بررسي رفتار رئولوژيك و آزادسازي دارو از ژل اريترومايسين

ميترا جلوه گري*، محمد رضا رشيدي، ويدا رحماني
[1]دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز

تاريخ دريافت: ٨٦/٤/٣ ، تاريخ پذيرش: ٨٦/٨/١٤

Evaluation of reological behaviour and drug release from Eythromycin gel

Jelvehgari M[1]*, Rashidi M.R.[2], Rahmani V.
School of pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences
Received: 2007/6/24 , Accepted: 2007/11/5

Objective: Erythromycin acts by inhibition of protein synthesis in susceptible organisms by reversibly binding to 50S ribosomal subunits, thereby inhibiting translocation of aminoacyl transfer-RNA and inhibiting polypeptide synthesis. Erythromycin was chosen as the model drug. Erythromycin topical preparations are used for acne treatment. The aim of this work was to identify a gel with suitable rheological properties (spreadability texture and viscosity) for topical administration. **Method:** First the solubility of erythromycin in different solvents was evaluated, then formulations were prepared using gelling agent (HPC), pH of the formulations was adjusted to pH 7. The stability of gels was evaluated in three different temperatures, refrigerator, room temperature and 40°C oven. The in vitro release of drug was assessed using static diffusion cell with dialysis membrane. The concentration of drug was analyzed by means of UV spectrophotometer at 208.6 nm. **Results:** Our findings showed that increasing the amount of gelling agent, induced decreasing the drug release mean while decreasing the amount of ethanol and increasing the amount of glycerin increased the release of drug. The results showed that release of drug follows first order release mechanism. **Conclusion:** These findings show that suitable spreadability and viscosity, that permitted the most rapid release of the active principle (and hence the shortest delay in transdermal absorption).
Key words: *erythromycin, gel, hydroxylpropyl cellulose, release.*

زمينه و هدف: اريترومايسين در ارگانيسمهاي حساس، به كمك پيوند برگشت پذير با زير واحدهاي ريبوزومي ٥٠S، باعث مهار سنتز پروتئين ميگردد، بدينوسيله جابجايي آمينو آسيل ترانسفر-RNA و مهار سنتز پلي پپتيد انجام مي شود. اريترومايسين بعنوان داروي مدل انتخاب گرديد. فرآورده هاي موضعي اريترومايسين براي درمان آكنه بكار مي روند. هدف از اين بررسي، ارزيابي خصوصيات رئولوژيك (قابليت گسترش و ويسكوزيته) مناسب ژل با كاربرد موضعي است. **روش ها:** ابتدا محلوليت اريترومايسين، در حلالهاي مختلف بررسي و سپس به كمك عامل ژليفيان، ژل فرموله شده و pH آن در ٧ تنظيم گرديد. پايداري ژلها در سه دماي مختلف (يخچال، اتاق و آون) مورد بررسي قرار گرفت و مقدار آزادسازي دارو بطريق in Vitro با سلول انتشاري تك محفظه اي استاتيك با استفاده از غشاء دياليز بكمك اسپكتروفتومتر UV در طول موج ٢٠٨/٦ نانومتر، بررسي گرديد. **يافته ها:** نتايج نشان داد كه با افزايش مقدار عامل ژليفيان، رهش دارو كمتر شده در حاليكه با كاهش مقدار اتانول و افزايش مقدار گليسرين، رهش دارو از پايه افزايش مي يابد. همچنين برازش كينتيكي نشان داد كه آزادسازي ماده مؤثره از درجه اول تبعيت مي كند. **نتيجه گيري:** نتايج نشان داد كه مناسب بودن قابليت گسترش ويكنواختي نسج ژل ، امكان سريعترين آزادسازي را به ماده مؤثره ميدهد (از اينرو سبب كوتاهترين تاخير در جذب از راه پوستي مي شود).
واژه هاي كليدي: *اريترومايسين، ژل ، هيدروكسي پرويل سلولز، غشاء، آزادسازي.*

*نويسنده مسئول: دكتر ميترا جلوه گري، استاديار دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، تلفن: ٠٤١١-٣٣٩٢٦١٨، نمابر: ٠٤١١-٣٣٤٤٧٩٨

**Corresponding Author: Dr Mitra Jelvehgari, Assistant Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tel: 0411-3392618; Fax:0411- 3344798; E-mail:* mitra_jelvehgari@yahoo.com

۱- مقدمه

در سالهاي اخير، بيماران ترجيح مي دهند كه الگوهاي ساختاري فرآورده هاي موضعي مانند ظاهر، بو، يكنواختي نسج شكل دارويي، خصوصيات رئولوژيك، قابليت گسترش، ادهزيون و آزادسازي دارو بر روي پوست مطلوب باشند (۱ و ۲). مؤثربودن درمان هاي موضعي به گسترش فرمولاسيون ها در لايه پوستي بستگي داشته و باعث داورورساني دوز مناسبي از دارو مي گردد. تناسب مناسب در فرمولاسيون ها ، اين اطمينان را بوجود مي آورد كه بعد از كاربرد آنها بر روي پوست دوز مناسبي از دارو به جايگاه هدف برسد (۲). سرعت گستردگي به ويسكوزيته فرمولاسيون، سرعت تبخير حلال و ميزان افزايش ويسكوزيته با غلظت بستگي دارد (۳).

تحقيق در جذب پوستي داروها نشان داده شده است كه در مطالعات جذب پوستي داروها، آزادسازي و جذب دارو بطور invitro، از طريق سل فرانز و با روش هاي آناليـــتيكي صورت مي گيرد، ممكنست مقداري از دارو در لايه هاي مختلف پوست تجمع پيدا كرده و مقداري به microcirculation پوستي مي رسند (۴ و ۵).

همچنين لزوم تاثير فرم موضعي به سرعت آزادسازي دارو از حامل شكل دارويي بستگي دارد. بنابراين خصوصيات فيزيكوشيميايي حامل ها و دارو هر دو مورد بررسي قرار گرفتند (۶). در حقيقت الگوي كينتيك آزادسازي تداخلات حامل- دارو را نشان مي دهد. جذب از راه پوستي داروهايي كه بطور موضعي تجويز مي گردند بستگي به سرعت آزادسازي و قابليت نفوذ پوستي مولكولها ي دارو و ويسكوزيته دارند.

هدف از اين مطالعه، بررسي خصوصيات رئولوژيك اريترومايسين (داروي سالم در آكنه زنان باردار بوده و تراتوژن بودن آن به اثبات نرسيده است) از ژلهاي هيدروفيليك حاوي هيدروكسي پروپيل سلولز بوده است. در ضمن آزادسازي از سل فرانز با غشاء ديناليز و با پتري ديش (بدون غشاء) انجام مي گيرد. در فرمولاسيوني كه كمترين ديفوزيون دارو را نشان داد مقادير حامل هاي بكار رفته تغيير داده شدند.

