

بررسی تأثیر عوامل فرمولاسیون بر ویژگی های امولژل اسپرونولاکتون ۵ درصد

مجید سعیدی^۱

کتایون مرتضی سمنانی^۳

بهاره بهمنی^۵

جعفر اکبری^۱

حمید رضا کلیدری^۲

چکیده

سابقه و هدف: بیماری هیرسوتیسم یا افزایش رویش ناخواسته موهای ترمینال از جمله مشکلاتی است که بر الگوی زندگی فرد تأثیر می گذارد. اسپرونولاکتون از جمله داروهایی است که در درمان این عارضه به کار می رود. عوارض جانبی اسپرونولاکتون خوراکی سبب شده است که فرمولاسیون موضعی این دارو مورد توجه قرار گیرد. در این پژوهش به بررسی نقش عوامل مختلف در فرمولاسیون امولژل اسپرونولاکتون پرداخته شده است.

مواد و روش ها: در این پژوهش از پلیمر کربوپیل TR2 جهت تهیه امولژل استفاده گردید. هم چنین تأثیر سایر اجزای فرمولاسیون از جمله مقادیر حامل های فاز مایه نیز مطالعه شد. سپس ویژگی های فیزیکی فرآورده های تهیه شده تا مدت دو ماه بررسی گردید. جهت مطالعه آزادسازی دارو از دستگاه انحلال شماره ۲ فارماکوپه ایالات متحده استفاده شد. بدین منظور فرآورده در داخل کیسه دیالیز قرار داده شد و میزان آزادسازی دارو تا مدت ۲۴ ساعت انجام پذیرفت. جهت مطالعه میزان جذب پوستی از سلول توزیع و پوست موش استفاده گردید. میزان داروی وارد شده به فاز گیرنده به روش اسپکتروفتومتری فرابنفش اندازه گیری گردید. جهت بررسی کینتیک آزادسازی و جذب پوستی، داده های به دست آمده به سه مدل درجه صفر، یک و هیگوشی برازش گردید.

یافته ها: نتایج حاصل از بررسی ویژگی های فیزیکی فرآورده های حاصل نشان دهنده عدم پایداری فرآورده های حاوی گلیسرین بود. این یافته ها بیانگر تأثیر مقدار پلیمر بر کیفیت فرآورده بود. هم چنین میزان رهش دارو با افزایش میزان پلیمر کاهش یافت. بررسی pH نشان داد تمامی فرآورده ها در محدوده pH پوست بودند. مطالعه جذب پوستی فرآورده منتخب، بیانگر $39/61 \pm 4/2$ درصد جذب دارو پس از ۲۴ ساعت می باشد.

استنتاج: نتایج حاصل از این مطالعه بیانگر تأثیر میزان پلیمر، نوع و مقدار حامل در فاز مایه بر ویژگی های امولژل دارو می باشد. مطالعات رهش و جذب پوستی نیز بیانگر مناسب بودن فرآورده امولژل اسپرونولاکتون، به عنوان یک فرآورده موضعی مناسب با جذب پوستی مطلوب می باشد.

واژه های کلیدی: اسپرونولاکتون، امولژل، آزادسازی، جذب پوستی، کینتیک

مقدمه

هیرسوتیسم به افزایش رشد موهای ترمینال در پوست نواحی وابسته به آندروژن (شامل پشت لب بالا، چانه، گونه، پشت، سینه، شکم و داخل کشاله ران) در زنان اطلاق می شود (۱).

E-mail: majsaeedi@yahoo.com

مؤلف مسئول: مجید سعیدی - گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۱. گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۴. مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۵. کمیته تحقیقات دانشجویی، معاونت تحقیقات و فن آوری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۱۲/۵

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۱۰/۱۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۸/۶

شد. این مطالعه بر روی هیرسوتیسم به طور کلی (بدون تفکیک علت بروز و بدون بررسی اولیه هورمونی) انجام شد، که اثر بخشی بهتری را در مقایسه با فرم خوراکی نشان داد (۸). در یک مطالعه که در سال ۱۹۹۶ انجام پذیرفت تاثیر فرآورده موضعی اسپرونولاکتون بر کاهش ترشحات سبوم بر روی پوست ناحیه صورت مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل تاثیر معنی داری را در کاهش ترشحات سبوم در افراد سالم نشان نداد و این فرضیه قوت گرفت که این دارو تنها در مقادیر افزایش یافته سبوم موثر می باشد (۱۱). این فرآورده به صورت لوسیون ساختنی نیز توسط برخی از متخصصین برای درمان موضعی اختلال هیرسوتیسم استفاده می شود. در پژوهش دیگری که بر روی اثربخشی دو شکل خوراکی و موضعی اسپرونولاکتون، بر وضعیت آندروژن ها صورت پذیرفت، شکل موضعی عوارض جانبی سیستمیک کم تری را نشان داد (۱۲). هم چنین در گزارش دیگری درماتیت تماسی ناشی از مصرف موضعی این دارو ارایه شده است (۱۳).

