ميكروآنكپسولاسيون بنزوئيل پراكساید بروش پليمريزاسيون سوسپانسيوني در سيستم مايع- مايع

ميترا جلوه گري*، علي نخودچي، محمدرضا سياهي و سياوش دستمالچي
دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز
تاريخ دريافت: ۸۴/۶/۱۷ ، تاريخ پذيرش: ۸۴/۷/۲۵

Microencapsulation of benzoyl peroxide by suspension polymerization in liquid- liquid system method

Jelvehgari M.*, Nokhodchi A., Siahi M.R., Dastmalchi S.
Faculty of pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences
Received: 2005/9/8 , Accepted: 2005/10/17

Objective: Benzoyl peroxide (BPO) is commonly used in topical formulations for the treatment of acne. Skin irritation is a common side effect, and it has been shown that controlled release of BPO from a delivery system to the skin could increase patient compliance and reduce the side effect while reducing percutaneous absorption. **Method:** In this study, MMA/EGDM copolymer was prepared by monomers methyl methacrylate and ethylene glycol dimethacrylate. After impregnating copolymer MMA/EGDM, microsponges were evaluated in respect to morphology, particle size, volume, pore size and molecular weight characteristics. Releases of drug from microsponges were investigated using Cell-Franz with dialysis membrane and drug release was determined by HPLC. **Results:** The results showed that the cumulative amount of release increased with an increase in the concentration of the active ingredient in the formula. The amount of drug released at the first hour was higher compared to its released amount at 2nd h. This could be due to the presence of non encapsulated BPO in these formulations. When the free BPO was released, the flux remained constant for the next 7 hrs. **CONCLUSION:** This flux represents the release of entrapped drug from microsponges. Released BPO in different dosage forms was respectively lotion < gel < cream. The topical microsponge delivery system can clearly maximize the amount of time that an active ingredient presents on the skin surface within the epidermis, therefore, into the body.
Key words: *Anti-acne, Benzoyl peroxide, Microsponges, Methyl methacrylate, Ethylen glycol dimethacrylate.*

زمينه و هدف: بنزوئيل پراكساید، داروی ضد آكنه بوده كه اشكال مختلف موضعی دارد و دارای عوارض جانبی مانند اريتم و خشكی پوست می باشد. بمنظور افزايش ميزان پذيرش بيمار و همچنين كاهش عوارض جانبی تهيه فرم ميكروسپونژ دارو منطقی بنظر می رسد. **روش ها:** در اين بررسی با استفاده از روش پليمريزاسيون سوسپانسيوني در سيستم مايع در مايع اقدام به تهيه ميكروسپونژها گرديد. در روش پليمريزاسيون سوسپانسيوني با منومرهای متيل متاكريلات و اتيلن گليكول دی متاكريلات كوپليمر (MMA/EGDM) تهيه گرديد بعد از impregnation كوپليمر، از نظر خصوصيات مورفولوژيک، اندازه ذره ای، حجم و اندازه منفذ و وزن مولكولی مورد ارزيابی قرار گرفتند. رهش با استفاده از سل فرانز و با غشاء ديااليز انجام شد و مقدار داروی آزاد شده به كمک HPLC تعيين مقدار گرديد. **يافته ها:** در نتايج حاصل از رهش بنزوئيل پراكساید از اشكال دارويي تهيه شده مشاهده گرديد كه ميزان رهش اشكال داروئی فرموله شده با بيشتر شدن غلظت دارو، افزايش مي يابند. بالا بودن رهش در ساعت اول نسبت به ساعت دوم مربوط به جذب سطحي داروی آزاد بر سطح ميكروسپونژها می باشد. رهش دارو در ۷ ساعت بعد بطور ثابت صورت می گيرد. **نتيجه گيري:** ترتيب رهش در بين اشكال داروئی مختلف ميكروسپونژدار بصورت لوسيون < ژل< كرم می باشد. بدين ترتيب زمان ماندن دارو بر سطح پوست يا اپيدرم افزايش يافته در حاليكه نفوذ دارو در درم يا بعبارتی در بدن به حداقل می رسد.
واژه های كليدي: *بنزوئيل پراكساید، ميكروسپونژ، متيل متاكريلات، اتيلن گليكول دي متاكريلات.*

*نويسنده مسئول: دكتر ميترا جلوه گري، مربي، گروه فارماسيوتيكس دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، تلفن: ۳۳۹۲۶۱۷، نمابر: ۳۳۴۴۷۹۸

**Corresponding Author: Dr. Mitra Jelvehgari, Lecturer, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences; Tel: 3392617; Fax: 3344798; E-mail: mitra_jelvegari@yahoo.com*

۱- مقدمه

بنزوئيل پراكسايد، اكسيدكننده قوي بوده و به آهستگي اكسيژن فعال آزاد مي كند كه منجر به عمل ضد باكتريايي بر عليه پروپيوني باكتريوم آكنه مي گردد (كه براي پروتئينهاي باكتري زيان آور مي باشد). همچنين، اين دارو تاحدي اثر كراتوليتيك دارد كه موجب از بين رفتن جوش چركي و همچنين خشك شدن وپوسته پوسته شدن پوست مي شود كه به اثر بخشي دارو كمك مي كند. شايعترين اثر جانبي آن خشكي، اريتم يا درماتيت و سفيد كنندگي پوست مي باشد و بايد دفعات مصرف را كم كرد. درماتيت تماسي (قرمزي، خشكي و خارش پوست) ميتواند با اريتم يا آلرژي همراه باشد (۱) پليمريزاسيون سوسپانسيوني روشي است كه بيشتر براي تهيه ذرات پليمري منفذ دار استفاده مي گردد ساختمان ميكروسپونژها را مي توان به ساختمان يك اسفنج تشبيه كرد كه داراي هزاران حفرة متصل بهم با ساختمان غير قابل انعطاف ميباشد. اندازه ميكروسپونژها متفاوت بوده و معمولاً قطري معادل ۵ تا ۱۰۰۰ ميكرون دارند كه مي تواند برحسب نياز يا نوع فرمولاسيون تغيير كند. با اين وجود يك ميكروسپونژ با اندازه ۲۵۰ ميكرون مي تواند تا ۲۵۰۰۰۰ منفذ داشته باشد كه تشكيل يك ساختمان حفره اي در داخل ميكروسپونژ مي نمايد و حجم كل حفره مي تواند تا يك ميلي ليتر بر گرم برسد. اين خصوصيت در رابطه با ساختمان ميكروسپونژها اين توانايي را به آنها مي دهد كه بتوانند مقدار زيادي از مادة مؤثره را در خود جا دهند (۱). اساس روش مورد نظر انجام عمل پليمريزاسيون سوسپانسيوني است كه در فاز پراكنده اي كه شامل منومرها، عامل ايجاد كننده اتصالات متقاطع، عامل بازدارنده پليمريزاسيون و حلال بي اثر مناسب بعنوان عامل ايجاد كننده حفرات يا porogen (pore forming agent) انجام ميگردد (۱ و۲) .اندازه ذرات وابسته به خواص طبيعي و ميزان فاز پراكنده سوسپانسيون مي باشد. خصوصيات ميكروسپونژها از قبيل تخلخل ذرات را مي توان با كنترل حجم ماده porogen و يا غلظت عامل ايجاد كننده اتصالات متقاطع تغيير داد. در اين روش با استفاده از دو فاز عمل پليمريزاسيون انجام مي گيرد. فاز اول محلولي است كه با استفاده از ماده مؤثره و منومرهاي مورد نياز در عمل پليمزيزاسيون تهيه مي گردد كه قابليت امتزاج با آب را ندارد و با استفاده از عمل همزدن فاز اول را در فاز دوم (مائي) كه حاوي موادي از قبيل سورفاكتانت ها يا مواد پراكنده كننده است مخلوط مي نمايند. پس ازتشكيل سوسپانسيون پايدار قطرات در اندازه مورد نظر (براي داروهاي موضعي) پديد ميآيند. در اينجا مي توان با فعال نمودن منومرها توسط عوامل آغازگر پليمريزاسيون از قبيل كاتاليزورها، افزايش دما و يا استفاده از اشعه عمل پليمريزاسيون را فعال نمود. نتيجه اين عمل تشكيل زنجيره هاي پليمري نردباني شكل مي باشد كه به دور هم در ساختمان جامد ميكروسفرها مي پيچند. عمل پليمريزاسيون را مي توان در ۶ مرحله اصلي بترتيب شامل انتخاب منومرهاي مناسب، تشكيل زنجيره منومر، ايجاد اتصالات متقاطع بين منومرها و تشكيل ساختمان پليمري، در هم پيچيده شدن زنجيره هاي نردباني به دور ميكروسفرهاي جامد، گرد هم آمدن ميكروسفرهاي پليمري به صورت خوشه انگور، تشكيل ساختمان پليمري ميكروسپونژ خلاصه نمود.

