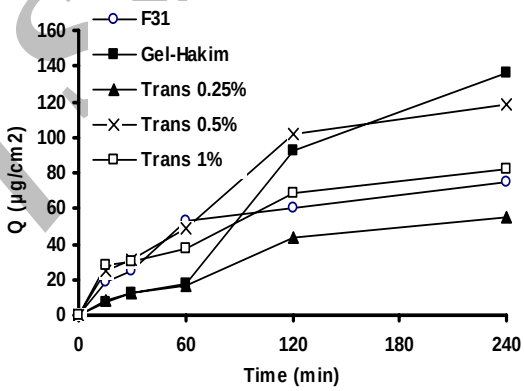


نمودار ٢- نمودار مقادير تجمعي داروي عبور كرده از واحد سطح براي بهترين فرمولاسيون پايه و ژل ساخت شركت حكيم.

همانطور كه در جدول ٤ ديده مي شود، فلاكس ژل موجود در بازار (شركت حكيم) بيش از فرمولاسيون منتخب پايه مي باشد اما رهش در زمانهاي اوليه و زمان تاخير فرمولاسيون پايه بهتر است. براي مثال ميزان آزادسازي دارو از هرسانتيمترمربع (Q) در ١٥ دقيقه اول براي فرمولاسيون پايه و ژل حكيم به ترتيب ١٨/٣١ و ٧/٣ ميكروگرم بر سانتيمتر مربع بود. اين ارقام براي دقيقه ٣٠ به ترتيب برابر ٢٤/٨ و ١٢/٩ ميكروگرم برسانتيمترمربع اندازه گيري شد.
نمودارهاي جذب پوستي ديكلوفناك از فرمولاسيونهاي حاوي پايه و درصدهاي مختلف ميرج، ترانس كيوتول و سينئول با غلظتهاي مختلف در نمودارهاي شماره ٣ تا ٥ آورده شده است.

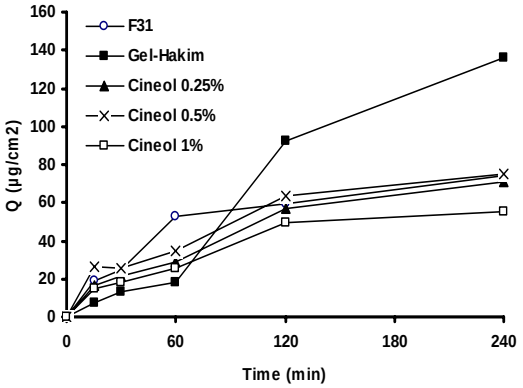


نمودار ۳-نمودار مقادير تجمعي داروي عبور كرده از واحد سطح براي فرمولاسيون پايه و ژل ساخت شركت حكيم و امول ژل پايه در حضور غلظتهاي مختلف از ميرج



نمودار ٤- نمودار مقادير تجمعي داروي عبور كرده از واحد سطح براي فرمولاسيون پايه و ژل حكيم و امول ژل پايه در حضور غلظتهاي مختلف از ترانس كيوتول

همان طور كه در نمودار شماره ۳ ديده مي شود بهترين غلظت ميرج ۵۲ براي افزودن جذب پوستي ديكلوفناك غلظت ۰/۲۵ درصد مي باشد. بيشترين فلاكس (۰/۳۷ ميكروگرم برسانتيمتر مربع در دقيقه) مربوط به كمترين غلظت ميرج بوده و با افزايش غلظت ميرج اين ميزان كاهش مي يابد. افزايش غلظت ميرج از ۰/۲۵ درصد به ۱ درصد سبب كاهش EF از ۱/۸۷ به ٤/۱۸ گرديده است. علت اين امر احتمالاً تشكيل ميسل توسط سورفكتانت در فرمولاسيون و درگير شدن مولكولهاي دارو در ميسلها مي‌باشد (۱۵). با افزايش هرچه بيشتر غلظت سورفكتانت از غلظت بحراني ميسل (CMC) تعداد و اندازه ميسلها افزايش مي يابد. اين مسئله از يك طرف احتمال به دام افتادن مولكولهاي دارو در ميسل ها را افزايش مي دهد و از سوي ديگر سبب درشت‌تر شدن ميسلها و كاهش احتمالي عبور آنها از پوست مي گردد (۱۳).



