

فرمولاسیون فرآورده موضعی دوکسپین مؤثر در درمان اگزمای آتوپیک و ارزیابی جذب پوستی دارو در پوست جدا شده موش صحرایی

چکیده:

مقدمه و هدف: اختلالات آلرژیک و آتوپیک از جمله شایعترین بیماریهای پوستی می باشند. داروهای مختلفی به روش سیستمیک یا موضعی برای تسکین علائم این بیماری ها به کار می رود که از جمله آنها داروهای آنتی هیستامینک و کورتیکواستروئیدها را می توان نام برد. از جمله داروهایی که اثر بخشی قاطعی در این نوع اختلالات دارد دوکسپین است. این دارو در کشورهای پیشرفته به فرم موضعی و با غلظتهای مختلف تهیه شده و مصرف می شود. هدف از انجام این تحقیق تهیه یک فرمولاسیون مطلوب و مؤثر از دوکسپین برای درمان درماتیت آتوپیک می باشد.

مواد و روش کار: این یک مطالعه تجربی - آزمایشگاهی است که در آزمایشگاه دانشکده داروسازی و علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۸۳ انجام شده است. پس از تهیه فرم های مختلف موضعی از دوکسپین شامل کرمهای امولسیون روغن در آب، آب در روغن و ژل، آزمایش های کنترل فیزیوشیمیایی فرآورده ها، آزمایش های آزادسازی دارو از پایه های نیمه جامد بر روی غشاء سنتتیک و نیز آزمایش عبور داروی آزاد شده از غشاء بیولوژیک (پوست شکم موش صحرایی یا رت) انجام شد. اندازه گیری مقدار دارو به روش اسپکتروفتومتری اشعه ماوراء بنفش (به طول موج ماکزیمم جذب برابر ۲۹۲ نانومتر) انجام گردید. همچنین پایداری فرآورده در شرایط برون تن مورد بررسی قرار گرفت. برای انجام محاسبات آماری از آزمون تی دانشجویی جهت مقایسه دو فرم دارویی و نرم افزار SPSS استفاده گردید.

یافته ها: پایداری فرآورده های تهیه شده مطابق استانداردهای فارماکوپه ایی موجود، مطلوب بود. میزان داروی آزاد شده از غشاء سنتتیک در فرمولاسیون ژل بعد از گذشت ۶ ساعت ۶۴/۳ درصد و در مورد کرم ۷۴/۳ درصد بود. همچنین مقدار داروی عبور کرده از پوست رت در فرمولاسیون ژل بعد از ۳۶۰ دقیقه ۴۴/۲ درصد و در فرمولاسیون کرم ۷۵/۵ درصد بود.

نتیجه گیری: نتایج نشان داد که آزاد سازی دارو از کرم و عبور آن از پوست در مقایسه با ژل بهتر صورت می گیرد. این موضوع می تواند ناشی از خاصیت چربی دوستی بیشتر پایه کرم نسبت به پایه ژل باشد.

واژه های کلیدی: درماتیت آتوپیک، دوکسپین، فرآورده موضعی

دکتر ناصر توکلی *

دکتر محسن مینائیان **

دکتر رویا لاری ***

* دکترای داروسازی، استادیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، گروه فارماسیوتیکس

** دکترای داروسازی، استادیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، گروه فارماکولوژی

*** دکتر داروساز، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی و علوم دارویی

تاریخ وصول: ۱۳۸۳/۱۰/۲۰

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۴/۱/۱۵

مؤلف مسئول: دکتر ناصر توکلی

پست الکترونیکی: tavakoli@pharm.mui.ac.ir

مقدمه

درماتیت آتوپیک بیماری شایعی است که در ۰/۵ - ۱ درصد کل افراد جامعه دیده می شود. بروز این بیماری معمولاً در ۵ سال اول زندگی می باشد [۱]. این بیماری یک اختلال التهابی پوست است که در مراحل حاد به صورت پاپول و وزیکول و در مرحله مزمن بیماری به صورت ضخیم شدن پوست دیده می شود. علامت برجسته بیماری خارش شدید است. معمولاً درماتیت آتوپیک، در اوائل کودکی با درگیری در ناحیه صورت شروع می شود و در بزرگسالی توزیع مشخصی از زخم ها در نقاط تاشونده پوست مانند آرنج و زانو پدید می آید. این بیماری در سن پیری نادر است [۲].