ژل ها و امولسیون ها به صورت ترکیبی یکی از اشکال دارویی جدید را به وجود می آورند که به آن امولژل گفته می شود. امولژل امولسیون است که می تواند از هر دو نوع روغن در آب یا آب در روغن باشد که با اضافه شدن یک عامل ژل کننده به صورت ژل در می آید. پلیمرهایی که بدین منظور، به عنوان امولسیفایر و قوام دهنده به کار می روند، به دلیل ظرفیت ژل کنندگی اجازه می دهد تا این ترکیبات در فرمولاسیون امولسیون ها و کرم های پایدار با کاهش کشش سطحی و هم زمان افزایش ویسکوزیته فاز آبی استفاده شود (۱۴).

ژل های پوستی دارای چندین خواص مطلوب مانند تیکسوتروپی، فاقد چربی بودن، گسترش راحت روی پوست، به راحتی قابل شستو شو بودن، نرم کنندگی، سازگاری با تعداد زیادی از مواد جانبی و محلول بودن در آب می باشند (۱۵). با وجود مزایای بالای ژل یک

در نواحی مانند چانه و پشت لب، به طور طبیعی موهایی به صورت کرک وجود دارد که پس از بلوغ در پسران و ترشح آندروژن ها و به ویژه تستوسترون، فولی کولهای موی این نواحی، که تحت کنترل آندروژن ها می باشند، به موهای ترمینال تبدیل می شوند. همین امر در هیرسوتیسم در خانم ها اتفاق می افتد و بالا رفتن سطح آندروژن سبب تبدیل موهای کرک مانند فوق به موهای ضخیم می گردد که به طور طبیعی در این نواحی دیده نمی شوند (۲). بروز هیرسوتیسم یا با افزایش مقدار آندروژن ها ایجاد می گردد یا پاسخ بافت های هدف (فولیکول های مو) به آندروژن ها به شکل غیر طبیعی افزایش می یابد (۱). برنامه درمانی در این افراد بر پایه ایجاد تعادل در این اختلال هورمونی است که از جمله سرکوب تخمدان و غده فوق کلیه در ترشح آندروژن (۳)، مهار عملکرد آندروژن در فولیکول مو با استفاده از بلاک کننده های گیرنده آندروژنی در فولیکول مو و استفاده از مهار کننده های آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز (عامل تشکیل شکل فعال دی هیدروتستوسترون) را می توان نام برد. در کنار این درمان ها از روش های همراه مانند اپیلاسیون (فیزیکی یا شیمیایی)، الکترولیز و یا موبری با لیزر استفاده می گردد (۴، ۵).

اسپرونولاکتون یک آنتاگونیست آلدوسترون و یک آنتاگونیست رسپتورهای آندروژنی است (۶). نتایج آزمون های بالینی نشان داده است که استفاده خوراکی از این دارو به مدت شش ماه به شکل معنی داری سبب کاهش میزان رشد موهای ناخواسته شده است (۱، ۷). اسپرونولاکتون به طور موضعی در درمان آکنه با مقدار ۵ درصد مورد استفاده قرار گرفته است (۸، ۹). در مطالعه ای که در سال ۱۳۸۰ بر روی کرم ۲ درصد این دارو انجام شد، تاثیر مناسبی را نشان داد (۱۰). در مطالعه دیگری که در سال ۱۳۸۵ بر روی ۷۹ بیمار انجام شد، اثر کرم ۵ درصد اسپرونولاکتون با گروه دریافت کننده داروی خوراکی (بدون در نظر گرفتن پلاسبو) بررسی

شماره ۱ مشاهده می گردد. جهت تهیه فرآورده، پلی مر TR2 در آب حاوی محافظ (متیل پارابن ۰/۲ درصد) و PEG 200 پراکنده شد و مدت ۲۴ ساعت زمان داده شد تا هیدراته شود. اسپیرونولاکتون به میزان ۵ درصد در سیستم حلال فاز روغنی (پارافین مایع و توئین ۸۰) حل شد، پس از حرارت دادن و رساندن دما به ۶۰ درجه سانتی گراد، فاز های آبی (آب، پلی اتیلن گلیکول، گلیسرین، و پلیمر) و روغنی به هم اضافه شد و مخلوط گردید. در نهایت با اضافه نمودن تری اتانول آمین، pH مخلوط به محدوده خنثی نزدیک شد تا ژل تشکیل شود. فرآورده های تهیه شده جهت بررسی های بعدی در داخل تیوب بسته بندی گردید.

بررسی فرآورده های تهیه شده

جهت بررسی های فیزیکی فاکتورهای مختلف مانند بروز پدیده سینرز (syneresis، خروج مایع در اثر ماندن، از پیکره ژل)، تورم (swelling) و قوام بررسی گردید. پایداری فیزیکی در دمای محیط و یخچال انجام پذیرفت (۱۶). جهت تعیین مقدار، یک گرم از فرآورده در بافر اسیدی حل شد و پس از صاف کردن و رقیق سازی مقدار ماده موثره به روش اسپکتروفتومتری تعیین شد.