اپتيمم سازي حامل شكل دارويي (پليمر، حلال و ...) در فرم موضعي با هدف به حداكثر رساندن بهره دهي درماني دارو صورت مي گيرد. بطوريكه ظاهر فرمولاسيون قابل قبول براي بيمار بوده، بآساني در موضع بكار رفته و به جايگاه هدف (در مدت مورد نياز) جذب گردد. هدف ديگر از اين بررسي، شناسايي بهترين فرمولاسيون با خصوصيات رئولوژيكي، قابليت گسترش و يكنواختي نسج ژل مطلوب، براي مصرف موضعي ميباشد. كه منجر به آزادسازي سريعتر دارو مي گردد (با كوتاهترين تاخير در جذب از راه پوستي مي شود) (۷).

۲- مواد و روش ها

۲-۱: مواد اوليه بكار رفته

- پودر اريترومايسين USP28 (كارخانه Lactobionate، ايتاليا)
- هيدروكسي پروپيل سلولز (گريد HPC-H، كارخانه Nippon Soda، ژاپن)
- گليسرين (كارخانه Merck ، آلمان)
- الكل اتيليك (شركت بيدستان قزوين_ ايران)
- چسب سيليكون (كارخانه Merck ، آلمان)
- پتري ديش
- آب مقطر

۲-۲: دستگاههاي مورد استفاده

- دستگاه اسپكتروفتومتر UV (Shimadzu-120-02 ، ژاپن)
- غشاء سلوفان كيسه ديناليز ساخت كارخانه Bio Gene مشهد (قطر منافذ ۵۰۰ ميكرون)
- دستگاه جذب پوستي مدل HDT6 ساخت كارخانه ERWEKA آلمان
- ترازوي حساس با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم (Shimadzu، ژاپن)
- بهم زن الكتريكي چند پره اي، مدل IKA.WERK ساخت كارخانه Janke Kunket آلمان
- بهم زن مغناطيسي ساخت كارخانه Velp ايتاليا
- دستگاه pH متر ديجيتالي ساخت كارخانه نيك افزا ايران

۲-۳: تعيين مقدار اريترومايسين

براي تعيين مقدار اريترومايسين از دستگاه اسپكتروفتومتر UV در طول موج ۲۰۸/۶ نانومتر استفاده شد. براي رسم منحني استاندارد غلظت هاي مختلف از دارو با رقيق سازي متوالي محلول استوك دارو در اتانل ۹۶ درجه در محدوده ۱۰۰-۵ ميكروگرم در ميلي ليتر تهيه و جذب نوري آنها در دستگاه اسپكتروفتومتر قرائت و منحني استاندارد رسم گرديد.

۲-۴: تهيه ژل اريترومايسين

ابتدا محلوليت اريترومايسين در حلالهاي مختلف تعيين شد، سپس ژل اريترومايسين تهيه گرديد. در داخل يك بشر، ابتدا آب مقطر مورد نياز را تا درجه حرارت ۳۵ الي ۴۰°C حرارت داده و سپس هيدروكسي پروپيل سلولز را به آن افزوده و حين بهم زدن با آب سرد خنك گرديد. ظرف مدت كوتاهي پليمر متورم و پراكنده شده و ژل تشكيل شد. محلول الكلي دارو (زير همزن) قطره قطره به آن افزوده شده و بعد از نيم ساعت ژل مطلوب تشكيل گرديد. براي همزدن اوليه هيدروكسي پروپيل سلولز از ۲۰۰ دور در دقيقه و بعد از افزايش ويسكوزيته ظاهري از ۱۰۰ دور در دقيقه استفاده شد. اجزاي تشكيل دهنده فرمولاسيون هاي مختلف ژل اريترومايسين در جدول (۱) آورده شده است و بهترين فرمولاسيون از نظر خصوصيات رئولوژيكي، شكل ظاهري، ويسكوزيته، پايداري، رهش دارو، قابليت پخش شدن

ورهش دارو بر روي سل هاي ديفوزيون (فرانز) به كمك غشاء ديااليز بررسي گرديد (۸ و ۹).

۲-۵: كنترل هاي انجام يافته

۲-۵-۱: بررسي پايداري فرآورده از نظر ارگانولپتيكي در دماهاي مختلف

به منظور ارزيابي پايداري فرآورده از نظر تغييرات و قوام در دماهاي مختلف، در ابتدا فرمولاسيونهاي تهيه شده به دو صورت تست سريع و طولاني مدت مورد ارزيابي قرار گرفتند. فرمولاسيونهاي F_1, F_2 و F_3 به علت ويسكوزيته خيلي پائين، كه در حد ژل پايدار نبودند و فرمولاسيون F_7 بخاطر ويسكوزيته بيش از حد، حذف شدند و بقيه فرمولاسيونها در تست سريع بمدت ۲۴ ساعت در دماي ۴ °C (دماي يخچال) و ۲۴ ساعت بعد در دماي ۴۰°C (دماي آون) قرار گرفتند .در تست طولاني مدت، از هر فرمولاسيون سه نمونه تهيه گرديد و به مدت ۳ ماه در دماهاي ۴ ، ۲۵ ، ۳۰ و۴۰°C نگهداري شدند.

۲-۵-۲: بررسي قابليت پخش شوندگي ژل

از روش پليت موازي براي اندازه گيري كمي نحوه گسترش ژل استفاده شد (شكل ۱). از مزاياي اين روش سادگي و ارزان بودن آنست. اين روش بر اساس راه تجويز، مساحت سطح پوشانده شده و نوع غشاء مورد استفاده طراحي شده است (۱۰). ميزان گستردگي يك گرم از هريك از فرمولاسيون هاي ژل يك دقيقه بعد از تهيه بين دو پليت شيشه اي با ابعاد ۲۰×۲۰ بعد از يك دقيقه اندازه گيري گرديد. در اين روش بطور استاندارد، وزن پليت بالايي ۱۲۵ گرم ميباشد. نمونه هاي مربوط به هر فرمولاسيون، بر روي ۳ پليت با فواصل يك دقيقه قرار داده شده و قطر گستردگي آنها اندازه گيري شد.

۲-۵-۳: اندازه گيري ويسكوزيته ژل وتاثير دما

ويسكوزيته هيدروكسي پروپيل سلولز با غلظت هاي مختلف در محلولهاي اتانولي و آب بطور جداگانه اندازه گيري گرديد. ويسكوزيته فرمولاسيونهاي ژل (Pa.S) بكمك ويسكومتر بروك فيلد مدل DVLV-II در دماي ۲۰ °C اندازه گيري شد. Spindle شماره ۲ با سرعت ۶۰ دور در دقيقه بكار رفت. تاثير دما نيز بر روي ويسكوزيته در هر دو محلول (الكلي و آبي) بررسي گرديد.