نشان داده شده است كه هر چقدر سرعت رهش بنزوئيل پراكسايد از فرآورده موضعي كمتر باشد به همان اندازه از شدت عوارض جانبي دارو كاسته مي شود (۳). در مطالعه حاضر سعي شده است كه ميكروسپونژهاي حاوي بنزوئيل پراكسايد تهيه شود كه دارو را با سرعت كندتري در مقايسه با فرمهاي كلاسيك آزاد نمايد.

۲- مواد و روش ها

الف: مواد اوليه بكاررفته

بنزوئيل پراكسايد (با خلوص ۷۵% و ۲۵% آب، از شركت Merck، آلمان)، متيل متاكريلات (از شركت Merck، آلمان)، اتيلن گليكول دي متاكريلات (از شركت Aldrich، امريكا)، سديم ليگنو سولفونات از Reed Lignins (از شركت Aldrich آمريكا)، صمغ عربي (از شركت Merck، آلمان)، هپتان (از شركت Riedel – deltaën، آلمان)، فنيل سولفيد (از شركت Merck، آلمان)، پتاسيم يداييد (از شركت Merck، آلمان)، تيوسولفات سديم (از شركت Merck، آلمان)، ايزوپروپيل الكل، استن، پلي اتيلن گليكول ۴۰۰ و متانول (همگي از شركت Merck، آلمان)، كربومر ۹۴۰ (از شركت BF گودريچ، آلمان)،اسيد استئاريك (از شركت Merck، آلمان)، موم سفيد زنبور عسل (Thoton & Ross، انگلستان)، پارافين مايع (از شركت Merck، آلمان)، تري اتانل آمين (از شركت Merck، آلمان)، بنزوفنون (از شركت Merck، آلمان)

ب: تهيه ميكروسپونژها با استفاده از روش پليمريزاسيون سوسپانسيوني در سيستم مايع- مايع

يك ظرف دربوش دار ۲۰۰۰ ميلي ليتري كه در آن چهار مجرا (براي قراردادن همزن برقي، كندانسور برگشت، دماسنج و گاز نيتروژن) تعبيه شده بود، بكاربرده شد.

۸۰۰ قسمت آب ديونيزه، ۶/۴ قسمت صمغ عربي و ۶/۴ قسمت سديم ليگنوسولفونات را دربشر قرارداده و مخلوط در حمام روغني تا ۵۰ °C بهمزده مي شود. مواد سوسپانسيون كننده (مانند صمغ عربي و ليگنوسولفون) در آب حل شده و فاز آبي را تشكيل مي دهند. محلولي شامل ۹۸/۳۲ قسمت از متيل متاكريلات، ۱۳۰/۲۳ اتيلن گليكول دي متاكريلات، ۵/۳ قسمت بنزوئيل پراكسايد بعنوان آغازگر (۷۵% بنزوئيل پراكسايد و ۲۵% آب) و ۱۳۰ قسمت هپتان (فاز آلي) تهيه گرديد.

در حالیکه فاز آبي در بشر همزده مي شود فاز آلي برروي فاز آبي ریخته مي شود. سرعت همزن تقریبا" در ۱۲۰۰ rpm[1] تنظیم شد. بشر و مخلوط داخل آن تا حدود ۸۰°C حرارت داده مي شود دماي آن بمدت ۲۰ ساعت ثابت نگهداشته شد.

میکروسپونژهاي منفذ داري که از اتصالات پل عرضي کوپلیمر متیل متاکریلات / اتیلن گلیکول دي متاکریلات تشکیل مي گردند در شبکه منافذ آنها هپتان به دام مي افتد.

بعد مخلوط را سرد کرده و با ۲۰۰ قسمت آب رقیق نموده و گویچه هاي پلیمري منفذ دار تشکیل شده در بشر را ابتدا سه بار با یك لیتر آب دیونیزه شسته و به کمك قیف بوخنر صاف کرده تا از مواد سوسپانسیون کننده جدا گردد و سپس سه بار با ۰/۶ لیتر مخلوط ایزوپروپانل: استن (به ترتیب با ۷ : ۳ قسمت وزني) شستشو داده تا از هر گونه مواد باقیمانده، منومرهاي غیر واکنش دهنده و هپتاني که بعنوان porogen در طول پلیمریزاسیون استفاده شده است مجزا شود. سپس میکروسپونژها در آن در ۱۰۰ – ۸۰ °c ساعت خشك مي گردد ۱۰۰ قسمت از بیدهاي پلیمري تشکیل یافته با اتصالات عرضي (ماکروپروس) را با ۱۶ قسمت محلول ۱۲/۵% بنزوئیل پراکساید در استن، در دماي اتاق مخلوط کرده و سوسپانسیون حاصل را به طور دستي به مدت چند دقیقه همزده، بعد از هموژن شدن پودرهاي خیس را سه بار با ۳۰ میلي لیتر آب دیونیزه در قیف به کمك کاغذ صافي شسته و سپس با قراردادن در معرض هوا در دماي اتاق به مدت ۲۰ ساعت خشك مي شوند (۳).

ج: آزمایشات کنترل انجام شده برروي میکروسپونژها

آزمایشات تعیین مقدار داروي entrapped شده (بدام انداخته شده)، تعیین اندازه ذره اي و توزیع اندازه ذرات، تهیه SEM، بررسي میزان پروزیته، حجم و سطح مخصوص منافذ و تعیین جرم مولکولي کوپلیمر بدست آمده و میزان آزاد سازي دارو بر روي میکروسپونژهاي تهیه شده انجام گردید.