بررسی انحلال

از دستگاه انحلال USP II برای تست انحلال استفاده شد. غشاهای دیالیز ۲۷ کیلو دالتون (بیوژن،

محدودیت عمده آن ها در دارو رسانی داروهای آب گریز می باشد، بنابراین برای غلبه بر این محدودیت، امولژل ها مورد استفاده قرار می گیرند، به گونه ای که نه تنها پایه بسیار خوبی برای دارو های آب گریز می باشند، بلکه دارای خواص منحصر به فرد ژل ها نیز هستند (۱۵). امولژل های پوستی نیز دارای خواص مطلوب مانند تیکسوتروپی، فاقد چربی بودن، گسترش راحت روی پوست، به راحتی قابل شستشو بودن، نرم کنندگی، عمر مفید طولانی، شفاف و خوش ظاهر می باشند (۱۴). در این پژوهش به بررسی اثر عوامل مختلف فرمولاسیون بر پایداری فیزیکی امولژل ۵ درصد اسپیرونولاکتون و بررسی جذب پوستی آن، پرداخته می شود.

مواد و روش ها

مواد مورد استفاده

اسپیرونولاکتون ساخت شرکت بهداشت کار ایران؛ پارافین مایع، پلی اتیلن گلیکول ۲۰۰ (PEG 200)، پروپیلن گلیکول، اتانول، گلیسرین، توئین ۸۰، و متیل پارابن ساخت شرکت مرک آلمان؛ پلیمر کربوپل TR2 ساخت شرکت BF Goodrich کشور آمریکا؛ و تری اتانول آمین ساخت شرکت آکروس ایالات متحده بود.

تهیه فرآورده اسپیرونولاکتون

اجزای فرمولاسیون های مورد بررسی در جدول

جدول شماره ۱: اجزای مورد استفاده در تهیه فرمولاسیون های مورد بررسی

pH	اجزای فرمولاسیون (گرم در هر ۱۰۰ گرم فرآورده)								فرمولاسیون	
	گلیسرین	TEA	Tween 80	آب	PEG 200	پلیمر TR2	متیل پارابن	اسپیرونولاکتون		پارافین مایع
۵/۴۳±۰/۲۸	-	qs*	۰/۵	۶۳/۸	۱۰	۰/۵	۰/۲	۵	۲۰	F1
۵/۶۴±۰/۲۱	-	qs	۰/۵	۶۳/۵۵	۱۰	۰/۷۵	۰/۲	۵	۲۰	F2
۵/۳۲±۰/۱۹	-	qs	۰/۵	۶۳/۳	۱۰	۱	۰/۲	۵	۲۰	F3
۵/۵۸±۰/۲۵	-	qs	۰/۵	۵۸/۵۵	۱۰	۰/۷۵	۰/۲	۵	۲۰	F4
۵/۱۸±۰/۲۳	-	qs	۰/۵	۶۸/۵۵	۵	۰/۷۵	۰/۲	۵	۲۰	F5
۵/۱۳±۰/۱۹	-	qs	۰/۵	۶۸/۳	۵	۱	۰/۲	۵	۲۰	F6
۵/۷۲±۰/۲۴	۵	qs	۰/۵	۵۸/۵۵	۱۰	۰/۷۵	۰/۲	۵	۲۰	F7
۵/۸۳±۰/۲۶	۱۰	qs	۰/۵	۵۳/۵۵	۱۰	۰/۷۵	۰/۲	۵	۲۰	F8
۵/۴۸±۰/۱۷	۱۵	qs	۰/۵	۴۸/۵۵	۱۰	۰/۷۵	۰/۲	۵	۲۰	F9
۵/۳۹±۰/۲۱	۵	qs	۰/۵	۵۸/۳	۱۰	۱	۰/۲	۵	۲۰	F10
۵/۵۲±۰/۲۵	۱۰	qs	۰/۵	۵۳/۳	۱۰	۱	۰/۲	۵	۲۰	F11
۵/۴۹±۰/۱۸	۱۵	qs	۰/۵	۴۸/۳	۱۰	۱	۰/۲	۵	۲۰	F12

qs: به مقدار لازم

$$Q_t = k_0 \cdot t$$

در این رابطه Q_t معادل مقدار داروی حل شده تا زمان t و k_0 ثابت سرعت درجه صفر دارو است. در مدل درجه یک تغییرات مقدار ماده حل نشده به زمان، با توان اول مقدار داروی حل نشده ارتباط مستقیم دارد:

$$\ln M = \ln M_0 - k_1 t$$

در این رابطه M ، مقدار داروی حل نشده در زمان t ، M_0 مقدار تام داروی مورد مطالعه و k_1 ثابت سرعت درجه اول است.

مدل هیگوشی در بیان رهش دارو از ماتریکس های همگن به کار می رود. در این حالت رهش دارو به وسیله نفوذ مواد محلول در ماتریکس کنترل و محدود می شود و مکانیسم آزاد سازی از دیفوزیون پیروی می کند (۱۹ و ۲۰). در این مدل مقدار داروی حل شده با ریشه دوم زمان در ارتباط است:

$$Q_t = k_{Ht}^{1/2}$$

آنالیز آماری

آنالیز آماری داده های به دست آمده با استفاده از آنالیز واریانس و به دنبال آن آزمون نیومن-کولز (Newman-Keuls) صورت گرفت و ارزش $p < 0.05$ به عنوان معنی دار بودن اختلاف در نظر گرفته شد.