۲-۵-۴: اندازه گيري نيروي ادهزيون

نيروي ادهزيون فرمولاسيونهاي مختلف ژل اريترومايسين بكمك دستگاه مطابق شكل (۲) با استفاده از بافت بريده شده از ناحيه شكمي موش (بدون مو يا كوتاه شده) اندازه گيري شد (۱۱). ابتدا قطعات بريده شده بافت را در محلول بافر فسفات (pH=۷/۴) منجمد نموده، سپس قبل از استفاده در دماي اتاق يخ باز كرده و بكار برده شد (۱۲). در هنگام آزمايش، بخشي از پوست موش (جانب موكوسي به سمت بيرون) به ويال شيشه اي بالا (C) با چسب سيانوآكريلات(E) چسبانده شد. قطر هر يك از غشاء هاي موكوسي ۱/۵ سانتيمتر بود. ويالها را در دماي ۳۷°C بمدت ۱۰ دقيقه قرار داده شدند تا بتعادل برسند. سپس ويال بالايي (E) به ترازو متصل نموده(A) و ويال ديگر بر روي كفه ترازو با قابليت تنظيم ارتفاع آن (F) قرار داده شد. بر روي ويال (حاوي بافت موكوسي)، مقدار ثابتي (۰/۱ گرم) از ژل اريترومايسين بر روي ويال موجود در كفه ترازو قرار داده شد(D). ارتفاع ويال طوري تنظيم گرديد تا ژل بتواند به بافت هاي موكوسي هر دو ويال جذب گردد. بعد از اطمينان از تماس كامل بين بـــــافت و نمونه هاي ژل، بلافاصله با نيروي ثابت يك نيوتني و بمدت ۱۰ دقيقه detachment stress اندازه گيري گرديد. وزنه ها با سرعت ثابت به كفه طرف ديگر ترازو اضافه شدند تا دو ويال از يكديگر جدا شوند. نيروي بيو ادهزيون ، بصورت detachment stress مطابق معادله زير بر حسب $dyne/cm^2$ بيان شده است (۱۱).

$$\text{Detachment stress (dyne/cm}^2) = \frac{m.g}{A}$$

كه m (وزنه هاي اضافه شده به ترازو بر حسب گرم)، g (شتاب ثقل بر حسب cm/s^2 ۹۸۰) و A (سطح بافت موكوسي) است. detachment stress فرمولاسيونهاي مختلف ژل در زمانهاي متفاوتي از تماس با بافت موكوسي (۱، ۲، ۳، ۵ و ۱۰ دقيقه) بررسي گرديدند. زمان تماسي كه حداكثر نيروي بيو ادهزيون را نشان داد بعنوان زمان تماس اپتيمم مورد نياز براي ادهزيون كافي ژل انتخاب گرديد. همه آزمايشات براي فرمولاسيونهاي مختلف ژل سه بار تكرار شدند.

۲-۵-۳: تعيين pH ديسپرسيون ۱۰% ژل

بمنظور تعيين pH فرآورده، مخلوط هموژني از ژل و آب به نسبت۱ قسمت ژل در ۹ قسمت آب تهيه گرديد و pH مخلوط پس از رسيدن به حالت ثابت، بكمك pH- متر بررسي گرديد.

۲-۵-۴: سنجش مقدار داروي موجود در۰/۵ گرم ژل اريترومايسين

از هر يك از فرمولاسيونهاي مختلف تهيه شده، ۰/۵ گرم ژل توزين گرديد و در ۵ ميلي ليتر اتانل ۹۶ درجه خوب حل و بمدت ۵ دقيقه سانتريفوژشد. بعد يك ميلي ليتر از محلول رويي آنرا بر داشته و در مراحل مختلف با اتانل رقيق گرديد. سپس ۲ ميلي ليتر از اين محلول رقيق را داخل سل UV ريخته و جذب نوري آن را در طول موج ۲۰۸/۶ نانومتر اندازه گيري كرده وفرمولاسيون هر ژل، با ۳ بار تكرار بكمك اسپكتروفتومتر UV تعيين مقدار گرديدند.

۲-۶: روش آزمايشگاهي تعيين ميزان آزادسازي اريترومايسين از ژل

دستگاه جذب پوستي مدل HDT، به منظور تعيين جذب پوستي شكل دارويي، ژل استفاده شد كه تا حد امكان نزديكترين شرايط را نسبت به وضعيت invivo ايجاد كند. سل ها داراي يك محفظه حاوي فاز گيرنده و محلي براي قرار دادن غشاء مي با شند.

داروي مورد نظر روي غشاء قرار گرفته و در تماس با محلول فاز گيرنده قرار مي گيرند. 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 گرديد. در سلول انتشاري استاتيك فاز گيرنده ثابت مي باشد (١٣).

٢ گرم از ژل اريترومايسين بصورت كاملا" يكنواخت و با حداقل ضخامت بر روي غشاء ديالیز پهن گرديد. غشاء ديالیز حداقل بمدت ٢٤ ساعت قبل از آزمايش در اتانل ٩۶ درجه (فاز گيرنده) قرار داده شد. در نحوه ريختن اتانل بداخل سل ها بايد دقت كرد تا حباب هوا وارد نشود زيرا در اين صورت حباب هوا زير غشاء ديالیز جمع شده و در رهش دارو از فاز دهنده به فاز گيرنده اختلال ايجاد مي نمايد. دماي آب (توسط پمپ دستگاه در سل ها جريان مي يابد) در C ° ٣٧ تنظيم گرديد تا شرايط مشابه بدن ايجاد شده و بهم زن مغناطيسي دستگاه در ٧٠٠ دور در دقيقه تنظيم گرديد.

نمونه برداري در هر دو روش در فواصل زماني ١۵، ٣٠، ۴۵، ۶٠، ٧۵، ٩٠، ١٠۵ و ١٢٠ دقيقه انجام گرفته و جذب نوري ماده مؤثره را توسط دستگاه اسپكتروفتومتر UV در ٢٠٨/۶ نانومتر اندازه گيري گرديدند و بكمك منحني كاليبراسيون غلظت ماده مؤثره در زمانهاي مذكور مشخص گرديد. در هر بار نمونه برداري ١ ميلي ليتر از فاز گيرنده برداشته شده و مجددا" ١ ميلي ليتر فاز گيرنده (اتانل) به سل ها اضافه گرديد. در هر بار نمونه برداري فاز گيرنده ١ ميلي ليتر رقيق شده جهت تعيين غلظت واقعي نمونه ها از روش تصحيح حجم استفاده شد. آزمايشهاي فوق براي هر فرمولاسيون در ٣ سلول انتشاري انجام گرفت و نتايج رهش دارو در زمانهاي مورد نظر از ميانگين هر ٣ سل محاسبه شد (١٣).