۲-۱: تعیین مقدار داروي entrapped شده در میکروسپونژها (روش تیتراسیون با یداید)

براي تعیین مقدار واقعي بنزوئیل پراکساید entrapped شده در داخل میکروسپونژها، ۲۵۰ میلي گرم، MDS[2] راتوزین کرده به یك ارلن مایر ۱۰۰ میلي لیتري مي ریزیم سپس ۳۰ میلي لیتر ایزوپروپانل بر روي آن ریخته و بهم مي زنیم تا حل شده و مخلوط یکنواختي بدست آید. سپس ۴ بار، هر بار ۱۰ میلي لیتر ایزوپروپانل افزوده و مخلوط داخل آن را به یك بالن ژوژه ۱۰۰ میلي لیتري منتقل مي کنیم بعد محلول فوق را به کمك ایزوپروپانل به حجم ۱۰۰ میلي لیتر مي رسانیم. ۱۰ میلي لیتر از محلول حاصل را برداشته به یك ظرف شیشه اي دربوش دار ۱۲۵ میلي لیتري اضافه کرده به آن ۰/۲ میلي لیتر فنیل سولفید افزوده بمدت ۴ دقیقه به حال ساکن قرار داده و ۲ میلي لیتر محلول ۲۰% پتاسیم یداید ریخته بهم زده، بطور ساکن در تاریکي (محافظت از نور) بمدت ۱۵ دقیقه قرار مي دهیم بعد ۲۵ میلي لیتر ایزوپروپانل بر روي محلول افزوده و محلول زرد مایل به قهوه اي تیره ایجاد شده را و آنرا بکمك محلول تیوسولفات سدیم ۰/۰۱ نرمال که در یك بورت مدرج ریخته شده است تیتر مي نمائیم عمل تیتراسیون را تا بیرنگ شدن کامل محلول زرد رنگ ادامه مي دهیم ومقدار حجم مصرفي از محلول تیوسولفات سدیم یادداشت مي گردد. این عمل سه بار تکرار گردید و میانگین نتایج بدست آمد (هر میلي لیتر تیوسولفات سدیم ۰/۰۱ نرمال معال با ۱/۲۱۱ میلي گرم بنزوئیل پراکساید مي باشد) (۳).

۲-۲: عکسبرداري با میکروسکوپ الکتروني (Scanning Electron Microscope)

جهت بررسي خصوصیات مورفولوژیکي از میکروسپونژهاي تهیه شده، بکمك میکروسکپ الکتروني با روکش پلاتین/ پلادیوم (مدل LEO 440i، انگلستان)، تصاویري با بزرگنمایي هاي مناسب گرفته شد.

۲-۳: تعیین اندازه ذره اي میکروسپونژها

با میکروگرافهاي تهیه شده با میکروسکوپ الکتروني و نرم افزار Scion image میانگین قطر ذرات و توزیع اندازه ذرات میکروسپونژ بدست آمد. براي تعیین اندازه ذرات حداقل قطر ۱۰۰ ذره تعیین شد. نمودار درصد فراواني اندازه ذرات در برابر محدوده اندازه ذرات میکروسپونژها رسم گردید. سپس به کمك نرم افزار Sigma plot 2001 درصد تجمعي undersize فراواني ذرات در اشل احتمالات در برابر اندازه ذرات در اشل میلي متري و لگاریتمي رسم گردید.

۲-۴: تعیین حجم و اندازه منافذ در میکروسپونژها

در میکروسپونژها بطور فیزیکي برخي خصوصیات مانند قطر، حجم و مشخصات آزاد سازي بکمك پروزیتومتر جیوه اي (Pascal 140، ایتالیا) اندازه گیري مي گردد.

در طول آزمایش، میکروسپونژها را تحت خلاء در سلي حاوي جیوه قرارداده و حجم سل کالیبره میباشد. فشار بتدریج در سل افزایش داده شده، جیوه با نیروي پیشرونده به منافذ کوچکتر میکروسپونژها وارد مي شود.

اگر چه، حجم ظاهري جیوه در سل کالیبره شده با نفوذ آن بداخل میکروسپونژها کاهش مي یابد. تغییرات در سطح و قطر منافذ میکروسپونژها به آساني با پروزیتومتر جیوه اي معلوم میگردد. با استفاده از این روش به راحتي میتوان قطر منافذ و پروزیته میکروسپونژها را تعیین کرد.

1- rate per minute
2- Microsponge Delivery System

۲-۵: اندازه گيري دانسيته واقعي

دانسيته واقعي ميكرسپونژهاي بدست آمده با روش پليمريزاسيون با اولتراپيكنومتر۱۰۰۰ (كوانتوكروم) Quantachrome 1000 مربوط به امريكا اندازه گيري شد.

۲-۵-۱: اندازه گيري با Gel Permeation Chromatography از شركت Waters آمريكا (براي اندازه گيري وزن مولكولي كوپليمر تهيه شده)

در GPC يا كروماتوگرافي بروش نفوذپذيري ژل كه بنام كروماتوگرافي Size Exclusion نيز شناخته مي شود، جهت جداسازي براساس اندازه نمونه در محلول صورت گرفت .بايد دقت شود كه تداخلي در وضعيت ستون (ازقبيل جذب سطحي، توزيع و غيره) صورت نگيرد.

دستگاه GPC شامل ستون، پمپ، دتكتور، بخش تزريق كننده (دستي يا اتوماتيك) و قسمت نرم افزاري مي باشد. در روش GPC، نمونه مورد آزمايش در حلال مناسب (مانند تتراهيدرفوران) حل مي گردد. دارو بعد از حل شدن در حلال مناسب، به ستون تزريق مي گردد. ستون بعنوان سيستم فيلتراسيون مولكولي عمل مي نمايد. ستونها با ژل Cross –linked (مانند كوپليمر استيرن / دي وينيل بنزن براي مواد آلي) حاوي منافذ سطحي مي باشد. اندازه اين منافذ مي تواند از كوچك تا بزرگ تغيير نمايند. GPC قادر به اندازه گيري انواع ميانگين جرم مولكولي برحسب وزن، تعداد، Z+1،Z (به ترتيب M_w ، M_N ، M_z، M_{z+1})، ويسكوزيته و پلي ديسپرسي مي باشد.

۲-۵-۲: تهيه كرم، ژل و لوسيون بنزوئيل پراكسايد (به صورت معمولي و **entrapped** دار ميكروسپونژهاي حاصل از روش پليمريزاسيون سوسپانسيوني)

در فرمولاسيونهاي مختلف موضعي بنزوئيل پراكسايد، ابتدا پايه بصورت پلاسبو تهيه شده و بعد دارو به فرمولاسيون اضافه گرديد. كرمها با روش امولسيفيكاسيون فاز معكوس تهيه ميگردند. فاز روغني شامل ۲۰ گرم اسيد استئاريك، ۵ گرم پارافين مايع و ۳ گرم موم سفيد زنبور عسل بر روي بن ماري با حرارت ۷۰° C ذوب شده و همزمان در زير همزن با دور[1] ۴۰۰ rpm، فاز آبي حاوي ۵ گرم تري اتانل آمين در آب را (با دماي مشابه فاز روغني) بطور قطره قطره بر روي فاز روغني اضافه شود. ميكروسپونژهاي بنزوئيل پراكسايد با در نظر گرفتن مقدار داروي بار شده در آن در مقادير وزني w/w ۲/۵، ۵ و ۱۰ % پس از سرد شدن پايه كرم به آرامي با فرمولاسيون پلاسبو به صورت يكنواخت مخلوط مي گردد (۴).

براي تهيه ژل از كربومر۹۴۰ به عنوان ژليفيان در فرمولاسيون هاي مختلف با غلظت هاي ۰/۲۵ تا ۱% استفاده شد. بدين منظور ابتدا آب در داخل يك بشر ريخته و از كربومر ۹۴۰ كم كم بر روي آن افزوده و براي اينكه كربومر به خوبي در اين محيط باز شود، آنرا به مدت ۲۴ ساعت در حالت ساكن قرار داده و سپس آنرا در زير همزن الكتريكي با تيغه پروانه اي در حالت كاملاً باز و مماس بر كف بشر با دور حدود ۲۰۰ rpm قرار داده و با اين عمل حبابهاي كوچك بهم پيوسته و بزرگ شده و داخل ژل بالا مي آيند كه همراه با اين روند ارتفاع پره ها نيز در داخل ژل بالا برده مي شود تا اينكه حبابها كاملاً از ژل خارج شوند. البته بايد دقت شود كه پره ها با حباب هاي بزرگ تر برخورد نكنند و پس از يكنواخت شدن محيط، با استفاده از تري اتانل آمين آنرا خنثي نموده و pH تقريباً در محدوده ۶-۵ تنظيم گرديد و در حين اين عمل سرعت هم زن نيز به تدريج كاهش مي يابد تا از شكستن ژل جلوگيري گردد (۴). از حامل پلي اتيلن گليكول ۴۰۰ بعنوان فاز پيوسته لوسيون استفاده گرديد. ميكروسپونژها به پلي اتيلن گليكول ۴۰۰ اضافه گرديدند.