یافته ها

جذب فرابنفش داروی اسپیرونولاکتون برای غلظت های ۱، ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۵ میکروگرم بر میلی لیتر، در طول موج ۲۳۹ اندازه گیری شد. جهت حذف خطای بین-روز و درون-روز در رسم منحنی استاندارد، سنجش جذب غلظت های فوق در سه روز و هر روز سه مرتبه انجام پذیرفت. بر اساس میانگین داده های جذب به دست آمده، معادله زیر به دست آمد:

$$\text{Abs.} = 0.0477 \text{ Conc.} + 0.0061$$

$$r^2 = 0.9992$$

نتایج حاصل از بررسی فاکتورهای فیزیکی فرمولاسیون های مورد مطالعه در فاصله دو ماه، در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. همان گونه که

ایران، که از ۲۴ ساعت قبل در بافر هیدراته شده بود، از فرآورده اسپیرونولاکتون پر شد، و سپس به صورت معلق در محیط انحلال قرار داده شد. از بافر HCl با pH=4.5 به حجم ۹۰۰ میلی لیتر، در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد، به عنوان محیط انحلال استفاده شد. سرعت چرخش پدل ۵۰ دور در دقیقه بود. تست انحلال برای هر فرمولاسیون ۳ بار تکرار گردید. طول مدت آزمایش ۲۴ ساعت بود و نمونه گیری ابتدا هر ۱۵ دقیقه سپس هر ۳۰ دقیقه و بعد از آن هر ساعت انجام شد (۱۷).

بررسی جذب پوستی دارو

بررسی جذب پوستی دارو با استفاده از سلولهای توزیع و پوست موش انجام شد. بدین منظور ابتدا حیوان بیهوش شده و موهای پوست ناحیه شکمی کوتاه گردید. سپس پوست از ناحیه مذکور جدا شد و چربیها و بافتهای اضافی از آن کنده شد. نمونه فوق در بافر فسفات pH ۷/۲ (حاوی پتاسیم دی هیدروژن فسفات و سدیم هیدروکساید) به مدت ۲۴ ساعت در یخچال قرار گرفت و کاملاً هیدراته شد. پس از قرار دادن پوست بر روی سلول توزیع مقدار مشخصی از فرآورده (توزین شده) بر روی پوست مالیده شد و در فواصل زمانی مشخص نمونه برداری انجام شد (۱۸). مقدار ماده دارویی جذب شده در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به روش اسپکتروفتومتری UV تعیین گردید.

بررسی کینتیک آزاد سازی دارو

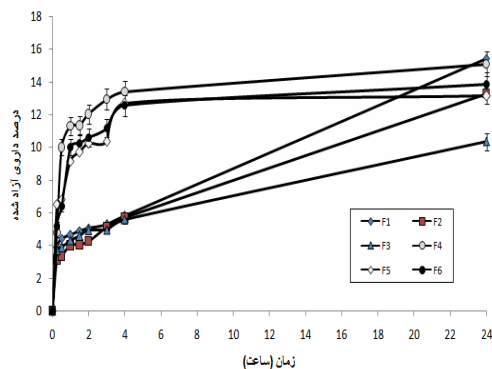
بررسی کینتیک آزاد سازی دارو بر اساس سه مدل درجه صفر، درجه یک و هیگوشی انجام پذیرفت. بر این اساس داده های جذب به مدل های فوق برازش شد و بر اساس ضریب تعیین و مجموع مربعات تفاضل، بهترین مدلی که هم خوانی را با داده های حاصل دارد، تعیین گردید. بررسی کینتیک در مورد داده های جذب پوستی نیز انجام پذیرفت. در مدل درجه صفر، مقدار داروی حل شده، غیر وابسته به میزان داروی اولیه است:

ساعت ارزیابی گردید. نمودار شماره ۲ روند جذب پوستی از این فرآورده را نشان می دهد. جهت بررسی کینتیک جذب، داده های به دست آمده به سه مدل کینتیک صفر، یک و هیگوشی برازش شد. در مدل

جدول شماره ۲: نتایج حاصل از بررسی فرآورده های تهیه شده پس از ۲ ماه مطالعه

فرمولاسیون	بررسی های انجام شده			
	سینرز ^۱	قوام	تورم	یکخواختی
F ₁	ندارد	کم	ندارد	خوب
F ₂	ندارد	خوب	ندارد	خوب
F ₃	ندارد	زیاد	ندارد	متوسط
F ₄	ندارد	خوب	ندارد	خوب
F ₅	ندارد	زیاد	ندارد	متوسط
F ₆	ندارد	زیاد	ندارد	متوسط
F ₇	ندارد	خوب	ندارد	نامناسب
F ₈	ندارد	زیاد	ندارد	نامناسب
F ₉	ندارد	زیاد	ندارد	نامناسب
F ₁₀	ندارد	خوب	ندارد	نامناسب
F ₁₁	ندارد	زیاد	ندارد	نامناسب
F ₁₂	ندارد	زیاد	ندارد	نامناسب

^۱ سینرز: جدا شدن مایع از بافت ژل،



نمودار شماره ۱: روند آزادسازی دارو از خلال غشاء در فرمولاسیون های مورد بررسی که از پایداری مناسبی برخوردارند