تاکنون روشهای درمانی مختلفی برای کنترل درماتیت آتوپیک پیشنهاد شده است، درمانهای غیراختصاصی اولیه شامل؛ استفاده از امولینت ها (نرم کننده ها)، محلولهای حاوی منتول، کامفور و یا فنل که به وسیله خنک کردن پوست به طور موقتی حساسیت های خارش را تسکین می دهند [۳]. فرآورده های موضعی دیگر از جمله بی حس کننده موضعی پراموکسین^(۱)، نفوذ و دوام هیستامین را در خارش کم می کند. استروئیدهای موضعی و سیستمیک در تسکین سریع خارش اثر می کنند، ولی دارای عوارض جانبی زیادی می باشند که از مطلوبیت آنها می کاهد. کرم دوکسپین (زونالون^(۲)) از جمله فرآورده های موضعی دیگری است که در درمان خارش استفاده می شود. دسته دیگری از درمانها که جهت خارش استفاده می شود مدلها فیزیکی یا

استفاده از اشعه الکترومگنتیک غیریونی می باشد. در این روش که به فتوکوتراپی معروف است، از درمان توأم پسورالین و اشعه ماوراء بنفش^(۳) استفاده می شود [۴]. درمانهای سیستمیک شامل استفاده از آنتی هسیتامینک هایی نظیر هیدروکسی زین است که در تسکین خارش مؤثرند. در شرایط حاد دوکسپین خوراکی^(۴) با دوز ۷۵-۲۵ میلی گرم تک دوز در بزرگسالان استفاده می شود که باعث بهبود خارش و ایجاد آرامش می شود [۳].

دوکسپین موضعی با نام های تجارتهی زونالون و پرودوکسین^(۵)، به عنوان ضد خارش در بازار دارویی کشورهای اروپایی و آمریکای شمالی در دسترس است و هر گرم آن حاوی ۵۰ میلی گرم از دوکسپین هیدروکلراید می باشد. این کرم در درمان خارش متوسط در بیماران بزرگسال مبتلا به فرم های درماتیت اگزمایی و درماتیت آتوپیک به کار می رود [۵]. اثرات H₁ بلوگری این دارو، هزار بار بیشتر از دیفن هیدرامین است [۶]. این کرم به مدت کوتاه (حداکثر تا ۸ روز) در درمان خارش متوسط در بزرگسالان به کار می رود [۵].

فرم موضعی دوکسپین در ۲۰ درصد از بیماران، خواب آلودگی ایجاد می کند. مصرف این کرم در کودکان زیر ۲ سال توصیه نمی شود و از لحاظ

1- Pramoxine
2- Zonalon
3- UV_A (PUV_A)
4- Sinequan
5- Prudoxin

کارخانه مرک^(۳) آلمان) و بریج ۳۵) ساخت کارخانه فلوکا^(۴) سوئیس) می باشد. برای ساخت ژل از مواد ژل دهنده ای نظیر هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (درجه K_۴M ساخت کالرکان^(۵) انگلیس) و گلیسرین (ساخت مرک آلمان) استفاده شد [۹].

به منظور تهیه کرم دوکسپین ابتدا فاز روغنی فرمولاسیون شامل ستیل الکل، ایزوپروپیل مریستات، موم، گلیسرین منواستئارات و وازلین تا دمای ۷۰ درجه سانتی گراد حرارت داده شد تا ذوب شود. آنگاه فاز آبی فرمولاسیون شامل دوکسپین حل شده در آب، تیتانیوم دی اکساید پراکنده شده در گلیسرین و سایر مواد فاز آبی (بنزیل الکل، سوربیتول، گلیسرین و بریج ۳۵) همگی مخلوط و تا ۷۵ درجه سانتی گراد گرم شده و به آرامی تا سرد شدن کامل با فاز روغنی مخلوط شد.

جهت تهیه ژل دوکسپین، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز به آب دیونیزه اضافه و به مدت ۳۰-۲۰ دقیقه مخلوط شد. سپس محلول دوکسپین اضافه و اختلاط تا تشکیل ژل ادامه یافت. سپس گلیسرین به فرمولاسیون اضافه و به تدریج به هم زده شد تا فرم ژل شفاف و عاری از حباب هوا ایجاد گردد.