۲-۶: تعيين ميزان آزاد سازي بنزوئيل پراكسايد از كرم، ژل و لوسيون با غلظتهاي ۲/۵، ۵ و ۱۰% بـه صورت ميكروسپونژدار و معمولي

به منظور اجتناب از نوسانات نتايج بدست آمده، لازم بود كه كليه شرايط آزمايش در هر سه شكل دارويي يكسان باشد. براي تعيين ميزان آزاد سازي دارو از پايه كرم، ژل و ولوسيون از دستگاه جذب پوستي مدل HDT_6 ساخت كارخانه ERWEKA آلمان استفاده شد (Franz type)كه تا حد امكان نزديك ترين شرايط را نسبت به وضعيت in-vivo ايجاد مي كند. اين دستگاه داراي يك محفظه حاوي فاز گيرنده (آب و استن به نسبت ۱:۱) و محلي براي قراردادن غشاء مي باشد داروي مورد نظر روي غشاء دياليز قرارداده شده و در تماس با محلول فاز گيرنده قرار مي گيرد. براي تعيين ميزان عبور از غشاء در سلول يك لوله نمونه گيري جانبي در نظر گرفته شده است كه پس از نمونه برداري حجم مساوي از محلول جايگزين مي گردد. دماي محفظه در c ° ۳۷ ثابت نگهداشته مي شود. همچنين براي يكنواختي فاز گيرنده، محلول توسط همزن مغناطيسي بهم زده مي شود (۵). رهش دارو به كمك HPLC با دتكتور SOD-10VP UV (از Shimadzu، ژاپن) در طول موج ۲۵۴ نانومتر و با سرعت جريان ۱/۲ ميلي ليتر در دقيقه و با فاز متحرك متانول و آب با نسبت (۲۵:۷۵) انجام گرفت و از استاندارد داخلي بنزوفنون (۵۰ µg/ml) استفاده شد (۶). زمان بازداري براي بنزوئيل پراكسايد ۱۱/۵ و براي بنزوفنون ۷/۳ دقيقه بود.

[1]- rpm: rate per minute

۲-۷: محاسبه فاكتور هاي مستقل از مدل AUC، DE_{∞} ، MDT و MDR

AUC (Area Under Curve)، DE_{∞} (Dissolution Efficiency)، MDT (Mean Dissolution Time)، MDR (Mean Dissolution Rate) با استفاده از برنامه اي كه در excel نوشته شده بود محاسبه كه نتايج در جدول (۲) ثبت گرديد (۷). AUC (سطح زير منحني انحلال) را از صفر تا زمان t نشان ميدهد. بازده انحلال (DE) يك شكل داروئي، سطح زير منحني انحلال از صفر تا زمان t تقسيم بر انحلال ۱۰۰% دارو در همان زمان بيان مي كند.

$$DE(\%) = \frac{\text{مساحت زير پروفايل ريليز}}{\text{زمان نهائي} \times \text{درصد رهش نهائي}}$$

$$\text{ميانگين زمان انحلال (MDT)}$$

$$MDT = \frac{\sum_{i=1}^{n} t_{mid}\,\Delta M}{\sum_{i=1}^{n} t_{mid}\,\Delta M}$$

i = تعداد نمونه

n = شماره زمانهاي انحلال نمونه

t_{mid} = زمان متوسط بين t_i و $t_{i=1}$

Δ = تفاوت مقدار داروي حل شده در بين زمانهاي t_i و $t_{i=1}$

واحد MDT زمان است.

MDT هرچه كمتر باشد انحلال دارو سريعترخواهد بود و رابطه عكس با ميانگين سرعت انحلال نشان مي دهد.

۲-۸: بررسي كينتيك رهش

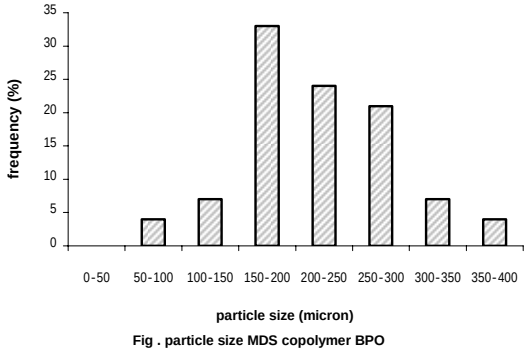
كينتيك رهش دارو از فرمولاسيونهاي تهيه شده بر اساس كينتيك درجه صفر، درجه يك و معادلات هيگوشي و پپاس مورد بررسي قرار گرفته است (۸).

۲-۹: تحليل آماري داده ها

بررسي اختلاف بين ميانگين داده هاي مربوط به آزاد سازي دارو از طريق مقايسه Q_8 (مقدار داروي عبور كرده از واحد سطح غشاء ديااليز تا ساعت هشتم) و فلاكس (شيب قسمت خطي نمودار مقدار داروي عبور كرده از واحد سطح غشاء ديااليز بر حسب ميلي گرم در برابر زمان) اشكال مختلف دارويي بنزوئيل پراكساید تهيه شده با ميكروسپونژهاي حاصل از روش پليمريزاسيون با Q_8 و فلاكس اشكال دارويي معمولي دارو با آناليز واريانس ANOVA يك سويه انجام گرفت.

۳- نتايج

مقدار داروي entrapped شده (بدام انداخته شده) در ميكروسپونژها به روش يدومتري تعيين شده، حاصل ميانگين سه بار اندازه گيري بود معادل ۳/۹۸±۵۶/۶۳% بدست آمد. نمودار درصد فراواني اندازه ذرات در برابر محدوده اندازه ذرات در شكل ۱ آمده است.

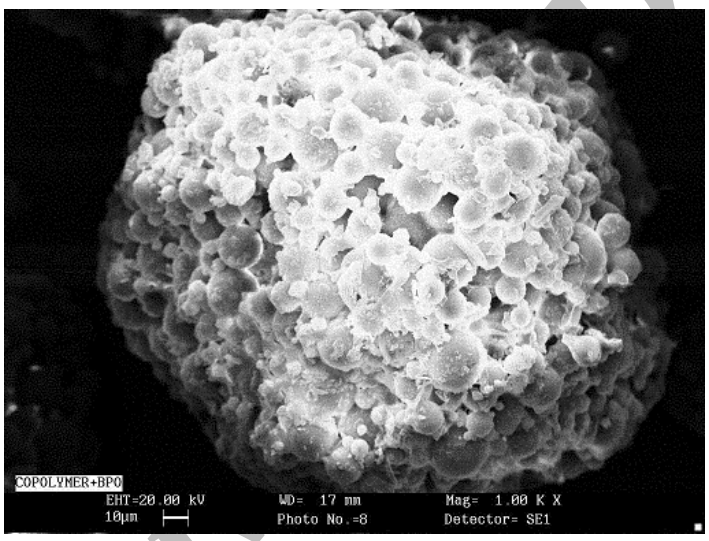


شكل ۱: توزيع اندازه ذرهاي ميكروسپونژهاي بنزوئيل پراكساید

نمودار درصد تجمعي فراواني ذرات در اشل احتمالات در برابر اندازه ذرات در اشل ميلي متري و لگاريتمي بكمك نرم افزار Sigma plot 2001 رسم گرديد و رگرسيون انجام شد باتوجه به بالا بودن r^2 (ضريب همبستگي) معادلات، انحراف معيار حسابي در تعيين اندازه ذرات ميكروسپونژ استفاده شد. محدودة اندازه ذرات ۲۳/۴۳۳± ۲۰۰ ميكرون بدست آمد. SEM بدست آمده از ميكروسپونژها نشان داد (شكل ۲) كه ساختمان پليمري ميكروسپونژ شكل كروي بخود گرفته كه تعداد زيادي ميكروسفر دارد كه به حالت خوشه انگوري دركنار يكديگر قرار گرفته و مخازن پيوسته اي را تشكيل مي دهند و هريك از مخازن بر روي سطح كروي شكل ميكروسپونژها باز مي شوند و به عنوان منافذي كه از طريق آنها ماده مؤثره مي تواند خارج گردد عمل ميكنند. نتايج بدست آمده از پيكنومتر جيوه اي و هليم دار مربوط به ميكروسپونژهادر جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول۱: نتايج مربوط به پيكنومتر جيوه اي و پيكنومتر هليم دار ميكروسپونژها