درمورد سیستم های ژل پدیدیده تغییر ویژگی فرآورده به دنبال گذشت زمان اتفاق می افتد، لذا ضروری است تا در یک بازه زمانی، ویژگی های فیزیکوشیمیایی سیستم ارزیابی گردد. در این مطالعه نیز تا مدت دو ماه این ویژگی ها بررسی گردید. نتایج ارزیابی در زمان های ابتدای بررسی و پیش از برطرف شدن کامل تنش اعمال شده از روند ساخت قابل قبول بود و فرآورده یکنواخت، با قوام خامه ای و بدون هرگونه عدم یکنواختی بافت فرآورده بود (داده های مربوطه ارائه نشده است)، اما با گذشت زمان و رسیدن سیستم به حالت تعادل، ویژگی های فرآورده به شکل بارزتری نمود پیدا کرد. همان گونه که مشاهده می گردد پدیده سینرز و تورم در هیچ یک از نمونه ها دیده نشد، اما تغییرات قوام و بروز ناپایداری مانند دوفاز شدن سیستم پس از گذشت دو ماه در برخی از فرمولاسیون ها مشاهده گردید. با توجه به نتایج بررسی پایداری فرمولاسیون ها، پس از دو ماه، شش فرمولاسیون نخست انتخاب گردید و مطالعات انحلال بر روی آن ها انجام پذیرفت. نتایج حاصل از بررسی رهش اسپیرونولاکتون در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است.

نتایج حاصل از برازش داده های رهش در سه مدل کینتیک درجه صفر، درجه یک و هیگوشی در جدول شماره ۳ نشان داده شده است.

جهت بررسی جذب پوستی، فرمولاسیون F₂ به عنوان پایدارترین و مناسب ترین امولژل انتخاب گردید. با استفاده از سلول توزیع جذب پوستی تا ۲۴

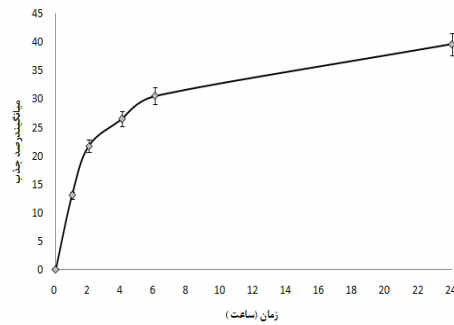
جدول شماره ۳: نتایج حاصل از برازش داده های رهش در مدل های کینتیک

مدل های کینتیک مورد مطالعه									فرمولاسیون
مدل درجه صفر			مدل درجه یک			مدل هیگوشی			
SS	r ²	k ₀	SS	r ²	K ₁	SS	r ²	K _H	
۵۰۸۲۹	۰/۹۹۸۲	۰/۰۰۰۱	۴۸۴۶۰	۰/۹۹۸۱	-۰/۰۰۰۱	۱۱۷۱۹	۰/۹۵۲۵	۰/۰۰۳۴	F ₁
۵۱۲۵۶	۰/۹۸۸۸	۰/۰۰۰۱	۴۹۶۱۷	۰/۹۹۱۰	-۰/۰۰۰۱	۱۰۰۴۴	۰/۹۸۶۵	۰/۰۰۳۱	F ₂
۵۹۳۰۳	۰/۹۷۳۴	۰/۰۰۰۱	۵۸۲۵۲	۰/۹۷۶۰	-۰/۰۰۰۰۱	۲۷۳۹۳	۰/۹۹۲۷	۰/۰۰۲۰	F ₃
۶۹۴۲۰	۰/۳۵۸۵	۰/۰۰۰۱	۶۸۳۸۸	۰/۳۷۵۳	-۰/۰۰۰۰۱	۴۹۷۰۷	۰/۵۳۳۲	۰/۰۰۲۱	F ₄
۶۹۳۰۵	۰/۴۵۸۵	۰/۰۰۰۱	۶۸۳۸۱	۰/۴۶۶۰	-۰/۰۰۰۰۱	۵۰۱۵۶	۰/۶۵۶۱	۰/۰۰۱۸	F ₅
۶۸۱۶۳	۰/۴۱۹۲	۰/۰۰۰۱	۶۷۱۶۴	۰/۴۳۱۸	-۰/۰۰۰۰۱	۴۶۰۰۴	۰/۶۱۵۵	۰/۰۰۲۱	F ₆

افزایش قدرت مرطوب کنندگی استفاده می‌شود، به همین منظور از مقادیر ۵-۱۵ درصد گلیسرین استفاده شد. در تمامی فرمولاسیون‌های مذکور این امر سبب کاهش پایداری فیزیکی فرمولاسیون‌های مورد مطالعه شد. علت این امر را می‌توان به ویژگی‌های هیدروفیل شدید گلیسرین و خروج آب از حوزه امولژل مربوطه دانست که بر روی پایداری فرآورده تاثیر دارد. تمام فرمولاسیون‌ها از نظر pH در محدوده مناسب بودند.