برای انتخاب بهترین فرمولاسیون، آزمایش های ارزیابی فیزیکی و شیمیایی روی فرآورده ها انجام شد. برای انجام آزمایش های فیزیکی، یکنواختی و عدم ایجاد کریمینگ و کئولسانس

مصرف در بارداری، سازمان غذا و دارو آمریکا^(۱) آن را در گروه B طبقه بندی می کند [۷]. این دارو در دوز بالا دارای عوارض آنتی کلینرژیک (خواب آلودگی، خشکی دهان و...)، عوارض سیستم عصبی مرکزی (گیجی و خواب آلودگی) و عوارض قلبی (تاکیکاردی رفلکسی و آریتمی قلبی) می باشد. برای درمان عوارض ناشی از مصرف دوز بالای دارو (به فرم کرم) شستن موضع با آب و صابون توصیه شده است [۷ و ۸].

با توجه به اینکه در مقالات متعدد دوکسپین موضعی به عنوان یکی از بهترین فرآورده های موضعی جهت درمان درماتیت آتوپیک معرفی گردیده است و با توجه به عدم وجود این فرآورده در بازار دارویی ایران، تحقیق حاضر به بررسی، تهیه فرم نیمه جامد، ارزیابی فیزیکی و شیمیایی آن و مطالعه پایداری فرآورده می پردازد.

مواد و روش ها

این یک مطالعه تجربی - آزمایشگاهی است که در آزمایشگاه دانشکده داروسازی و علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۸۳ انجام شده است. در این بررسی دو فرم موضعی کرم و ژل تهیه و مورد ارزیابی قرار گرفت. مواد مورد استفاده برای تهیه کرم شامل پودر دوکسپین (ساخت کارخانه آپوتکس کانادا)، تیتانیوم دی اکساید، پترولاتوم، موم زنبورعسل، گلیسرین منواستئارات، ایزوپروپیل مریستات، ستیل الکل، بنزیل الکل، سوربیتول، گلیسرین (همگی ساخت

1-Food Drug Administration (FDA)
2-APOTEX
3- Merck
4- Fluka
5- Colorcon

نمونه گیری انجام گردید. جذب نمونه ها به طول موج ماکزیمم برابر ۲۹۲ نانومتر^(۵) اندازه گیری و با محاسبه حجم سل و ضریب رقت، درصد داروی آزاد شده محاسبه گردید. برای انجام محاسبات آماری از آزمون تی دانشجویی^(۶) جهت مقایسه دو فرم دارویی و نرم افزار SPSS^(۷) استفاده گردید.

یافته ها

بر اساس نتایج آزمایش های فیزیکی انجام شده، فرآورده های تهیه شده یکنواخت و بدون حباب هوا یا فولیکول قابل مشاهده می باشند. این فرآورده ها به وسیله سانتریفوژ تحت تأثیر نیروی گریز از مرکز قرار گرفته و پایداری خود را حفظ نمودند. در مورد آزمایش های تغییرات دمایی فرآورده پایدار بوده و هیچ گونه کئولسانس و یا وجود کدورت در مورد آنها مشاهده نشد. فرآورده های تهیه شده در اثر آزمایش سرد و گرم شدن پایدار بوده و تغییری در ظاهر فرآورده ها حاصل نشد. همچنین انجام آزمایش انجماد و ذوب نشان داد فرآورده پایدار بوده و در طی این دوره تغییر رنگ و بو در آن مشاهده نشد.

محتوای آب فرآورده ها به روش دین - استارک تعیین گردید. هر ۱۰ گرم فرآورده ژل

فرآورده مورد بررسی قرار گرفت [۱۰]. آزمایش پایداری و کنترل کیفیت نیز در مورد فرآورده ها صورت گرفت. این آزمایش ها شامل: آزمایش سانتریفوژ (با ۳۷۵۰ دور در دقیقه به مدت ۵، ۱۵، ۲۰ و ۶۰ دقیقه)، آزمایش تغییرات دمایی (در دماهای ۴-۶ درجه سانتی گراد و ۵۰-۴۵ درجه سانتی گراد و پس از ۲۴ ساعت، یک هفته، یک ماه و سه ماه) و آزمایش سرد و گرم شدن (به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۵۰-۴۵ درجه سانتی گراد) می باشد [۱۱ و ۱۲]. جهت بررسی رئولوژی فرآورده ها از دستگاه ویسکومتر رئومات^(۱) استفاده شد که قادر است تنش برشی^(۲) را در مقابل گرادیان سرعت^(۳) در هر نقطه اندازه گیری کند [۱۳].

آزمایش های شیمیایی فرآورده شامل: تعیین محتوای آب آنها (به روش تقطیر دین - استارک) و تعیین pH فرآورده انجام شد [۱۲]. برای اندازه گیری میزان دوکسپین در پایه، ۱۰۰ میلی گرم از کرم و همین مقدار از ژل، به طور جداگانه در مخلوط بافر فسفات وارد شده به حجم رسانده و پس از استخراج دارو از پایه به روش اسپکتروفتومتری ماوراء بنفش تعیین مقدار گردید.