٣- نتايج

٣-١: نتايج پايداري پايه دارويي از نظر ارگانولپتيكي در دماهاي مختلف

در تست پايداري (تسريع شده) از نظر قوام، رنگ و اندازه گيري مقدار دارو هيچگونه تغييري در پايه دارويي مشاهده نشد و مطابق روش شرح داده شده در قسمت سنجش مقدار داروي موجود در ٠/۵ گرم ژل اريترومايسين، مقدار دارو در نمونه اندازه گيري گرديد. در تست طولاني مدت، پايه هاي دارويي كه بمدت ٣ ماه در ۴، ٢۵ و C °٣٠ نگهداري شده بودند از نظر قوام، رنگ و اندازه گيري مقدار دارو هيچگونه تغييري نكرده بودند ولي فرمولاسيون هاي كه در دماي C °۴٠ نگهداري شده بودند بعد ٣ هفته تغيير رنگ و كاهش مقدار دارو ديده نشد. يعني فرآورده بايستي در دماي زيرC °٣٠ نگهداري شود.

٣-٢: نتايج حاصل از بررسي شكل ظاهري و قابليت پخش شوندگي ژل

تمام ژلها بايستي داراي نسج يكنواخت بوده (نسج دانه دار نباشد) و از نظر شفافيت و قابليت گسترش بر روي پوست در حد مطلوبي باشند. Vennat وهمكارانش قطر گستردگي هيدروژلهاي تهيه شده با مشتقات سلولز را اندازه گيري كرده و ثابت نمودند كه قطر گستردگي آنها بصورت خطي ميباشد (١۴ و ١۵). همچنين Panigrahi و همكارانش از دستگاه مشابهي براي بررسي گستردگي ژل هاي لينكومايسين هيدروكلراید استفاده كردند (١۶ و١٧). از معادله زير مي توان براي محاسبه سطح گسترش فرمولاسيون هاي گسترده شده در بين دو پليت استفاده كرد:

$$S = m \times \frac{1}{t}$$

S= سطح گستردگي

m = وزن گسترش يافته شكل دارويي نيمه جامد بر روي پليت بالاتر (g)

l = طول پليت شيشه اي (cm)

t = زمان (s)

سطح گسترش يافته براي نمونه ها بر حسب ميلي متر بر روي محور عمودي و افقي اندازه گيري شد و نتايج مطابق رابطه زير بيان گرديد:

$$S_i = d^2 \times \frac{\pi}{4}$$

S_i = سطح گسترش (mm^2) حاصل از مقدار نمونه (i) بكار رفته

d= ميانگين قطر گسترش (mm)

نتايج (جدول ٢) نشان مي دهد كه سطح گستردگي بعنوان فونكسيوني از مقدار ژل بكار رفته بر روي ناحيه مورد نظر ميباشد. بيشترين مقدار قطر گستردگي يا در واقع حداكثر سطح گستردگي ژل مربوط به فرمولاسيون، F_4 (mm ١٧/٣١) بود. تفاوت بين داده هاي قطر گستردگي مربوط به F_4 با ساير فرمولاسيونها معني دار نبودند ($p>٠/٠۵$).

٣-٣: تاثير ويسكوزيته و دما

در دماي C °٢٠، پراكندگي هاي آبي و اتانولي از هيدروكسي پروپيل سلولز با غلظت ٣-٠% تهيه و ويسكوزيته آنها اندازه گيري گرديدند (شكل٣). محلولهاي آبي شفاف بوده و ويسكوزيته آنها در محلولهاي الكلي غليظ تغيير مي يابد. ارتباط بين غلظت محلول الكلي و ويسكوزيته آنها مشابه محلول هاي آبي مي باشند (شكل٣). ويسكوزيته محلول هاي الكلي در برخي دماها تغيير مي نمايند. ارتباط بين دما و ويسكوزيته محلول درشكل ۴ نشان داده شده است. ويسكوزيته بتدريج با افزايش دما كاهش يافته و بطور ناگهاني در دماي بالاي C °۴۵ افت پيدا مي كند. اين پروسه برگشت پذير ميباشد. ويسكوزيته محلول الكلي با افزايش دما، كاهش يافته، اما در محلولهاي آبي، كاهش سريع در ويسكوزيته ديده نمي شود (شكل۴). افزايش غلظت پليمر باعث افزايش

سختي و چسبندگي در فرمولاسيونها مي گردد. ساختمانهاي اين سيستم ها اكثرا" از پيوند هاي هيدروژني ساخته شده اند كه به آساني توسط نيرو هاي Shear stress در آب قرار مي گيرند، پليمر شروع به باز شدن كلاف مارپيچ كرده كه منجر به افزايش در ويسكوزيته و تشكيل ژل مي گردد (١٨).

٣-٤: نيروي بيو ادهزيون

نيروي بيوادهزيون پارامتر فيزيكوشيميايي مهمي براي محصولات موضعي مي باشد. غلظت هاي مختلفي از پليمر بيو ادهزيو در ژل اريترومايسين در شكل٥ نشان داده شدند. نيروي بيوادهزيو بطور واضح، نمايانگر غلظتي از پليمرهاي بيوادهزيو، در محدوده ٣-٠/٥% افزايش نشان مي دهد(١٩). حداكثر قدرت بيوادهزيوي در غلظت ٣% هيدروكسي پروپيل سلولز، نشان داده شده است. وزن مولكولي بالاي پليمر با به حداكثر رساندن ادهزيون از طريق نيروهاي درهم پيچنده و واندروالسي اهميت پيدا مي كند (٢٠). نيروهاي ديگر بيو ادهزيو در ژل اريترومايسين شامل گروههاي تشكيل دهنده پيوند ثانويه (براي مثال هيدروكسيل، اكسيژن اتري و آمين) مي باشند كه منبع اصلي بيوادهزيون هستند (٢١ و ٢٢).

٣-٥: نتايج حاصل از سنجش مقدار داروي موجود در ٠/٥ گرم ژل اريترومايسين و pH فرمولاسيون ها

نتايج حاصل از اندازه گيري مقدار داروي موجود در ٠/٥ گرم ژل اريترومايسين و مقدار داروي تشكيل دهنده فرمولاسيون ها (برحسب $\frac{mg}{g}$) و pH فرمولاسيون ها در جدول (٢) آمده است.