اسپیرنولاکتون یک داروی ضد فشار خون بوده که اثرات ضد آندروژنی آن نیز شناخته شده است. اثرات ضد آندروژن اسپیرنولاکتون موضعی نیز در حیوانات ثابت شده است. در یک مطالعه، شهرتی و همکارانش به مطالعه تاثیر کرم موضعی ۵ درصد اسپیرنولاکتون برای درمان هیرسوتیسم پرداختند. در این پژوهش به تهیه فرآورده کرم پرداخته شد. جهت بررسی میزان تاثیر فرآورده اسپیرنولاکتون، تعداد ۷۷ بیمار مبتلا به هیرسوتیسم به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و ۳۹ نفر کرم اسپیرنولاکتون و ۳۸ نفر قرص اسپیرنولاکتون دریافت کردند. در این پژوهش مشخص شد مصرف کرم در مقایسه با مصرف قرص، با کاهش بیشتر در نمره هیرسوتیسم و عوارض جانبی کمتر همراه بود. این موارد در کنار نیاز به درمان دارویی طولانی مدت در بیماران مبتلا به هیرسوتیسم، مطرح کننده مزیت استفاده از کرم اسپیرنولاکتون می‌باشد (۸). در پژوهشی دیگر افضلی و همکارانش به مطالعه تاثیر ژل ۵ درصد اسپیرنولاکتون در درمان آکنه پرداختند. جهت بررسی میزان تاثیر داروی اسپیرنولاکتون، تعداد ۷۸ بیمار مبتلا به فرم خفیف تا متوسط آکنه ولگاریس به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و ۳۸ نفر ژل ۵ درصد اسپیرنولاکتون دریافت کردند و ۴۰ نفر گروه کنترل بودند. درمان بیماران به مدت ۳ ماه ادامه یافت و پاسخ به درمان توسط ۲ شاخص ارزیابی شد. در این مقاله ادعا شده است که ژل اسپیرنولاکتون با استفاده از محیط مایبی تهیه

درجه صفر $k_0 = 0/0002$ ، $t^2 = 0/746$ و $SS = 333337$ تعیین گردید. این نتایج برای مدل درجه یک $-0/0002$ $k_1 = 0/797$ ، $t^2 = 0/797$ و $SS = 29375$ و برای مدل هیگوشی $k_H = 0/0078$ ، $t^2 = 0/873$ و $SS = 12718$ محاسبه شد.



نمودار شماره ۲: روند جذب پوستی اسپیرنولاکتون از فرمولاسیون F۲

بحث

مقایسه فرمولاسیون‌های F1 تا F3 که فرمولاسیون‌های مشابه دارند و تنها میزان پلیمر در آن‌ها تغییر نموده است، نشان می‌دهد که در فرمولاسیون F1 اگرچه یکنواختی مناسب است ولی قوام فرآورده پایین می‌باشد. در F3 با افزایش میزان پلیمر، قوام مناسب است ولی به علت درصد بالای پلیمر عدم یکنواختی مشاهده می‌گردد. اما در فرمولاسیون F2 که دارای ۰/۷۵ درصد از پلیمر می‌باشد، بررسی‌های فیزیکی تا دو ماه، حکایت از مناسب بودن فرآورده دارد. در فرمولاسیون F4، محتوای فاز روغنی ۵ درصد افزایش داده شد که نتایج حاصل، نشان از پایداری فرآورده و تحمل تنش افزایش فاز روغنی تا مقدار مورد نظر دارد. در فرمولاسیون F5 و F6، میزان پلی اتیلن گلیکول ۲۰۰ به نصف کاهش داده شد. این امر، اگرچه باعث بروز سینرز، تورم و دو فاز شدن نگردید و قوام فرآورده مذکور هم مناسب بود، ولی یکنواختی مناسبی در فرآورده‌ها مشاهده نشد، لذا در سایر فرمولاسیون‌ها میزان پلی اتیلن گلیکول ۲۰۰ در حد ۱۰ درصد حفظ شد. در بسیاری از فرمولاسیون‌های موضعی از گلیسرین به عنوان یک جاذب الرطوبه با توان

گردید، به همین منظور تلاش گردید تا فرآورده بیان شده به عنوان کنترل تهیه گردد، که علی‌رغم افزایش نسبت کمک حلال، فرآورده مطابق روش بیان شده در مقاله مذکور قابل تهیه نبود. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد، ژل موضعی ۵ درصد اسپیرونولاکتون منجر به کاهش در تعداد کل ضایعات پوستی در آکنه و لگاریس می‌شود، در حالی که هیچ اثر قابل توجهی بر روی شدت ضایعات ندارد (۹).

در یک پژوهش، سعادت و همکارانش به مطالعه تاثیر کرم موضعی ۲ درصد اسپیرونولاکتون برای درمان هیرسوتیسم پرداختند. این پژوهش که در دو فاز انجام شده است، در مرحله اول فرمولاسیون مناسب اسپیرونولاکتون موضعی تهیه شد. بدین ترتیب که کرم‌های حاوی ۲ درصد اسپیرونولاکتون در پایه کرم‌های آبی، تامپون، محو شونده، روغنی و گلد کرم ساخته شد و سپس آزمون‌های کنترل فیزیکی و شیمیایی شامل آزمون‌های بررسی خصوصیات ظاهری، بررسی یکنواختی، قوام ظاهری و قابلیت پخش، آزادسازی ماده مؤثر از پایه کرم و تعیین مقدار ماده مؤثر روی کرم‌های ساخته انجام شد. در مرحله دوم پژوهش، بهترین فرمولاسیون کرم ساخته شده روزانه ۲ بار به مدت ۳ ماه در ۱۲ خانم ۵۰-۱۷ ساله مبتلا به هیرسوتیسم خفیف تا متوسط استفاده شد. هیرسوتیسم این بیماران عمدتاً در ناحیه صورت بود و هر بار ۱ گرم از کرم اسپیرونولاکتون را فقط در یک طرف صورت می‌مالیدند. در مدت درمان هیچ یک از بیماران موهای صورت را بر نداشتند. یافته‌های به دست آمده از این بررسی‌ها نشان داد که کرم اسپیرونولاکتون ۲ درصد تهیه شده در پایه کرم آبی، بهترین و پایدارترین کرم بوده و خصوصیات فیزیکی و شیمیایی مناسبی داشت (۱۰). همین امر نشان می‌دهد که ساختار امولژل می‌تواند یک فرآورده مناسب برای درمان بیماری‌هایی همچون آکنه و هیرسوتیسم باشد. بیماری آکنه با افزایش سطح سبوم همراه است (۲۱)، لذا استفاده از فرآورده‌ای که محتوای روغن پایین و فاز