به منظور بررسی آزادسازی دارو از پایه، سل دیفوزیون فرانز^(۴) مورد استفاده قرار گرفت [۱۴]. غشاء سنتتیک و بیولوژیک (پوست شکم موش صحرایی) هر کدام به طور جداگانه روی دهانه سل تثبیت و مقدار ۰/۵ گرم از هر کدام از فرآورده ها به طور جداگانه روی آن قرار داده شد. محفظه سل از بافر فسفات با pH = ۵/۸ پر شد و به مدت ۶ ساعت

1- Rheomat R.M 180

2- Shearing stress

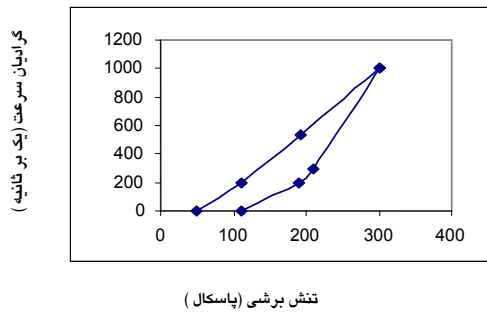
3- Rate of shear

4- Franz diffusion cell

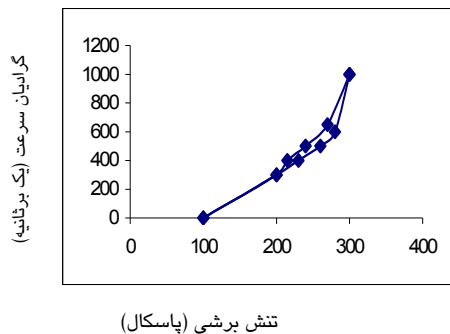
5- $\lambda_{max} = 292 \text{ nm}$

6- T-test

7- Statistical Package for Social Science



نمودار ۱: رئوگرام کرم دوکسپین تهیه شده ۴۸ ساعت بعد از ساخت



نمودار ۲: رئوگرام ژل دوکسپین تهیه شده ۴۸ ساعت بعد از ساخت

جدول ۱: نتایج مربوط به تعیین pH (انحراف معیار ± میانگین) فرآورده ها در طی دوره ۳ ماهه

فرآورده	زمان	۴۸ ساعت پس از ساخت	۱ هفته پس از ساخت	۱ ماه پس از ساخت	۳ ماه پس از ساخت
کرم دوکسپین ۵ درصد	انحراف معیار ± میانگین	۵/۱۲ ± ۰/۰۱	۵/۱۳ ± ۰/۰۰۵	۵/۲۴ ± ۰/۰۲	۵/۲۸ ± ۰/۰۲
ژل دوکسپین ۵ درصد	انحراف معیار ± میانگین	۵/۲۲ ± ۰/۰۰۵	۵/۲۲ ± ۰/۰۱	۵/۳۵ ± ۰/۰۰۵	۵/۶۲ ± ۰/۰۱

منحنی استاندارد و در نظر گرفتن مقدار کل دوکسپین موجود در نمونه که روی غشاء قرار داده شده و منظور کردن ضریب رقت به روش اسپکتروفتومتری ماوراء بنفش تعیین و سپس درصد داروی آزاد شده از پایه محاسبه و در برابر زمان رسم شد (نمودارهای ۳ و ۴).