نمودار ۵- نمودار مقادير تجمعي داروي عبور كرده از واحد سطح براي فرمولاسيون پايه و ژل ساخت شركت حكيم و امول ژل پايه در حضور غلظتهاي مختلف از سينئول.

پروفايلهاي جذب پوستي دارو از فرمولاسيون پايه حاوي غلظت هاي مختلف ترانسكيوتول در نمودار شماره ٤ نشان داده شده است. همان طور كه در اين نمودار ملاحظه مي شود غلظت اپتيمم ترانسكيوتول براي افزودن جذب پوستي ديكلوفناك ۰/۵% مي باشد. بررسي EF هاي اين فرمولاسيونها نيز نشان دهنده برتري اين فرمولاسيون مي باشد. ميزان جذب پوستي دارو در زمانهاي ابتدايي نيز رضايت بخش مي باشد. اين نمودار و نمودار قبلي نشان مي دهد كه هر افزايش دهنده جذب بسته به خصوصيات فيزيكوشيميايي خود داراي يك غلظت اپتيمم براي افزودن جذب يك داروي خاص بوده و ارتباط ميزان جذبي و غلظت مواد افزايش دهنده جذب خطي نمي باشد. نمودار شماره ۵ نشان دهنده جذب دارو از فرمولاسيون پايه حاوي غلظتهاي مختلف سينئول مي باشد. همان طور كه ديده مي شود سينئول يك ماده افزايش دهنده مناسب براي افزودن جذب پوستي ديكلوفناك نمي باشد. به طوري كه جذب پوستي فرمولاسيون هاي حاوي غلظت هاي مختلف اين ماده اغلب كمتر و يا در حدود جذب پوستي دارو از فرمولاسيون پايه مي باشد. مقادير EF در جدول ۵ نيز مؤيد اين مسئله مي باشد.

جدول ۴-مقادير فلاکس براي فرمولاسيون پايه، ژل ساخت شرکت حکيم و فرمولاسيونهاي امول ژل پايه حاوي ميرج، ترانس کيوتول و سينئول (بر اساس جذبهاي خوانده شده با استفاده از UV)

Formulation	Flux ($\mu g cm^{-2} min^{-1}$)	Formulation	Flux ($\mu g cm^{-2} min^{-1}$)
F31	۰/۱۹۸۱۵	F31+Transqutol 0.25%	۰/۲۰۷۶۹۶
Gel Hakim	۰/۶۱۷۸۱۸	F31+Transqutol 0.5%	۰/۴۱۳۳۷۴
F31+Myrj 0.25%	۰/۳۷۰۶۹۹	F31+Transqutol 1%	۰/۲۵۱۲۷
F31+Myrj 0.5%	۰/۲۶۳۷۴۹	F31+Cineol 0.25%	۰/۲۴۰۳۷۴
F31+Myrj 1%	۰/۲۳۳۸۹۹	F31+Cineol 0.5%	۰/۲۳۵۸۱۷
		F31+Cineol 1%	۰/۱۷۵۰۹۲

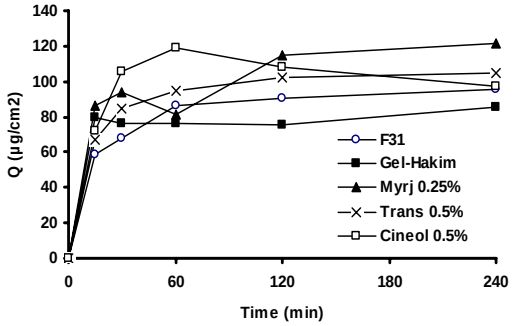
جدول ۵- مقادير EF براي فرمولاسيون امول ژل پايه و فرمولاسيون هاي حاوي ميرج، ترانس کيوتول و سينئول (بر اساس جذب هاي خوانده شده با استفاده ازUV)