٣-٦: مقايسه تاثير اجزاء فرمولاسيون در ميزان رهش دارو

ميزان آزادسازي دارو از كليه فرمولاسيونها در شكل شماره (٦) آمده است. براي مقايسه تاثير اجزاء در ميزان آزادسازي دارو در فرمولاسيونهاي ژل، فلاكس (يعني مقدار ميلي گرم داروي عبور كرده از واحد سطح غشا در برابر زمان) و Q_2 (مقدار ميلي گرم داروي عبور كرده از واحد سطح غشا تا ١٢٠ دقيقه) براي مقايسه انتخاب گرديدند (جدول ٣). نتايج رهش دارو در فرمولاسيونهاي F_4، F_5، F_6 درجدول شماره ٣ نشان داد كه از فرمولاسيون هاي F_4 تا F_6 مقدار فلاكس و Q_2 دارو بطور منظم كاهش مي يابد. اين كاهش معني دار نمي باشد($p>٠/٠٥$). در بين اين ٣ فرمولاسيون F_4 داراي بيشترين مقدار فلاكس ($mg/cm^2.h$) ٠/٣٣۶ و F_6 داراي كمترين مقدار فلاكس ($mg/cm^2.h$) ٠/٢٨۶ (اختلاف در مقادير فلاكس F_4 و F_6 نسبت بهم با $p<٠/٠٥$ معني دار مي باشند) و مقادير Q_2 به ترتيب براي F_4 و F_6 بصورت (mg/cm^2) ۴٧/۴٠٢ و ۴٧/٩٣۴ كاهش مي يابند ($p<٠/٠٥$).

نقش گليسرين در رهش دارو از پايه بررسي گرديد با مقايسه فرمولاسيونهاي F_6، F_8 و F_9 جدول شماره ٣) مشخص گرديد كه با كاهش مقدار گليسرين در F_8 نسبت به F_6، مقادير فلاكسF_6 وF_8 به ترتيب ($mg/cm^2.h$) ٠/٢٨۶ و ٠/٢٧۶ (با $p>٠/٠٥$) و مقادير Q_2 آنها به ترتيب (mg/cm^2) ۴٠/٩٣۴ و ۴٠/٢٩٧ (با $p>٠/٠٥$) اختلاف معني داري نشان نمي دهد. همچنين با مقايسه فرمولاسيون هاي F_6 با F_9 نشان داد كه با افزايش مقدار گليسرين ، مقادير فلاكسF_6 وF_9 به ترتيب ($mg/cm^2.h$) ٠/٢٨۶ و٠/٣۴١ (با $p<٠/٠٥$) و مقادير Q_2 به ترتيب (mg/cm^2) ۴٠/٩٣۴ و ۴٩/٩۶٨ (با $p<٠/٠٥$) بطور معني داري افزايش مي يابند با مقايسه فرمولاسيونهاي F_6، F_{10} و F_{11}.كه مقدار اتانول متغير بوده ولي مقادير هيدروكسي پروپيل سلولز و گليسرين ثابت است. مقادير فلاكس فرمولاسيونهاي F_6 و F_{10} به ترتيب (mg/cm^2) ٠/٢٨۶ و٠/٢٨٣ (با $P>٠/٠٥$) و همچنين مقادير Q_2 آنها به ترتيب (mg/cm^2) ۴٠/٩٣۴ و ٣٧/۵۵۵ (با $p>٠/٠٥$) افزايش معني داري نداشتند. فلاكس هاي F_6 وF_{11} به ترتيب (mg/cm^2) ٠/٢٨۶ و ٠/٣۴٣ (با $P>٠/٠٥$) مقادير Q_2 آنها به ترتيب (mg/cm^2) ۴٠/٩٣۴ و ۴٨/٠٩ (با $p<٠/٠٥$) بطور معني داري افزايش نشان داد. بطوركلي افزايش مقدار گليسرين، آزادسازي دارو را افزايش داده، در حاليكه افزايش مقدار اتانول (حلال دارو) بعلت تمايل بيشتر به دارو باعث كاهش آزادسازي دارو گرديد.

٣-٧: بررسي كينتيك رهش دارو

به منظور بررسي نقش پليمري و فاز روغني در كينتيك رهش دارو، نتايج حاصل از داده هاي رهش فرمولاسيون هاي مختلف ژل اريترومايسين با بررسي ٣ مدل درجه يك، پپاس و هيگوشي مورد مقايسه قرار گرفتند با مقايسه ضريب همبستگي مدل هاي مختلف، كينتيك رهش داروها در فرمولاسيون هاي مختلف بررسي شدند (٢٣). با توجه به جدول ۴ مشخص مي شود كه رهش در همه فرمولاسيون ها از درجه اول تبعيت مي كند.

جدول ۱: اجزاء تشکیل دهنده فرمولاسیون هاي مختلف ژل اریترومایسین

شماره فرمولاسیون	ایترومایسین (g)	هیدروکسي پروپیل سلولز (g)	گلیسرین (g)	اتانول (g)	آب (g)
F1	۲	۲	۵	۵۷/۹۵	۳۳/۰۵
F2	۲	۲/۵	۵	۵۷/۹۵	۳۲/۵۵
F3	۲	۳	۵	۵۷/۹۵	۳۱/۰۵
F4	۲	۳/۲۵	۵	۵۷/۹۵	۳۱/۸
F5	۲	۳/۵	۵	۵۷/۹۵	۳۱/۵۵
F6	۲	۳/۷۵	۵	۵۷/۹۵	۳۱/۳
F7	۲	۴	۵	۵۷/۹۵	۳۱/۰۵
F8	۲	۳/۷۵	۳	۵۷/۹۵	۳۳/۳
F9	۲	۳/۷۵	۷	۵۷/۹۵	۲۹/۳
F10	۲	۳/۷۵	۵	۶۲/۹۵	۲۶/۳
F11	۲	۳/۷۵	۵	۵۲/۹۵	۳۶/۳

جدول ۲: نتایج سنجش مقدار داروي موجود در ۰/۵ گرم ژل اریترومایسین، میانگین قطر گستردگي فرآورده

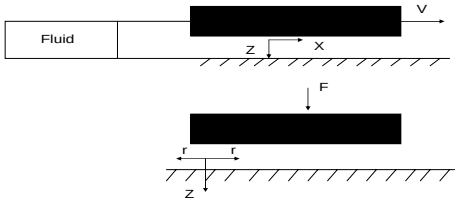
شماره فرمولاسیون	انحراف معیار میانگین مقدار دارو (SD±mg)	میانگین قطر گسترش (SD±mm)	pH
F4	۱۰/۰۳±۰/۰۵	۱۷/۳۱±۳/۲۵	۷/۶۷
F5	۱۱/۰۱±۰/۱۳	۱۵/۰۲±۲/۸۹	۷/۵۹
F6	۹/۹۸±۰/۰۸	۱۳/۱۹±۲/۹۳	۷/۵۷
F8	۹/۹۶±۰/۲۸	۱۲/۳۲±۲/۸۱	۷/۴۶
F9	۱۰/۰۱±۰/۶۵	۱۳/۱۱±۱/۳۹	۷/۸۳
F10	۹/۹۷±۰/۳۲	۱۲/۱۴±۱/۸۹	۷/۵۱
F11	۹/۹۸±۰/۲۶	۱۲/۸۲± ۱/۷۶	۷/۹۱