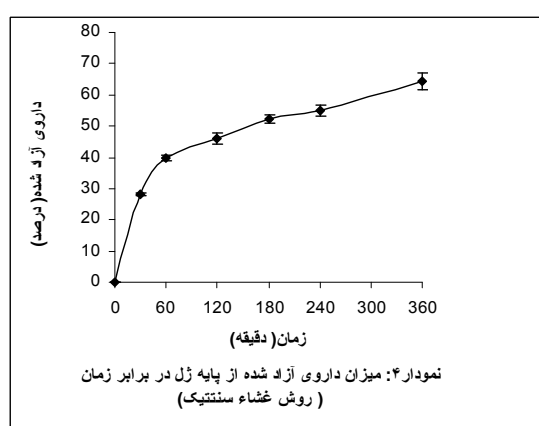
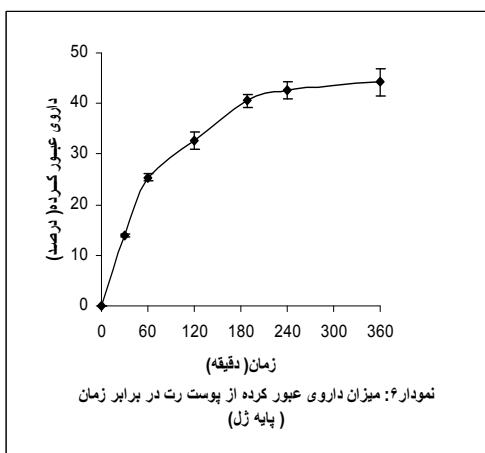
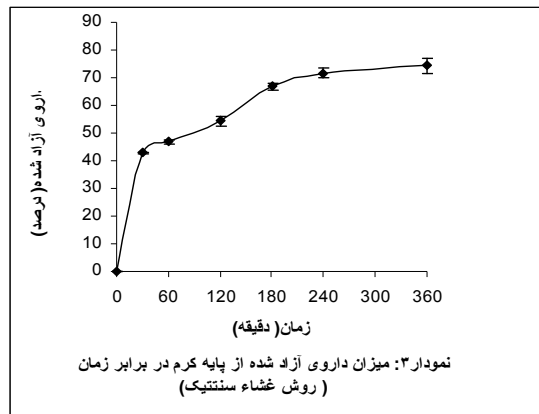
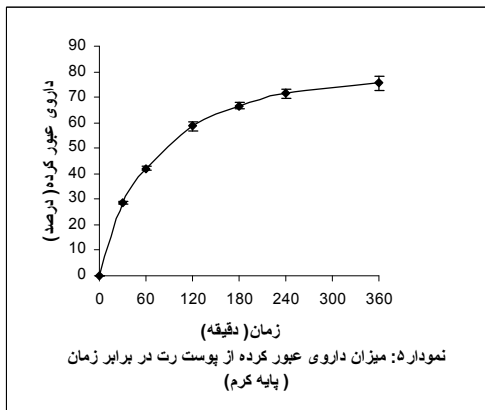
حاوی ۸/۶۴ سی سی و فرآورده کرم حاوی ۶/۱۲ سی سی سی آب به دست آمد که به ترتیب معادل ۴/۸۶ و ۶۱/۲ درصد می باشد.

رفتار رئولوژیک دو فرآورده کرم و ژل که در نمودارهای ۱ و ۲ بیانگر وجود تیکسوتروپی مناسب در پایه می باشد (نمودارهای ۱ و ۲).

نتایج تعیین مقدار دوکسپین در ۱۰۰ گرم از پایه های کرم و ژل نشانگر این است که این فرآورده ها به ترتیب حاوی $0.3 \pm 4/95$ و $0.2 \pm 4/92$ گرم دارو می باشد.

نتایج تعیین pH فرآورده های تهیه شده در فواصل زمانی ۴۸ ساعت، ۱ هفته، ۱ ماه و ۳ ماه بعد از ساخت در جدول ۱ نشان داده شده است (جدول ۱).

به منظور اندازه گیری میزان دوکسپین آزاد شده از پایه، غشاء سلولز استات که بر دهانه سل دیفوزیون فرانس تثبیت شده بود، استفاده گردید. نمونه گیری از فاز گیرنده (بافر فسفات) در زمانهای مشخص انجام گرفت و تا ۶ ساعت ادامه یافت. غلظت داروی موجود در نمونه با استفاده از



بحث و نتیجه گیری

دوکسپین یکی از داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای بوده که قدرت آنتاگونیست بودن رسپتورهای H_1 و H_2 هیستامین را دارد. این دارو با مکانهای رسپتوری هیستامین رقابت کرده و فعالیت بیولوژیک رسپتور را بلوک می کند [۱۵]. در تحقیقاتی که دریک و همکاران^(۱) (۱۹۹۵ و ۱۹۹۴) بر روی دو گروه از بیماران دارای اگزما انجام دادند، بیماران به

جهت تعیین مقدار داروی عبور کرده از پوست جدا شده موش صحرایی (با استفاده از سل دیفیوژیون فرانس) ، درصد داروی عبور کرده در برابر زمان برای فرآورده های مختلف رسم شد (نمودارهای ۵ و ۶). همچنین به منظور تعیین مدل مکانیسم عبور دارو از پوست، درصد داروی آزاد شده در برابر ریشه دوم زمان و لگاریتم درصد باقیمانده دارو در برابر زمان رسم و ضرایب همبستگی و ثابتهای آزاد سازی کلیه فرآورده ها در مدل های مختلف محاسبه شد.