Formulation	EF	Formulation	EF
F31	۱	F31+Transqutol 0.25%	۱/۰۴۸۱۷۶
F31+Myrj	۱/۸۷۰۷۹	F31+Transqutol 0.5%	۲/۰۸۶۱۶۲
F31+Myrj 0.5%	۱/۳۳۱۰۵۷	F31+Transqutol 1%	۱/۲۶۸۰۷۸
F31+Myrj 1%	۱/۱۸۰۴۱۳	F31+Cineol 0.25%	۱/۲۱۳۰۸۷
		F31+Cineol 0.5%	۱/۱۹۰۰۹۲
		F31+Cineol 1%	۰/۸۸۳۶۳۳

جدول ۶- مقادير فلاکس و EF براي فرمولاسيون امول ژل پايه ژل ساخت شرکت داروسازي حکيم و فرمولاسيون هاي حاوي ميرج، ترانس کيوتول و سينئول (بر اساس آناليز با استفاده از HPLC)

Formulation	Flux ($\mu g cm^{-2} min^{-1}$)	EF
F31	۰/۱۰۶۳۲۶	۱
Gel Hakim	۰/۰۴۴۱۱۲	-
F31+Myrj 0.25%	۰/۱۶۷۵۷۶	۱/۵۷۶۰۵۶
F31+Transqutol 0.5%	۰/۰۸۰۸۷۵	۰/۷۶۰۶۲۷

با توجه به نتايج آناليز غلظت دارو با استفاده از UV فرمولاسيونهاي حاوي ۰/۲۵ درصد ميرج ۵۲، ۰/۵ درصد ترانسکيوتول و ۰/۵ درصد سينئول به عنوان فرمولاسيونهايي با بيشترين جذب پوستي انتخاب شدند.



نمودار ۶- نمودار مقادير تجمعي داروي عبور کرده از واحد سطح براي فرمولاسيون پايه و ژل و بهترين فرمولاسيونها (HPLC).

از آنجايي که حساسيت دستگاه اسپکتروفتومتر UV در مقايسه با HPLC بسيار کمتر است، از اينرو آزمايش جذب پوستي براي سه نمونه مذکور، فرمولاسيون امول ژل پايه و ژل توليدي شرکت حکيم دوباره صورت گرفت و نمونه هاي گرفته شده از محيط گيرنده به HPLC تزريق شد. نمودار مقادير تجمعي داروي عبور کرده از واحد سطح پوست در شکل ۶ نشان داده شده است. اين نمودار نشان دهنده برتري قابل توجه جذب پوستي امول ژل منتخب (فرمولاسيون امول ژل پايه حاوي ۰/۲۵% ميرج ۵۲) در مقايسه با ژل ساخت شرکت حکيم خصوصاً در زمانهاي اوليه مي باشد. مقادير فلاکس و EF براي اين فرمولاسيونها بر پايه آناليز مقدار داروي عبور کرده با استفاده از HPLC در جدول ۶ آورده شده است. مقاديرEF محاسبه شده براي فرمولاسيون پايه حاوي ۰/۲۵ درصد ميرج ۵۲، ۰/۵ درصد ترانسکيوتول و ۰/۵ درصد سينئول به ترتيب برابر با ۱/۵۷،

٠/٧٦ و ٠/٦٤ بود كه اين مقادير نيز نشان دهنده برتري قـابل ملاحظه فرمولاسيون حاوي ٠/٢٥ درصد ميرج ٥٢ مي باشد. از مزاياي ديگر امول ژل بر ژل هاي سنتي غير از مسئله جذب پوستي دارو و اثرات درماني، به سازگاري بالاتر آنها با پوست می توان اشاره كرد. ژل هاي رايج عموماً الكلي يا هيدروالكلي مي‌باشند. اين ژل ها مي‌توانند اثرات تخريب كنندگي بر پوست خصوصاً پوست هاي خشك داشته باشند در حالي كه فرمولاسيون امول ژل فاقد اين مواد تحريك كننده مي‌باشد علاوه بر اين وجود برخي مواد با منشاء پروتئين در فرمولاسيون امول ژل ها، خاصيت محافظت كنندگي براي پوست داشته و به دليل شباهت ساختمان آنها با مواد طبيعي پوست، سبب ايجاد سازگاري بالاي اين فرآورده‌ها با پوست مي‌گردند. در نهايت با توجه به نتايج گرفته شده مي‌توان گفت كه فرمولاسيون امول ژل ارائه شده از دو نظر جذب پوستي و اثرات درماني قويتر و سازگـاري بالاتر با پوست بسيار كارآمدتر و مناسبتر از ژلهاي رايج مي‌باشد. اين فرآورده‌ها علاوه بر وسعت جذب بالاتر نسبت به ژل هاي ساده داراي سرعت جذب بالاتري نيز بوده و شروع اثرات درمانـي آن ها بسيار سريع تـر از ژل هاي ساده مي‌باشد.