جدول ۳: میانگین مقادیر فلاکس و Q2 در فرمولاسیون هاي مختلف ژل اریترومایسین

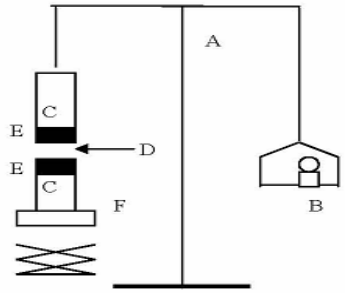
شماره فرمولاسیون	فلاکس ($mg/cm^2.h$)	عرض از مبداء (mg/cm^2)	r^2	Q_2 (mg/cm^2)
F_4	۰/۳۶۶±۰/۰۰۲	۴/۴۳۹±۰/۰۲۱	۰/۹۹۰۸	۴۷/۴۰۲±۰/۵۲۴
F_5	۰/۳۵±۰/۰۲۱	۳/۸۵±۰/۰۶۴	۰/۹۹۴۹	۴۳/۶۹۹± ۰/۶۶
F_6	۰/۲۸۶±۰/۰۲۷	۷/۹۳±۰/۱۶۸	۰/۹۹۸۱	۴۰/۹۳۴±۰/۵۱۸
F_8	۰/۲۷۶±۰/۰۸	۷/۲۴۸±۰/۴۲۲	۰/۹۹۳	۴۰/۲۹۷±۱/۰۵۲
F_9	۰/۳۴۱±۰/۰۲	۹/۲۱±۰/۰۲۵	۰/۹۸۴	۴۹/۹۶۸±۰/۷۹۲
F_{10}	۰/۲۸۳±۰/۱۷۴	۴/۹۵۲±۰/۰۴۲	۰/۹۸۹	۳۷/۵۵۵± ۰/۷۳۳
F_{11}	۰/۳۴۳±۰/۰۰۶	۷/۳۷۱±۰/۰۱۳	۰/۹۸۲	۴۸/۰۹ ±۲/۵۴۸

جدول ٣: نتايج حاصل از برازش داده هاي رهش از فرمولاسيونهاي مختلف ژل اريترومايسين

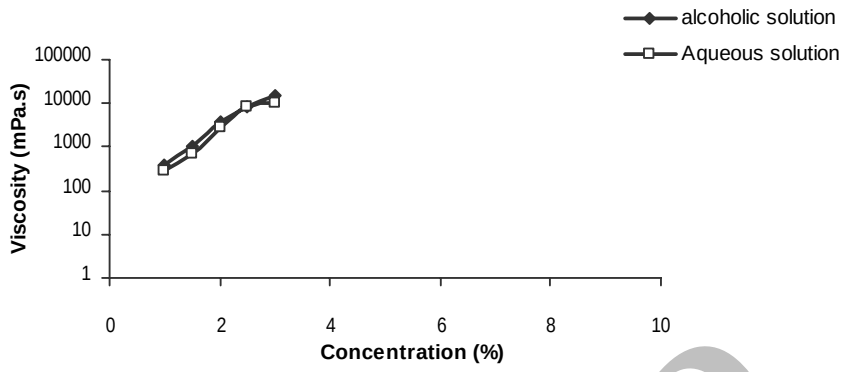
		F4	F5	F6	F8	F9	F10	F11
First order ln (1-f)=kt	K	-٠/٠٠٨٨	-٠/٠٠٧٨	-٠/٠٠٧٣	-٠/٠٠٧٨	-٠/٠٠٩٨	-٠/٠٠٧٨	-٠/٠٠٩٥
	RSQ	٠/٩٩٩٥	٠/٩٩٣٨	٠/٩٩٦٧	٠/٩٦٠٦	٠/٩٦٢٨	٠/٩٦٠٦	٠/٩٧٠٠
	%D	٧٧٧	٣١٢	٢٥٨	١٣٩٠	١١٠٨	١٣٩٠	٥٣٣
Peppas ln=lnk+n lnt	n	٠/٦٦٩٧	٠/٧٧٧	٠/٨٥١٨	٠/٧٥٧٥	٠/٥٨٨٢	٠/٧٥٧٥	٠/٧٢٩٢
	K	٠/٠٢٥٨	٠/٠١٥٦	٠/٠١٠٦	٠/٠١٥٣	٠/٠٣٨٢	٠/٠١٥٣	٠/٠٢٠١
	RSQ	٠/٩٨٩٩	٠/٩٨٥	٠/٩٨١٢	٠/٩٥٣٤	٠/٩٧٠٧	٠/٩٥٣٤	٠/٩٨٠٩
	%D	١١٥	٣٠٨	٤٨٧	٤٨٩	٧٩	٤٨٩	٢١٥
Higuchi f=kto.5	K	٠/٠٧١٦	٠/٠٧	٠/٠٦٨٧	٠/٠٦٩٦	٠/٠٧٤٢	٠/٠٦٩٦	٠/٠٧٦٨
	RSQ	٠/٩٩٠٨	٠/٩٩٤٩	٠/٩٩٨١	٠/٩٧٧٣	٠/٩٩	٠/٩٧٧٣	٠/٩٧٦٦
	%D	١٥٥٦٤	٢٩٠٦٨	٤٩٣٠٨	٣٩٤٢٢	١٠٠٧٣	٣٩٤٢٢	٢٨٣٢٧



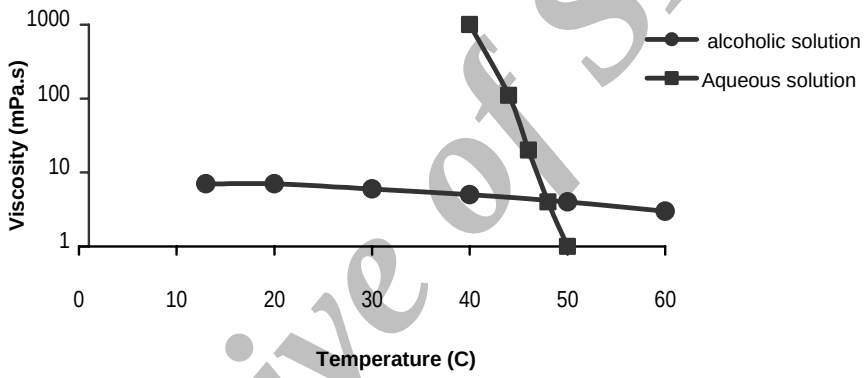
شكل١: بطور شماتيك finger geometry را بعنوان پليت هاي موازي نشان مي دهد كه در آن V= حجم انگشت، Z= ضخامت نمونه، X= تنش برشي يا مماسي،F= نيروي بكار رفته بين دو انگشت ،r= شعاع انگشت مي باشند.