1- Drake etal

برج ۳۵، سورفکتانت فاز چرب و فاز آبی بوده که در فرمولاسیون به ترتیب به میزان ۲ و ۳ گرم استفاده شد. ایزوپروپیل مرستات از دسته الکیل استرها است که خاصیت پخش شوندگی مطلوب را به پایه داده و با مصرف آن پوست با یک لایه نرم و غیر چرب پوشیده می شود [۱۱]. گلیسرین و سوربیتول از مواد مرطوب کننده دارای خاصیت هیگروسکوپیک و قوام دهنده می باشد که بهترین عملکرد آنها تبخیر تدریجی آب و حفظ رطوبت در فرآورده است.

در فرمولاسیون ژل، از ماده ژل دهنده هیدروکسی پروپیل متیل سلولز^(۳) و گلیسرین استفاده شده است. لازم به ذکر است که ژل دوکسپین با مواد ژل دهنده دیگری نظیر کارباپول نیز تهیه شد که این ماده ژل دهنده به حضور یونها به خصوص کاتیونها حساس بوده و احتمالاً به همین دلیل تشکیل ژل به راحتی صورت نپذیرفت.

جهت بررسی آزادسازی دارو از پایه های موضعی در آزمایش ها برون تن^(۴) از غشاء های سنتتیک و پوست رت همراه با سل فرانس استفاده می شود [۱۸ و ۱۹]. سیتین و همکاران^(۵) (۲۰۰۳) در بررسی آزاد سازی و عبور پوستی کلرفنیرآمین مالئات در پوست جدا شده^(۶)، غلظتهای مختلفی از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز^(۷)، سدیم کربوکسی متیل سلولز^(۸) و متیل سلولز را به صورت

طور تصادفی انتخاب و کرم دوکسپین و پایه غیرفعال را ۴ بار در روز به مدت ۷ روز مصرف کردند. درمانهای دیگر دارویی شامل؛ استروئیدهای موضعی و آنتی هیستامین های خوراکی قطع شد و بیماران برای تغییر در خارش مورد بررسی قرار گرفتند. بعد از یک روز، مشاهده شد که در ۶۰ درصد از بیماران آتوپیک درمان شده با دوکسپین بهبود ایجاد شد و این نتیجه در مورد بیمارانی که از پایه تنها استفاده کرده بودند تنها ۴۱ درصد بود. بعد از ۷ روز درمان، این نتایج به صورت ۸۵ درصد بهبود، با کرم دوکسپین و ۵۷ درصد در بیمارانی که تنها پایه را مصرف می کردند حاصل شد [۱۵ و ۱۶].

سبروی و همکاران^(۱) (۱۹۹۷) نیز طی گزارشی نشان دادند، درمان با دوکسپین موضعی اثرات بیشتری از درمان استاندارد یعنی مصرف خوراکی ترفنادین در مهار ترشح هیستامین و رفلکس اکسون واسطه در پاسخهای پوستی دارد [۱۷].

در تحقیق حاضر، پایه کرم انتخابی از نوع روغن در آب^(۲) می باشد. پایه های هیدروکربنی به علت ساختار چرب و حساسیت زایی بالا، حذف شدند. هر چند پایه های چرب با عمل انسدادی آب می توانند منجر به رفع خشکی پوست شوند، با این حال چون این پایه ها باعث ایجاد گرمی نامطلوب و چرب شدن زیادی موضع می شود، پذیرش دارو، از سوی بیمار کاهش یافته و ادامه درمان با مشکل روبرو خواهد شد.

در ساخت کرم از الکل های چرب نظیر ستیل الکل استفاده شد. این ماده به منظور افزایش ویسکوزیته فاز چرب به کار می رود و میزان آن در کرم ۵ درصد است. گلیسرین منواستئارات همراه با

1- Sabroe etal
2- O/W
3- HPMC
4- In vitro
5- Cetin etal
6- Ex vivo
7- HPMC
8- Na CMC

سبب می شود داروی آبدوستی نظیر دوکسپین به راحتی از پایه جدا گردد.

بررسی ضرایب همبستگی مربوط به آزاد سازی دارو از پایه نشان داد که آزاد سازی دارو از هر دو نوع پایه از مدل هیگچی پیروی می کند. به علاوه ارتباط مستقیمی بین آزاد سازی و ضریب دیفوزیون دارو از پایه وجود دارد و از نظر آماری نیز اختلاف بین سرعت آزاد سازی در فرم های مختلف ژل و کرم معنی دار می باشد.