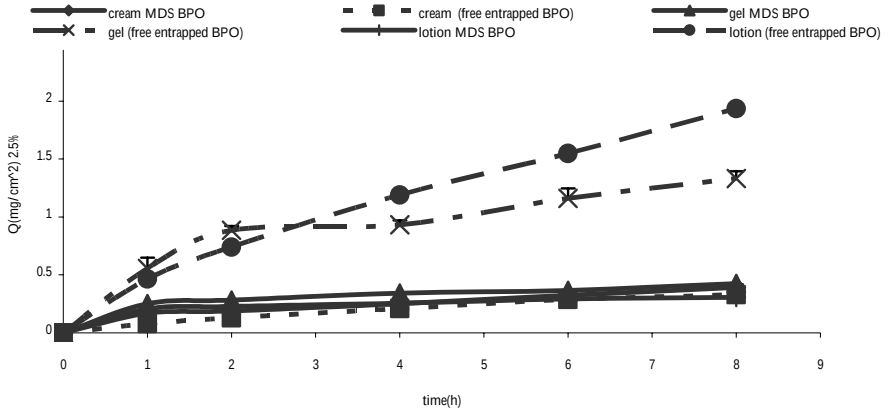
دانسيته تجمعي تام (cc/g)	۰/۷۴۷۵
سطح مخصوص تام (m^2/g)	۰/۱۳۷۰
ميانگين شعاع حفره (μ)	۱۴/۸۳۱۱
درصد پروزيته	۳/۱۸۵۳
دانسيته بالك (g/cm^3)	۰/۰۴۲۶۱
دانسيته واقعي (g/cm^3)	۱/۳۱۵۱



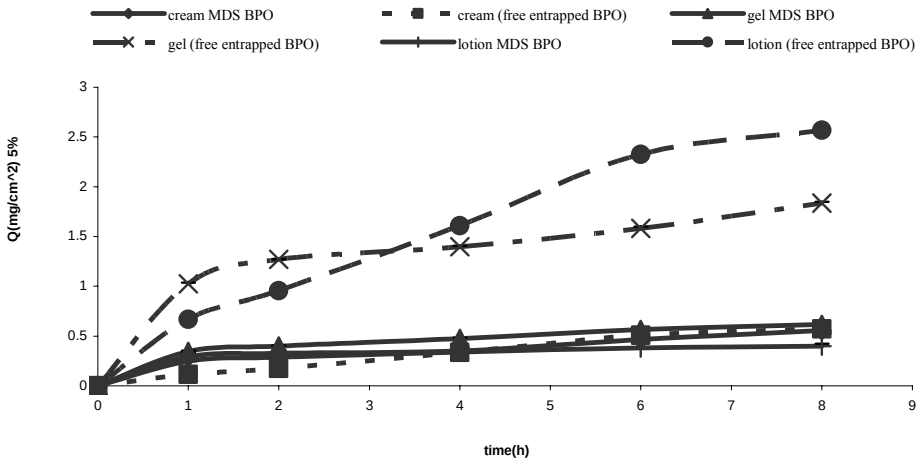
شكل ۲: SEM مربوط به ميكروسپونژ بنزوئيل پراكسايد.

نتايج GPC به صورت M_W =۱۱۲۹، M_N= ۱۰، M_Z=۹۳۸۲، M_{Z+1}= ۱۳۶۷۸، ۱۱۹N/m^2.sec =ميانگين ويسكوزيته، ۱۱/ ۱۰۲ = اينـدكس پـلي ديسپرسي بدست آمد.

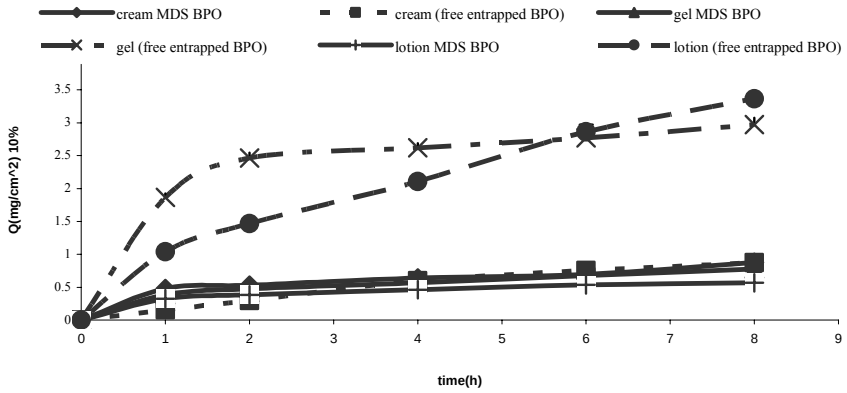
بيدهاي پليمري بين ۸۰ – ۱۰% پل عرضي تشكيل مي دهند. درصد Cross-linking از ضرب وزن منومر يا منومرهاي پلي اتيلني غير اشباع در خلوص آنها تقسيم بر وزن منومرها شامل هر دو منومرهاي منو و پلي اتيلني غير اشباع بدست مي آيد كه عدد حاصل را به ۱۰۰ ضرب كرده تا درصد بدست آيد. در اين بررسي، مقدار Cross- linking ايجاد شده (بطور تئوري) عبارتست از: وزن اتيلن گليكول دي متاكريلات (عامل ايجاد پل عرضي) ۸۵/۶ قسمت را به خلوص آن ۹۸% ضرب كرده حاصل را به مجموع وزن هر دو منومر (۱۰۲/۳ + ۸۵/۶ قسمت) تقسيم كرده و سپس به ۱۰۰ ضرب و ۴۴/۶۵% بدست آمد (۳). نتايج مقدار داروي عبور كرده از واحد سطح غشاء ديماليز بنزوئيل پراكسايد از اشكال دارويي كرم، ژل و لوسيون با غلظت هاي مختلف (۲/۵، ۵ و ۱۰%) ساخته شده از ميكروسپونژها و فرمهاي معمولي در شكل هاي ۲، ۳ و ۴ آمده است.



شکل۲: مقدار داروي عبور کرده از واحد سطح غشاء دیالیز دراشکال دارویي موضعي w/w ۲/۵%.



شکل۳: مقدار داروي عبور کرده از واحد سطح غشاء دیالیز دراشکال دارویي موضعي w/w ۵%.



شکل۴: مقدار داروي عبور کرده از واحد سطح غشاء دیالیز دراشکال دارویي موضعي w/w ۱۰%.