References:

1. Reynolds, J.E. (Ed.), 1996. Martindale, the Extra Pharmacopoeia, 31st ed. The Royal Pharmaceutical Society, pp. 1720–1722.

2. Guy, R.H., Hadgraft, J., 1985. Transdermal drug delivery: the ground rules are emerging. Pharm. Int. 6, 112–116.

3. Nishihata, T., Kotera, K., Nakano, Y., Yamazaki, M., 1987. Rat percutaneous transport of diclofenac and influence of hydrogenated soya phospholipids. Chem. Pharm. Bull. 35 (9), 3807–3812.

4. Burnham, R., Gregy, R., Healy, P., Steadward, R., 1998. The effectiveness of topical diclofenac for lateral epicondylitis. Clin. J. Sport Med. 8 (2), 78–81.

5. Grace, D., Rogers, J., Skeith, K., Anderson, K., 1999. Topical diclofenac versus placebo: a double blind, randomized clinical trial in patients with oesteoarthritis of the knee. J. Rheumatol. 26 (12), 2659–2663.

6. Sioufi, A., Pommier, F., 1994, Boschet, F., Godbillon, J., Salliere, D., Percutaneous absorption of diclofenac in healthy volunteers after single and repeated topical application of diclofenac emulgel. Biopharm. Drug. Dispos., 15(Aug); 441-449.

٧- جواد شكري، فرآورده هاي آرايشي بهداشتي، تهران: انتشارات نشر افرزو، ١٣٨٢، صفحات ٣ و ١٤.

8. Arellano, A., Santoyo, S., Martin, C., Ygartua, P., Enhancing effect of terpenes on the in vitro percutaneous absorption of DFS. Int. J. Pharm, 130, 1996, 141-145.

9. Shin, S.C., Cho, C.W., Oh, I.J., Effect of non-ionic surfactants as permeation enhancers towards piroxicam from the poloxamer gel through rat skins. Int. J. Pharm. 222, 201-207, 2001.

10. Crudy, C., Kalia, Y.N., Naik, A. Guy, R.H., Piroxicam delivery in to human stratum

corneum in-vitro: inotophoresis versus passive diffusion. J. Controlled Release 76, 73-78, 2001.

11. Santoyo S., Ygartua P., Effect of skin pre treatment with fatty acids on precutaneous absorption and skin retention of piroxicam after its topical application. Eur. J. Pharm. Biopharm. 50,254-256, 2000.

12. Shokri, J., Nokhodchi, A., Dashbolaghi, A., Hassan-Zadeh., D., Ghafourian, T., Barzegar Jalali, M., The effect of surfactants on the skin penetration of diazepam. Int. J. Pharm, 2001, 228, 99-107.

13. Nokhodchi, A, Shokri, J., Dashbolaghi, A., Hassan-Zadeh., D., Ghafourian, T. and Barzegar Jalali, M., The enhancement effect of surfactants on the skin penetration of lorazpam through rat skin. Int. J. Pharm, 250, 359-369, 2003.

14. Parsaee, S., Sarbolouki, M. N., Parnianpour, M., In-vitro release of diclofenac diethylammonium from lipid-based formulations. Int. J Pharm. 8, 241 (1), 185-90, 2002.

15. Pfister, W.R., Hsieh, D.S.T., Permeation enhancers compatible with transdermal drug delivery systems. Pharm. Tech. 14, 132-138, 1990.

15. Rolf, D., Chemical and physical methods of enhancing transdermal drug delivery, Pharm. Technol. 72(Sept.): 131-40, 1998.