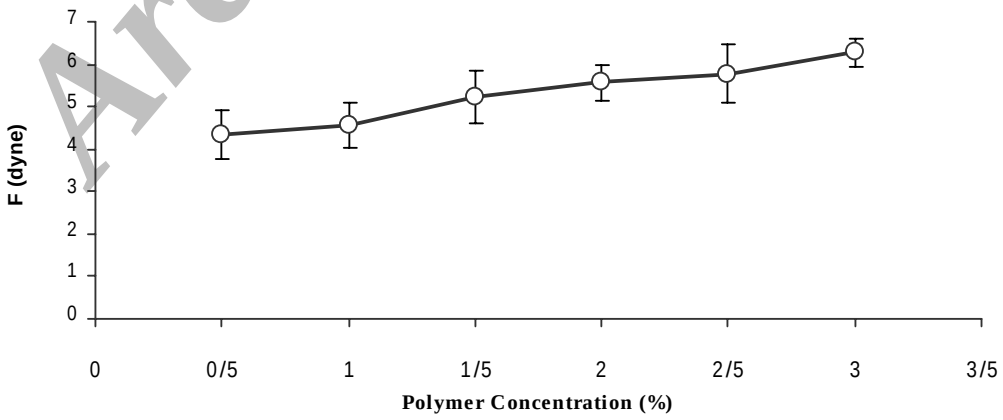
شكل٢: دستگاه اندازه گيري نيروي ادهزيون: A) ترازوB) وزنه ها C) ويال شيشه اي D) ژل اريترومايسين E) بافت موشF) بالابر (تنظيم كننده ارتفاع).



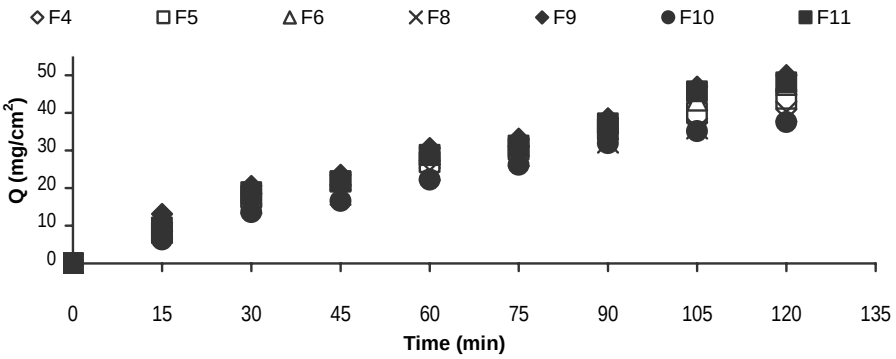
شکل ٣- نمودار ویسکوزیته در برابر غلظت هاي مختلف محلولهاي اتانولي و آبي HPC



شکل ٤- نمودار ویسکوزیته در برابر دما ي محلولهاي آبي و الکلي HPC



شکل ٥: ارتباط بین نیروي ادهزیو (F) و غلظت پلیمر در ژلهاي اریترومایسین



شكل۶- نمودار Q در برابر زمان فرمولاسيون هاي مختلف مربوط به ژل اريترومايسين.

۴- بحث

بيشترين مقدار قطر گستردگي ژل مربوط به فرمولاسيـــــــون F_4 (۱۷/۳۱ mm) بود ولي نسبت به فرمولاسيون هاي ديگر تفاوت معني داري نشان نداد ($p>۰/۰۵$). زيرا در بين فرمولاسيونها كمترين مقدار هيدروكسي پروپيل سلولز (سيالتر) و گليسرين نقش كمكي در گسترش ژل را نشان داد. قابليت گسترش، از فاكتورهاي مهم در درمان بوده و بعنوان شاخصي از سهولت كاربرد بر روي موضع مورد نظر ميباشد.

در فرمولاسيونهاي F_4، F_5 و F_6 كه درصد هاي گليسرين و اتانول ثابت هستند و جزء متغير، درصد عامل ژليفيان (هيدروكسي پروپيل سلولز) مي باشد مي توان نتيجه گرفت كه مقدار عامل ژليفيان، كنترل كننده رهش دارو از ژل مي باشد. فرمولاسيونهاي F_6 در مقايسه با بقيه داراي ويسكوزيته بالا و فرمولاسيون F_4 داراي ويسكوزيته پايين بودند (F_7 بعلت ويسكوزيته بيش از حد، از نظر رهش دارو مورد بررسي قرار نگرفتند). به طوركلي، افزايش ويسكوزيته اكسيپيان، عامل نامساعدي در آزادشدن داروها بوده و برعكس، كاهش ويسكوزيته اكسيپيان سبب سهولت آزادشدن ماده مؤثره مي شود (۲۴).

در بررسي نقش گليسرين در آزادسازي دارو ملاحظه گرديد كه به علت كوسولوانت ونرم كنندگي و بالا بردن ميزان ديفوزيون دارو، اثر گليسرين در افزايش ميزان آزادسازي به مراتب بيشتر است. با مقايسه فرمولاسيون هاي مختلف نشان داده شد كه از يك طرف افزايش هيدروكسي پروپيل سلولز، رهش دارو را كاهش داده و از طرف ديگر افزايش مقدار گليسرين و كاهش مقدار اتانول، مقدار رهش را افزايش مي دهند.

در بررسي نقش فاز پليمري، گليسرين و اتانول در كينتيك رهش دارو مشاهده گرديد كه كينتيك رهش دارو در اكثر فرمولاسيون ها درجه اول مي باشد. از فرمولاسيونهاي F_4 تا F_6 (به استثناي F_4 كه بيشترين ضريب همبستگي را دارد) با افزايش مقدار عامل ژليفيان (نسبت به فرمولاسيون F_4)، ضريب همبستگي درجه اول كاهش مي يابد. يعني با كاهش مقدار عامل ژليفيان (هيدروكسي پروپيل سلولز)، رهش دارو به حالت خطي نزديكتر مي شود.

براي بررسي تاثير اجزاء فرمولاسيون در كينتيك رهش دارو، فرمولاسيونهاي F_6، F_8 و F_9 با هم و با F_4 (بالاترين ضريب همبستگي) مقايسه شدند. با تغيير مقدار گليسرين، ضريب همبستگي تغيير مي يابد كه اين كاهش ضريـــــــــــب همبستگي با كاهش مقدار گليسرين كمتر مي شود ($p>۰/۰۵$).