جدول ۲: نتایج مقادیرAUC ,DE_∞ مربوط به سه شکل داروئي کرم، ژل و لوسیون بنزوئیل پراکساید به ترتیب با غلظتهاي w/w ۲/۵، ۵ و ۱۰%

شکل دارویي موضعي ۲/۵%	AUC	DE_∞	MDT	MDR
کرم	۲۵۵۷/۳۵۸	۵/۳۲۷۸۳	۱۶۸/۵۹۸۴	۰/۰۰۳۸۴
ژل	۳۲۱۲/۱۶۴	۶/۶۹۲۰۰۸	۱۲۴/۲۴۸۴	۰/۰۰۳۲۷۴
لوسیون	۲۷۷۸/۳۹۵	۵/۷۸۸۳۲۳	۸۱/۱۸۲۹۳	۰/۰۰۲۵۸۲

شکل دارویي موضعي ۵%	AUC	DE_∞	MDT	MDR
کرم	۱۳۶۹/۵۶۶	۲/۸۵۳۲۶۳	۱۵۲/۰۵۹۱	۰/۰۰۱۷۷۵
ژل	۳۲۹۸/۱۹۹	۴/۴۷۹۱۵	۱۲۸/۲۸۶۹	۰/۰۰۳۰۶۵
لوسیون	۱۶۰۳/۰۲۳۸	۳/۳۳۱۶۱۲	۱۲۶/۵۶	۰/۰۰۱۵۲

شکل دارویي موضعي ۱۰%	AUC	DE_∞	MDT	MDR
کرم	۱۵۴۶/۱۵۷	۳/۲۲۱۱۶۱	۱۴۹/۰۲۸۵	۰/۰۰۱۶
ژل	۱۳۸۸/۹۷۸	۲/۸۹۳۷۰۵	۱۴۳/۲۶۲۵	۰/۰۰۱۹۳۱
لوسیون	۱۰۹۹/۸۶۴	۲/۲۹۱۳۸۳	۱۱۳/۱۲۲۵	۰/۰۰۱۱۹۸

جدول ۳- نتایج فلاکس، عرض از مبدأ و r^2 کرمها، ژلها و لوسیونهاي MDS و free entrapped به ترتیب براي غلظتهاي w/w ۲/۵، ۵ و ۱۰ %

اشکال دارویي BPO (%۲/۵)	فلاکس ($mg/cm^2.h$)	عرض از مبدأ (mg/cm^2)	r^2	Q_8
کرم MDS	۰/۰۳۹±۰/۰۰۹	۰/۱۶۵±۰/۰۳۳	۰/۹۷۸	۰/۳۹۲۸±۰/۰۲۸۷
کرم free entrapped	۰/۰۴۳±۰/۰۰۴	۰/۰۹۷±۰/۰۰۱	۰/۸۹۸	۰/۳۳۰۹±۰/۰۱۷
ژل MDS	۰/۰۲۷۸±۰/۰۰۱	۰/۲۶۲±۰/۰۰۴	۰/۹۵۱	۰/۴۲۵۹±۰/۰۱۳۰
ژل free entrapped	۰/۱۲۰±۰/۰۰۲	۰/۶۶۸±۰/۱۸	۰/۸۶۹	۱/۳۳۱۲±۰/۰۶۲۸
لوسیون MDS	۰/۰۱۷±۰/۱۱	۰/۲۴۲±۰/۰۰۶	۰/۸۰۶	۰/۳۲۸۶±۰/۰۱۰۴
لوسیون free entrapped	۰/۲۱۵±۰/۰۱	۰/۶۴۷±۰/۰۳۱	۰/۹۰۵	۱/۹۳۴۶±۰/۰۲۲۱

اشکال دارویي BPO (%۵)	فلاکس ($mg/cm^2.h$)	عرض از مبدأ (mg/cm^2)	r^2	Q_8
کرم MDS	۰/۰۴۵۴±۰/۰۰۳	۰/۲۸±۰/۰۲۴	۰/۹۴۴	۰/۵۵۵۴±۰/۰۲۵۴
کرم free entrapped	۰/۰۴۷±۰/۰۰۲	۰/۲۵۴±۰/۰۰۲	۰/۹۴۰	۰/۵۷۰۹±۰/۰۰۶۰
ژل MDS	۰/۰۴۶±۰/۰۰۳	۰/۳۶۰±۰/۰۰۴	۰/۹۶۱	۰/۶۱۶۶±۰/۰۱۲۸
ژل free entrapped	۱/۰۹۴±۰/۰۴۷	۰/۹۵۶±۰/۰۳۶	۰/۹۵۶	۱/۸۳۵۶±۰/۰۲۱۹
لوسیون MDS	۰/۰۲۶±۰/۰۰۱	۰/۲۶۴±۰/۰۰۳	۰/۹۱۳	۰/۴۰۰۵±۰/۰۰۹۰
لوسیون free entrapped	۰/۳۳۴±۰/۰۲۲	۰/۷۵۶±۰/۰۳۸	۰/۹۴۲	۲/۵۶۶۷±۰/۱۳۳۳

اشکال دارویي BPO (%۱۰)	فلاکس ($mg/cm^2.h$)	عرض از مبدأ (mg/cm^2)	r^2	Q_8
کرم MDS	۰/۰۶۴±۰/۰۰۵	۰/۴۸۰±۰/۰۱۵	۰/۹۴۳	۰/۸۷۹۴±۰/۰۱۸۷
کرم free entrapped	۰/۱۲۰±۰/۰۰۲	۰/۲۲۴±۰/۰۰۶	۰/۹۰۴	۰/۸۷۳۰±۰/۰۳۲۶
ژل MDS	۰/۰۶۴±۰/۰۱	۰/۴۱۰±۰/۰۱۱	۰/۹۷۴	۰/۷۷۸۳±۰/۰۴۱۵۱
ژل free entrapped	۰/۱۵۶±۰/۰۱۹	۲/۱۳±۰/۰۲۴	۰/۷۹۹	۲/۹۶۹۸±۰/۱۰۸۳
لوسیون MDS	۰/۰۲۹۴±۰/۲۲۶	۰/۳۶۱±۰/۰۲۶۴	۰/۹۱۵	۰/۵۶۵۶±۰/۰۱۹۸
لوسیون free entrapped	۰/۳۹۳±۰/۰۰۲	۱/۱۴۵±۰/۰۳۳	۰/۹۷۵	۳/۳۶۲۴±۰/۰۱۹۴

در تمام موارد مقدار رهش داروي بدام انداخته شده کمتر از داروي معمولي مي باشد. رهش دارو در ساعت اول انفجاري بوده که بعلت ادسوربه شدن داروي آزاد بر سطح میکروسپونژ مي باشد در ۷ ساعت بعد رهش خطي مي باشد. شیب قسمت خطي نمودار Q در برابر زمان فلاکس (J) یا مقدار داروي عبور کرده از واحد سطح غشاء دیالیز در واحد زمان را بدست میدهد. مقادیر فلاکس و Q_8 از روند مشابهي تبعیت مینمایند. رهش بنزوئیل پراکساید در بین اشکال داروئي فرموله شده در بین فرم هاي میکروسپونژدار و معمولي به صورت لوسیون < ژل < کرم میباشد. حامل از طریق منافذ موجود در سطح از طریق نیروهاي موئینگي به داخل میکروسپونژ نفوذ یافته و داروي حل شده به بیرون دیفوزیون مي یابد. مقادیر AUC، DE_∞، MDT و MDR حاصل از رهش میکروسپونژهاي بنزوئیل پراکساید در اشکال داروئي کرم، ژل و لوسیون با غلظتهاي w/w ۲/۵، ۵ و ۱۰% در جدول (۲) و برازش داده هاي مربوط به آزادسازي به معادلات معروف کینتیکي مربوط به فرمولاسیونهاي مختلف موضعي بنزوئیل پراکساید انجام گردید.

۴- بحث و نتیجه گیری

منومرهایي که در بیدهاي پلیمري cross-linking شده پلیمریزه شده اند. شامل منومرهاي پلي اتیلن غیر اشباع هستند که حداقل دو جایگاه غیر اشباع دارند و منومرهاي منواتیلني در ترکیب با یك یا بیشتر منومرهاي پلي اتیلن غیر اشباع بکار مي روند.