با توجه به اینکه دوکسپین از دسته داروهای ضد افسردگی محلول در آب بوده، به خوبی از اپیدرم جذب می شود و نسبتاً سریع اثر می نماید، فرمهای موضعی کرم و ژل آن می تواند قابلیت پذیرش را برای مصرف آن در بازار دارویی فراهم آورد. اثر بخشی بالینی فرآورده های تهیه شده طی تحقیق جداگانه ای و با همکاری متخصصان پوست در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در دست انجام است.

تشکر و تقدیر

با تشکر از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که با حمایت های خود ما را در انجام این پروژه یاری نمودند.

فرمولاسیونهای هیدروژل مورد استفاده قرار دادند. نتایج این مطالعه نشان داد نوع پلیمر مورد استفاده در تهیه پایه و نیز نوع غشاء (سنتتیک، پوست رت و پوست انسان) به کار رفته در آزمایش آزادسازی می تواند بر سرعت آزاد سازی دارو تأثیر گذارد. الگوی رهش دارو از خلال پوست رت، تشابه بیشتری با الگوی آزاد سازی از خلال پوست انسان دارد [۲۰]. مطالعه جینینگ و همکاران^(۱) (۲۰۰۰) در زمینه آزاد سازی ویتامین A از فرمهای موضعی نشان داد، پس از ۶ ساعت فقط مقدار ناچیزی از دارو (حدود ۱ درصد) از غشاء تثبیت شده بر دهانه سل دیفوزیون عبور می نماید [۲۱]. ملاز و همکاران^(۲) (۲۰۰۴) ضمن بررسی فیزیکی شیمیایی فرآورده های مختلف (ژل و کرم) ترتیبی موجود در بازار دارویی ایران گزارش نمودند که ترتیب آزادسازی دارو از این فرآورده ها بدین قرار است: کرم رتین A^(۳) < کرم ایرانی < ژل رتین A < ژل ایرانی [۲۲].

در مطالعه حاضر با توجه به قابلیت انحلال دوکسپین در آب، محیط بافر فسفات به عنوان فاز گیرنده در آزمایش آزادسازی مورد استفاده قرار گرفت. حد اکثر میزان دارویی که پس از آزاد سازی از پوست رت عبور می نماید، در مورد فرمولاسیون کرم ۷۵ درصد و در مورد فرم ژل، ۴۴ درصد می باشد. بالاترین میزان داروی آزاد شده از پایه در روش غشاء سنتتیک برای کرم و ژل به ترتیب ۷۴ درصد و ۶۴ درصد به دست آمد. علت اینکه کرم دوکسپین آزادسازی بیشتری در مقایسه با ژل از خود نشان می دهد، آن است که خاصیت چربی دوستی پایه کرم

1- Jenning etal
2- Malaz etal
3- Retin A

Topical Formulation of Doxepin and Ex vivo Evaluation of Drug Percutaneous Absorption in Atopic Dermatitis

Tavakoli N^{*},

Minaian M^{**},

Lavi R^{***}.

^{*}Assistant Professor of Pharmaceutics,
School of Pharmacy, Isfahan
University of Medical Sciences

^{**}Assistant Professor of Pharmacology,
School of Pharmacy, Isfahan
University of Medical Sciences

^{***}Pharmacist, School of Pharmacy,
Isfahan University of Medical Sciences

KEYWORDS:

Atopic dermatitis,

Doxepin,

Topical

Received: 20/10/1383

Accepted: 15/1/1384

Corresponding Author: Tavakoli N

E-mail: tavakoli@pharm.mui.ac.ir

ABSTRACT

Introduction & Objective: Atopic dermatitis (AD) is a chronic and inflammatory skin disorder characterized by erythematous, eczematous, and highly pruritic lesions. Topical corticosteroids and oral antihistamines such as hydroxyzine, diphenhydramine, and promethazine are useful for the control of pruritus. Doxepin, a tricyclic antidepressant, with potent H₁, H₂ and muscarinic receptor blocking activity has recently been licensed as a topical treatment (Zonalon® 5% cream) by the Food and Drug Administration (FDA) for the short term (up to 8 days) management of moderate pruritus in adults with atopic dermatitis and lichen simplex chronicus. The objective of this investigation was to evaluate the physicochemical stability of various dermatological preparations of doxepin. Furthermore, the Ex-vivo percutaneous absorption of drug profiles obtained from different formulations was compared.