همچنين فرمولاسيونهاي F_6، F_{10} و F_{11} با هم و با F_4 مقايسه شدند (در هر چهار فرمولاسيون مقدار هيدروكسي پروپيل سلولز يكسان بوده ولي در فرمولاسيون F_{10} مقدار اتانول افزايش يافته و در F_{11} مقدار آن كاهش يافته بود) كه اين مقايسه نشان داد كه با تغيير مقدار اتانول، ضريب همبستگي مدل درجه اول نسبت به فرمولاسيون F_4 كاهش مي يابد كه اين كاهش ضريب همبستگي با كاهش درصد اتانول، بيشتر است ($p>۰/۰۵$). همچنين فرمولاسيون هاي$F6$، F8 و F_9 با هم ، F_6، F_{10} و F_{11} با هم و با F_4 مورد مقايسه قرار گرفتند كه نشان داد افزايش مقدار اتانول، ضريب همبستگي را بيشتر از حالت افزايش مقدار گليسرين كاهش مي دهد. چون اتانول حامل اريترومايسين بوده و در نتيجه مقدار اتانول تاثير بيشتري را در كنترل رهش دارو از پايه دارد. با توجه به نتايج بالا، مي توان نتيجه گرفت كه هيدروكسي پروپيل سلولز و افزايش مقادير گليسرين و اتانول نقش بيشتري در كنترل رهش دارو دارند. بنابراين مقدار رهش دارو از فرمولاسيون F_4 تا F_6 كاهش مي يابد كه اين كاهش رهش در ساعات اوليه كمتر است زيرا در ساعات اوليه نسبت داروي موجود در پايه به پليمر بيشتر بوده

ولي با گذشت زمان اين اختلاف رهش، به علت کاهش نسبت دارو به پليمر بيشتر مي شود (٢٥).

۵- نتيجه گيري

با بررسي کينتيکي فرمولاسيونهاي تهيه شده، بهترين فرمولاسيون F_4 با ضريب همبستگي بالاتر از بقيه فرمولاسيونها مي باشد. اين فرمولاسيون در دماهاي مختلف ۴، ۲۵و ۳۰ درجه سانتيگراد پايداري خوبي داشته و از نـــــظر ويسکوزيته در حد مطلوب مي باشد و قابليت گسترش و ادهزيون مناسبي بر روي پوست دارد. نتايج نشان داد که مناسب بودن قابليت گسترش ويکنواختي نسج ژل ، امکان سريعترين آزادسازي را به ماده مؤثره ميدهد (از اينرو سبب کوتاهترين تاخير در جذب از راه پوستي مي شود). برازش کينتيکي فرمولاسيون ها نيز نشان داد که آزادسازي ماده مؤثره با مدل درجه اول تبعيت مي کند.

6- References:

1. Barry B.W., Grace A. J., Sensory testing of spreadability: Investigation of eroadability: Investigation of rheological conditions operative during application of topical preparations. J. Pharm. Sci. 1972, 61(3), 335-341.
2. Jones D. S., Woolfson A. D., Brown A. F., Texture analysis and flow rheometry of novel, bioadhesive, antimicrobial oral gels. Pharm. Res. 1997, 14 (4), 450-457.
3. Rance R.W. et al., Studies of the factors controlling the action of hair sprays. Part I: The spreading of hair spray resin solutions on Hair. J. Soc. Cosm. Chem. 1973, 24 (7), 501–522.
4. Barry, 1990 B.W. Barry, Dermatological formulations percutaneous absorption, Marcel Dekker, New York, 1990, pp. 145–150.
5. Hassan, 2002 E.M. Hassan, Spectrophotometric and fluorimetric methods for the determination of meloxicam in dosage forms, J. Pharm. Biomed. Anal. 2002, 27, pp. 771–775.
6. Dasandi et al., 2002 B. Dasandi, H. Shivaprakash, H. Saroj and K.M. Bhatt, LC determination and pharmacokinetics of meloxicam, J. Pharm. Biomed. Anal. 2002, 28, pp. 999–1008.
7. Welin-Berger et al., 2001 K. Welin-Berger, J. A.M. Neelissen and B. Borgenstahl, The effect of rheological behavior of a topical anesthetic formulation on the release and permeation rates of the active compound, Eur. J. Pharm. Sci. 2001, 13, pp. 309–318.
8. " Physician's Desk Reference" (PDR), 53rd ed., Medical Economics Mont vale, 1999, pp. 3289-3292.
9. Ansel H.C., Popovich N.G., Allen J.L.V., Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems, 6th ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1998, p.281.
10. Martine M L., Cussler E. L., Predicting subjective spreadability, viscosity, and stickiness, J. Pharm. Sci., 1975, 64(6): 976-982.
11. Ch'ng H.S., Park H., Kelly P., Robinson J.R., Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery II. Synthesis and evaluation of some swelling water-insoluble bioadhesive polymers. J. Pharm. Sci. 1985, 74: 339-405.
12. Wong C.F., Yuen K.H., Peh K.K., An in-vitro method for buccal adhesion studies: importance of microparticles with mucosa. J. Control Release.1990, 12: 31-37.
13. Zats J.L., Gels, in: Lieberman H.A., Rieger M.M., Banker G.S., Pharmaceutical dosage forms: Disperse systems, vol.2, 2nd ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1996, pp. 399-400.
14. B. Vennat B., Hydrogels based on cellulose derivatives: validation of the spreading diameter measurement, STP Pharm. Sci., 1994, 4(6): 453-457.
15. Vennat B., Comparison of physical stability of astringent hydrogels based on cellulose derivatives, Drug Dev. Ind. Pharm., 1995, 21 (5), 559-570.
16. Panigrahi L., Formulation and evaluation of lincomycin HCL gels, Ind. J. Pharm. Sci., 1995, 559-570.
17. Paula I. C., Development of ointment formulations prepared with achyrocline satureioides spray-dried extracts, Drug Dev. Ind. Pharm., 1998, 24 (3): 235-241.
18. Wade A., Weller PJ. Handbook of pharmaceutical excipients, 4th American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Society of great Britian, Press (London), 2003, pp. 7, 204, 71, 336.
19. Hunt G., Kearney P., Kellaway I.W., Mucoadhesive polymers in drug delivery systems. In: Johnson P, Lloyd Jones JG, and Ellis H. eds. Drug delivery systems: Fundamentals and Techniques. England, 1987, 180-199.
20. Ahuja A, Khar RK, Ali J. Mucoadhesive drug delivery systems. Drug Dev Ind Pharm 1997; 23: 489-515.
21. Choi HK, Jung JH, Ryu JM, Yoon SJ, Oh YK, Kim IS. Trails of in-situ gelling and mucoadhesive acetaminophen liquid suppository. Int J Pharm 1998; 165: 33-44.
22. Mikos AG, Peppas NA. Bioadhesive analysis of controlled-release systems. IV. An example method for testing the adhesion of microparticles with mucosa. J Control Release 1990; 12: 31-37.
23. Wallhausser K. H., Sorbic acid, in: Kabara J. J., Cosmetic and drug preservation principles and practicer, Marcel Dekker, New York, 1984, 668-679.
24. Ansel H.C., Popovich N.G., Allen J.L.V., Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems, 6th ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1998, p.281.
25. Davis S. S., Khanderia M.S., Rheological characterization of plastibase and the effect of formulation variables on the consistency of these vehicles, part 3: Oscillatory testing, Int. Pharm., Tech. prod. Manufacturing, 1981, vol (2 April), 13-18.