سیستمهاي MDS، بویژه از پلي استیرن یا پلي متاکریلاتهاي Cross – linked شده به روش پلیمریزاسیون سوسپانسیوني تشکیل شده اند (۴). در اکثر این سیستم ها از دي وینیل بنزن براي پلي استیرن و اتیلن گلیکول دي متاکریلات براي پلي متاکریلاتها بعنوان عوامل ایجاد کننده پل عرضي استفاده مي شود. ترکیب پلیمر MDS مي تواند بر ضریب توزیع داروي بدام انداخته شده بین حامل و سیستم میکروسپونژ مؤثر بوده و بنابراین تأثیر مستقیم بر روي سرعت آزادسازي داروي بدام انداخته شده داشته باشد (۳). در کوپلیمر MMA/EDMA، درصد Cross – linking ممکن است با ایجاد تعادل بین نسبت مقدار منومر منواتیلني غیر اشباع و منومر پلي اتیلني غیر اشباع کنترل گردد. با توجه به اینکه درصد خلوص EDMA بیشتر است درصد ایجاد پل عرضي بالایي را نشان داد. از طرفي بالا بودن در صد Cross – linked، بعلت بالا بودن خلوص عامل ایجاد کننده پل عرضي (EDMA) در کوپلیمر حاصل از پلیمریزاسیون دو منومرMMA و EDMA باعث کاهش درصد تخلخل داخلي میکروسپونژها شده است.

بیدهاي حاصل فاقد هرگونه گروه واکنشگري مانند گروههاي فونکسیونل آمینو، هیدروکسیل، کربوکسیلیك و غیره خواهد بود تا با porogen و دارو وارد واکنش بشود (۳). بطوریکه بیدهاي حاصل، به آساني تحت واکنش هاي ناخواسته قرار نگرفته و در محدودة وسیعي از pH، پایدار بوده و در برابر اکسیداسیون و احیاء مقاوم خواهند بود و در حرارتهاي بالا پایدار بوده و در برابر رطوبت مقاوم بوده و عمر قفسه اي نسبتاً طولاني خواهند داشت. موادي که حساس به شرایط پلیمریزاسیون هستند طي دو مرحله به حفرات سیستم پلیمري وارد مي شوند. ابتدا پلیمریزاسیون انجام مي شود و یك porogen در حفرات جایگزین مي شود، سپس آن خارج شده و توسط ماده موثره با نیروهاي موئینگي جایگزین مي گردد (۹). مزیت دیگر آن اینست که باعث خروج انواع مواد ناخواسته مانند منومرهاي واکنش دهنده، باقیمانده کاتالیزور و مابقي سورفاکتانتها یا پراکندگي دهنده ها بر روي سطوح کروي مي باشد. مزیت بعدي روش دو مرحله اي اینست که اجازه به انتخاب مقدار و نوع porogen بعنوان کنترل کننده خصوصیات حفره در بیدهاي تهیه شده مي دهد. در این مطالعه، بعلت حساس بودن بنزوئیل پراکساید به حرارت، آنرا ابتدا در طول روند پلیمریزاسیون بکار نبرده و بعد از تهیه کوپلیمر (MMA/EDMA)، محلول دارو (در یك حلال آلي) را افزوده و BPO (بصورت جامد) توسط جذب تماسي در حفرات impregnant مي گردد. حلال آلي ویسکوزیته نسبتاً پائیني دارد تا جذب دارو تسهیل گردد. میکروسفرها با جذب تماسي impregnant مي گردند، در impregnant کردن بنزوئیل پراکساید (جامد) در یك محلول متشکل از حلالهاي آلي مناسب که ویسکوزیته نسبي پائیني دارند وارد شده تا جذب تسهیل گردد. بعد از جذب دارو از حلال، حلال تبخیر شده یا بهمراه داروي impregnant شده در حفرات باقي مي ماند. معمولاً بنزوئیل پراکساید حداقل طي دو مرحله سیکل هاي جذب و تبخیر وارد حفرات مي گردد گاهي طي سه مرحله یا بیشتر در حفرات قرار مي گیرد. ابعاد حفرات در کرات مربوط به میکروسفرهاي تشکیل دهنده سیستم پلیمري MMA/EDMA ممکنست در رنج وسیعي تغییر کند. ایجاد ابعاد مناسب در حفرات بستگي به خصوصیات شیمیایي پلیمرهاي مورد استفاده مانند خصوصیات دیفوزیوني مربوط به دارو دارد (۱۰ و ۱۱).

با سیستمهاي پلیمري متفاوت مي توان محدوده مختلف ومناسبي از توزیع حجم حفرات را در فرمولاسیونها ایجاد کرد.نتایج مربوط به فلاکس و Q_8 اشکال دارویي کرم، ژل و لوسیون با غلظتهاي ۲/۵ ، ۵ و ۱۰% به صورت میکروسپونژدارو معمولي در جدول (۳) آورده شده است.

باتوجه به نتایج جدول (۳)، در مورد دو شکل دارویي (ژل و لوسیون) مورد مطالعه بنزوئیل پراکساید در هر سه غلظت مقادیر فلاکس و Q_8 فرم میکروسپونژدار کمتر از فرم معمولي مي باشند و از نظر آماري با $p< ۰/۰۵$ این اختلاف معني دار مي باشد. که ممکنست بعلت قرارگرفتن دارو در داخل حفرات موجود در