مایه بیش تری داشته باشد، افزون بر پذیرش بیش تر بیمار، مانع از چرب شدن بیش تر پوست می‌گردد. در درمان هیرسوتیسم نیز کاربرد امولژل در مقایسه با کرم، امکان توزیع بهتر فرآورده را در محل‌های دارای مو، فراهم می‌آورد که همین امر می‌تواند در موفقیت درمان موثر باشد. جهت مطالعه آزادسازی دارو از غشای پلیمری استفاده گردید. مطالعه آزادسازی اسپیرونولاکتون از فرمولاسیون‌های مورد بررسی نشان می‌دهد که پس از گذشت سه ساعت اختلاف معنی‌داری در سه فرمولاسیون F1 تا F3 مشاهده نمی‌شود. پس از ۲۴ ساعت نتایج بیانگر کاهش رهش دارو با افزایش میزان پلیمر است ($P < 0/01$). تغییر فرمولاسیون در F4 تا F6 با تغییر نسبت فاز روغنی و مایه افزایش آزادسازی دارو گردید ($P < 0/01$). علت پایین بودن میزان آزادسازی دارو در تمامی فرمولاسیون‌های مورد مطالعه، حلالیت بسیار پایین دارو در فاز گیرنده بوده ولی جهت مشابه سازی شرایط پوست از بافر استفاده شد.

بررسی کینتیک آزادسازی دارو در فرمولاسیون‌های مورد مطالعه الگوی متفاوتی را نشان می‌دهد. در فرمولاسیون F1 که حاوی ۵ درصد پلیمر می‌باشد، کینتیک رهش غالب مدل درجه صفر می‌باشد؛ در حالی که در فرمولاسیون F2 با افزایش میزان پلیمر به ۷۵/۰ درصد بیش ترین هم‌خوانی با کینتیک درجه یک مشاهده می‌گردد. اما در فرمولاسیون F3 افزایش میزان TR2 به میزان یک درصد شبکه ژل قوی تری ایجاد می‌کند و کینتیک رهش از مدل هیگوشی تبعیت می‌کند. بررسی کینتیک آزادسازی در فرمولاسیون F4 با تغییر میزان فاز روغنی، تاثیر شدیدی بر کینتیک آزادسازی اعمال می‌نماید و در روند آزادسازی نسبت به F2 کاملاً تغییر می‌یابد. مدل کینتیکی غالب مدل هیگوشی می‌باشد.

تغییر حامل پلی اتیلن گلیکول نیز سبب تاثیر بر روند رهش دارو می‌گردد به گونه ای که در

جذب از کینتیک مدل هیگوشی تبعیت می‌کند. این میزان جذب پوستی می‌تواند بسیار ایده‌آل باشد. در مطالعات جذب پوستی که بر روی سایر داروها با ویژگی‌های مشابه (لیوفیل) انجام پذیرفته است، حداکثر میزان جذب در مقادیر کم تری مشاهده شده است. در مطالعه‌ای که برای افزایش جذب پوستی پیروکسیکام صورت پذیرفت، حداکثر میزان جذب پس از ۲۴ ساعت، حدود ۱۸ درصد مشاهده گردید (۲۲). در مطالعه دیگری که به بررسی جذب پوستی داروی فلوکونازول پرداخته شد، نیز به شکل مشابهی درصد جذب پوستی پائینی دیده شد. در این مطالعه نانوذرات لیپیدی دارو در مقایسه با فرم معمول فرآورده مورد مقایسه قرار گرفت. حداکثر میزان جذب پوستی در این پژوهش تا ۱۲ ساعت به مرز ۶ درصد رسید. این امر بیانگر جذب پوستی پایین داروها در تجویز موضعی می‌باشد (۲۳).

سپاسگزاری

بدینوسیله از همکاری معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران، جهت حمایت مالی از این پژوهش سپاسگزاری می‌گردد. این مقاله حاصل پایان‌نامه دکترای حرفه‌ای داروسازی خانم بهاره بهمنی می‌باشد.

References

1. Blume-Peyvati U, Hahn S. Medical treatment of hirsutism, *Dermatol Ther* 2008; 21(5): 329-339.
2. Mofid A, Seyyed Alinaghi SA, Zandieh S, Yazdani T. Hirsutism. *Int J Clin Prac* .2008; 62(3): 433-443.
3. Lowenstien EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther* 2006; 19(4): 210-223.
4. Koulouri O, Conway GS. A systemic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women, *Clin Endocrin*. 2008; 68(5): 800-805.
5. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformine in polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2003; 361(9372): 1894-1901.
6. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol*. 2000; 52(5): 587-594.

7. Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Sys Rev.* 2009; 15(2):CD000194.
8. Shohrati M, Davoudi SM, Sadr SB, Jahandideh H, Sabouri-Yazdi Sh. Formulation of Spironolactone Cream and Comparative Evaluation of Oral and Local Spironolactone Efficacy in Management of Hirsutism. *Kowsar Med J.* 2006; 11(3): 235-240.
9. Afzali BM, Yaghoobi E, Yaghoobi R, Bagherani N, Dabbagh MA. Comparison of the efficacy of 5% topical spironolactone gel and placebo in the treatment of mild and moderate acne vulgaris: a randomized controlled trial. *J Dermatol Treat.* 2012; 23(1): 21-25.
10. Saadat N, Salehi P, Emami A, Mortazavi AR. Preparation and clinical assessment of spironolactone-containing cream on hair growth hirsutism women. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism (IJEM).* 2001; 3(1): 31-36.
11. Yamamoto A, Ito M. Topical spironolactone reduces sebum secretion rates in young adults. *J Dermatol.* 1996; 23(4): 243-246.
12. Messina M, Manieri C, Musso MC, Pastorino R. Oral and topical spironolactone therapies in skin androgenization. *Panminerva Med.* 1990; 32(2): 49-55.
13. Corazza M, Strumia R, Lombardi AR, Virgili A. Allergic contact dermatitis from spironolactone. *Contact Dermatitis.* 1996; 35(6): 365-366.
14. Khullar R, Kumar D, Seth N, Saini S. Formulation and evaluation of mefenamic acid emulgel for topical delivery. *Saudi Pharm J.* 2012; 20(1):63-67.
15. Mohamed MI. Optimization of chlorphenesin emulgel formulation. *AAPS J.* 2004; 6(3): 81-87.
16. Saeedi M, Morteza-Semnani K, Ghoreishi MR. The treatment of atopic dermatitis with licorice gel, *J Dermatol Treat.* 2003; 14(3): 153-157.
17. Phatak AA, Chaudhari PD. Development and evaluation of nanostructured lipid carrier (NLC) based topical delivery of an anti-inflammatory drug, *J Pharm Res.* 2013; 7(8): 677-685.
18. Saeedi M., Morteza-Semnani K. Effect of Essential oil of *Eryngium caeruleum* on percutaneous absorption of piroxicam through rat skin. *J Essent Oil Bear Pl.* 2008; 11(5): 485-495.
19. Higuchi T. Mechanism of sustained action medication, theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J Pharm Sci.* 1963; 52: 1145-1149.
20. Saeedi M, Morteza-Semnani K, Sagheb-doust M. Evaluation of *Plantago major* L. seed mucilage as a rate controlling matrix for sustained release of propranolol hydrochlorid. *Acta Pharm.* 2013; 63(1): 99-114.
21. Olutunmbi Y, Paley K, English JC. Adolescent female acne: ethiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21(4): 171-176.
22. Saeedi M, Morteza-Semnani K. Effect of Essential oil of *Eryngium caeruleum* on percutaneous absorption of piroxicam through rat skin. *J Essent Oil Bear Pl.* 2008; 11(5): 485-495.
23. Gupta M, Vyas SP. Development, characterization and in vivo assessment of effective lipid nanoparticles for dermal delivery of fluconazole against cutaneous candidiasis. *Chem Phys Lipid.* 2012; 165(4): 454-461.

Effect of Formulation Ingredients on Spironolactone 5% Emulgel

Majid Saedi¹,
Katayoun Morteza-Semnani²,
Bahareh Bahmani³,
Jafar Akbari¹,
Hamid Reza Kelidari¹

¹ Department of Pharmaceutics, Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Department of Medicinal Chemistry, Traditional and Complementary Medicine Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Pharmacy Student, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 28 , 2013 ; Accepted February 24 , 2014)

Abstract

Background and purpose: Hirsutism, the growing unwanted terminal hair, is one of the disorders which affect life style. Spironolactone is one of the common drugs used in treatment of hirsutism. Topical preparation has been focused in many researches due to side effects after oral administration. In this study, the effect of formulation ingredients on spironolactone emulgel characteristics was evaluated.

Material and Methods: Carbopol TR2 was used as polymer in this study. The effects of aqueous and oily phase ingredients were also investigated. Physical properties of emulgels were studied for two months. Dissolution of drug was evaluated using USP apparatus No. II dissolution tester. Then the prepared material was filled in membrane sac (27 Kd) and drug release was studied for 24 hours. Diffusion cell and mice skin were used for percutaneous absorption evaluation. The drug release was determined by UV spectrophotometer method. The drug release and percutaneous absorption data were fitted in zero order, first order, and Higuchi model for kinetic evaluation.

Results: The results showed that emulgels containing glycerin were not stable. We also observed the effects of polymer content on the quality of prepared material. The drug release was decreased by increase in polymer content ($P < 0.01$). The pH of final preparations was near to skin pH value. The percutaneous absorption study showed that the drug was $39.61\% \pm 4.2$ absorbed during 24 hours.

Conclusion: This study showed polymer, type and amount of vehicle effect on spironolactone emulgel characteristics. The dissolution and transdermal absorption showed that this product could be used as suitable topical preparation.

Keywords: Spironolactone, emulgel, dissolution, percutaneous absorption, kinetic