Materials & Methods: Various formulations including W/O and O/W emulsions, and jelly base were prepared and the in vitro release and penetration characteristics of doxepin from each preparation were studied through a hydrophilic Dora pore diffusion barrier and membrane excised rat skin using Franz cell over a period of 6h. The amount of drug released from topical preparations were determined spectrophotometrically at $\lambda_{max}=292$ nm.

Results: The obtained results showed that the prepared formulations presented both good chemical and physical stabilities. The generated rank order for the drug release from different preparations using membrane was observed to be doxepin cream 5% > doxepin gel. The Ex vivo penetration of doxepin through excised rat skin showed that the cumulative percent of penetrated drug at the end of each experiment were 75.5 % and 44.2 % for doxepin cream and doxepin gel respectively.

Conclusion: The in vitro release kinetic of doxepin is not affected by the kind of topical dosage form (gel or cream). The release of drug from both cream and gel formulations obeyed Higuchi's kinetic model.

REFERENCES:

- [1] Sidbury R, Hanifin M. Old, new and emerging therapies for atopic dermatitis. *Dematologic Clinics* 2000; 18: 1-9.
- [2] Bos JD, Smitt SH. Continuing medical education atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 1996;7:101-114.
- [3] Etter L, Myers SA. Pruritus in systemic disease mechanisms and management. *Dematologic Clinics* 2002; 20: 459-472.
- [4] Tong AK, Bigby EM. Atopic Dermatitis. In: Olbricht SM, Bigby ME, Arndt KA. *Manual of Clinical Problems in Dermatology*. Philadelphia :WB Saunders;1992; 247-250.
- [5] Nissen D. *Mosby's Drug Consult*. 56th ed. St. Louis :Elsevier Science; 2003; 989-991.
- [6] Shelley WB, Shelley ED, Nickolai Y. Self-potentiating allergic contact dermatitis caused by doxepin hydrochloride cream. *J American Academy of Dermatology* 1996; 34: 143-144.
- [7] Bransome ED. *USPDI, Advice for the patients*. 21st ed. Kentucky USA: MICROMEDEX Thomson Healthcare; 2002; 650-651.
- [8] Sweetman SC. *Martindale the complete drug reference*. 33rd ed. London: Pharmaceutical Press;2002; 283.
- [9] Murray L. *Physician's Desk Reference (PDR): Companion Guide*. 58th ed. USA: Thomson PDR; 2004; 978.
- [10] Martin E, Hoover G. *Pharmaceutical Dispensing*. 7th ed. Pennsylvania: Mack Company Easton; 1976; 244-246.
- [11] Lackman L, Liberman HA, Kanig JL. *The theory and practice of industrial Pharmacy*. 3rd ed. Philadelphia, USA : Lea & Febiger;1986; 526-533.
- [12] Poucher WA. *Pucher's perfumes, Cosmetics and Soaps*. 9th ed. London :Chapman and Hall;1993; 620-636,451.
- [13] Martin A. *Physical Pharmacy*. 4th ed. Philadelphia, USA: Lea & Febiger;1993; 456-473.
- [14] Aulton ME. *Pharmaceutics: The science of dosage form design*. 1st ed. Hong kong : Longman group; 2002; 134-6, 200-210, 403-4.
- [15] Drake LA, Fallon JD, Sober A. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:613-6.
- [16] Drake LA, Millikan LE. The antipruritic effect of 5% doxepin cream in patients with eczematous dermatitis. *Arch Dermatol* 1995; 131:1403-8.
- [17] Sabroe RA, Kennedy CT, Archer CB. The effects of topical doxepin on responses to histamine, Substance P and prostaglandin E₂ in skin. *British J Dermatology* 1997;137 : 386-390.
- [18] Osborn D, Amann A. *Topical drug delivery formulation*. New York :Marcel Dekker Inc; 1990; 69, 82, 197.
- [19] Gennaro AR. *Remington the science and practice of pharmacy*. 20th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins;2000; 475,748,1044.
- [20] Cetin Tas, Yalcin Ozkan, Ayhan Savaser, et al. In vitro release studies of chlorpheniramine maleate from gels prepared by different cellulose derivatives. *IL Farmaco* 2003; 58:605- 611.
- [21] Jenning V, Schafer-Korting M, Gohla S. Vitamin A-loaded solid lipid nanoparticles for topical use: drug release properties. *J of Controlled Release* 2000; 66: 115-126.
- [22] Malaz E, Tavakoli N, Ebrahimi R. Physicochemical Evaluation, Study of Stability and Drug Release Kinetics from Various Topical Preparation of tretinoin. *Hormozgan Medical Journal* 2004; 8 (in press).