ميكروسپونژها ميباشد كه رهش دارو از فرمهاي ميكروسپونژدار نسبت به فرم معمولي آهسته تر صورت مي گيرند. از طرفي باتوجه به نمودارهاي مربوط به آزادسازي بنزوئيل پراكسايد از كرم ميكروسپونژدارسرعت رهش فرم MDS دار بخصوص در ساعات اوليه رهش بيشتر از فرم معمولي دارو ميباشد كه ممكنست ابتدا بعلت آزادسازي ذرات دارويي باشد كه برسطح ميكروسپونژها ادسوربه شده اند و به ترتيب افزايش غلظت اشكال دارويي موضعي، مقادير فلاكس و Q_8 افزايش نشان مي دهد. اختلاف فلاكس كرمهاي ميكروسپونژدار با كرمهاي معمولي دارو در غلظت هاي ۲/۵ و ۱۰% معني دار نميباشند ($p>0.05$) و در غلظت ۵% اختلاف معني داري بين كرمهاي معمولي و ميكروسپونژدار ديده مي شود و اختلاف Q_8 آنها در غلظت هاي ۵ و ۱۰% با ($p>0.05$) بي معني و در غلظت ۲/۵% Q_8 كرمهاي معمولي و ميكروسپونژ دار با $p<0.05$ معني دار ميباشد. در اشكال دارويي موضعي BPO با غلظت ۲/۵%، مقادير فلاكس به ترتيب براي كرم، ژل و لوسيون MDS دار به صورت ۰/۰۳۹، ۰/۰۲۷۸ و ۰/۰۱۷ كاهش مي يابند ($p<0.05$) و مقادير Q_8 به ترتيب براي لوسيون، كرم و ژل بصورت ۰/۳۲۹، ۰/۳۹۳ و ۰/۴۲۶ كاهش نشان مي دهند ($p<0.05$). در ژل و لوسيون هاي ۲/۵% ميكروسپونژهاي بنزوئيل پراكسايد، آناليز واريانس فلاكس و Q آنها در مقايسه با فرمهاي معمولي دارو معني دار ($p<0.05$) ميباشند. در اشكال دارويي موضعي BPO با غلظت ۵%، مقادير فلاكس به ترتيب براي كرم، ژل و لوسيون بصورت ($mg/cm^2.h$) ۰/۰۴۶، ۰/۰۴۵ و ۰/۰۲۶ كاهش مي يابند (اختلاف در مقادير فلاكس كرم و ژل نسبت بهم با $p>0.05$ بي معني مي با شند) و مقادير Q_8 به ترتيب براي ژل، كرم و لوسيون بصورت ۰/۶۱۷، ۰/۵۵۵ و ۰/۴۰۰ نزول مي يابند ($p<0.05$). در اشكال دارويي موضعي BPO با غلظت ۱۰%، مقادير فلاكس به ترتيب براي ژل، كرم و لوسيون بـه صورت ($mg/cm^2.h$) ۰/۰۶۴، ۰/۰۶۴ و ۰/۰۲۹۴ نزول يافته (اختلاف در مـقادير فلاكس كرم و ژل نسبت بهم با $p>0.05$ بي معني ميباشند) و مقادير Q_8 به ترتيب براي كرم، ژل و لوسيون به صورت (mg/cm^2) ۰/۸۷۹۴، ۰/۷۷۸۳، ۰/۵۶۵۶ كاهش نشان ميدهد ($p<0.05$). با توجه به نتايج بدست آمده در هر سه غلظت مقادير فلاكس و Q_8 لوسيون كمتر از دو فرم دارويي ديگراست احتمال دارد بخاطر شباهت ماهيت عامل ايجاد كننده پل عرضي EDMA با حامل پلي اتيلن گليكول لوسيون باشد باعث كاهش مقادير فلاكس و Q_8 شود در ژل ها ممكنست، شبكه ژلي حاصل از كربومر ۹۴۰ (عامل ژليفيان) با شبكه هاي كوپليمري حاصل از Cross – linking منومرها با همديگر، مانع آزاد سازي دارو شده و در نتيجه اكثراً فلاكس و Q_8 كمتري نسبت به كرمها نشان دهند. احتمال دارد كه باتوجه به نتايج GPC، وزن مولكولي پليمر بالاست كه نشان از پراكندگي اتصالات عرضي بصورت ديمر، تري مر، تترامر و غيره مي باشد ممكنست بعلت سنگيني كوپليمر مورد استفاده در اشكال دارويي لوسيون و ژل و همچنين بعلت ماهيت هيدروفيل و محلول در آب بودن آنها، دارو كمتر در داخل حاملهاي لوسيون و ژل پراكنده و تر شده و بيشتر پليمرهاي ماكروبروس impregnante برروي يكديگر ته نشست پيدا كرده و مانع از نفوذ يكنواخت حاملهاي لوسيون و ژل در آنها شده، از طرفي به لحاظ نوع امولسيون o/w كرم هاي فرموله شده و به لحاظ ماهيت ليپوفيل فاز داخلي امولسيون دركرم امكان پراكندگي ميكروسپونژها بطور يكنواخت تر نسبت به لوسيون و ژل بوده و (كينتيك رهش كرمهاي ميكروسپونژ دار، درجه اول مي باشد) و احتمال دارد كه ذرات دارو در پايه كرم يكنواخت تر از دو شكل دارويي ديگر پراكنده شده و سرعت رهش دارو بوسيله نفوذ مولكولهاي حل شده در غشاء كنترل گردد از طرفي مقدار فاز آبي موجود در فرمولاسيون كرم كمتر از ژل بوده و نفوذ دارو به بيرون از حامل بيشتر از نوع ژل مي تواند باشد و در نتيجه پليمرهاي ماكروبروس impregnante برروي يكديگر مشابه ژل و لوسيون ته نشست پيدا نكرده بطور پراكنده قرار گرفته و سپس در اثر نفوذ حامل كرم در ميكروسپونژ رهش مي يابد و مقادير فلاكس و Q_8 آن بالاتر از دو شكل دارويي ديگر است. با توجه به نتايج بالا، بـراي ايجاد اثرات آهسته دارو، بـخصوص در مناطق مو دار بدن بهتر است از فرم لوسيون MDS دار استفاده نموده و در مواردي كه اثر سريعتري از لوسيونها مد نظر باشد از كرمهاي MDS دار و براي بروز اثرات متوسطي از دارو فرم ژل MDS دار را استفاده كرد. مقادير AUC، DE_∞ در غلظتهاي ۲/۵% و ۵% در مورد كرمها كمتر از لوسيونها و مربوط به لوسيونها كمتر از ژلهاست و اين ترتيب در مورد غلظتهاي ۱۰% مقادير كرم بزرگتر از ژل و مربوط به ژل بيشتر از لوسيون تغيير مي يابد يعني بازده انحلال ژل هاي ۲/۵ و ۵% بيشتر از دو شكل دارويي ديگر و در مورد كرمهاي ۱۰% بيشتر از بقيه است.

در هر سه شكل دارويي در هر سه غلظت مقادير MDT براي كرمها بيشتر از ژلها و در مورد ژلها بيشتر از لوسيونهاي ميباشد يعني زمان متوسط انحلال كرمها بيشتر از دو شكل دارويي (مطابقت با مقادير فلاكس و Q_8 آنها) ديگر ميباشد. در بررسي كينتيك رهش فرمولاسيونهايي كه به صورت اشكال دارويي موضعي تهيه شده اند معلوم گرديد كه، كينتيك رهش كرمها، ژلها و لوسيونها در هر سه غلظت ۲/۵، ۵ و ۱۰% از مدل پياس تبعيت كرده و در هر سه غلظت توان مربوط به معادله پياس كمتر از ۰/۵ بوده و احتمالاً مكانيسم آزاد سازي پيچيده ميباشد كه ممكن است به علت اين باشد كه رهش دارو تابعي از آزاد شدن دارو از ميكروسپونژ به حامل شكل دارويي و سپس رهش از حامل به فاز گيرنده باشد.

5- References:

1. Fix J. Encyclopedia of controlled drug delivery. Edited by Mathiowitz E., John Wiley and sons, Canada, 1999, 2: 710-712.
2. Ruckenstein E. Advanced in polymer sciences, Edited by Ringsidorf H., Springer-nerlag Berlin, Heidelberg, 1997, 50-53.
3. Nacht K., Katz M. The Microspoges ®: A novel topical programmable delivery system, Topical drug delivery formulations, Marcel Dekker, New York, 1990, 299-325.
4. Mena P., Martinez R., Gallardo V. A topical formulation for benzoyl peroxide: Factors affecting release of benzoyl peroxide in topical formulations, Cosmetics and Toiletries, 1994, 109: 75-80.

۵- آدرنگي مسعود. فيزيولوژي پوست و داروهاي پوستي، جلد اول و دوم، چاپ اول، آئينه كتاب، تهران ۱۳۶۹، صص ۹۱۸-۸۹۱، ۹۲۳-۹۱۹.

6. Embil K., Nacht S. The Microsponges® Delivery System (MDS), A topical delivery system with reduced irritancy incorporating multiple triggering mechanisms for the release of actives. J. Microencapsul., 1996, 13: 575-578.
7. Costa P., Sousa Lobo J. M. Modeling and comparison of dissolution profiles Eur. J. Pharm. Sci., 2001, 13: 123-132.
8. Swarbrick J., Boylan J.C. Encyclopedia of pharmaceutical technology, Marcel Dekker Inc., New York, 1991, 121-130.
9. Crotts G., Park T.G. Preparation of porous and nonporous biodegradable polymeric hollow microspheres, J. Controlled Release; 1995, 35: 95-105.
10. Landgraf W., Li N.H., Benson J.R. Polymer micro carrier Exhibiting zero-order release, Drug Delivery Technology, 2003, 3(1): 1-10.
11. Katz M.A., Cheng C.H., Nacht S. Methods and compositions for topical delivery of benzoyl peroxide, Advanced Polymer System, U.S. Patent No. 5879716, 1999, 9: 1-20.