

# تأثیر آیونتوفورز بر آزادسازی ترتینوین از فراورده‌های نیمه جامد و عبور آن از پوست موش صحرایی

## چکیده:

**مقدمه و هدف:** آکنه یکی از شایع‌ترین بیماری‌های پوستی در هر دو جنس بالغان است. ترتینوین، به خاطر اثرات کومدولیتیک و مهار باز شدن کومدون‌ها، در آکنه مورد استفاده قرار گرفته است. این دارو به فرم‌های کرم، ژل و لوسیون ۰/۰۱ تا ۰/۱ درصد در داروخانه‌ها به فروش می‌رسد. چند گزارش کلینیکی در زمینه اثرات مثبت آیونتوفورز بر روند بهبود اسکار ناشی از آکنه موجود است. هدف از مطالعه حاضر، تعیین تأثیر آیونتوفورز بر آزادسازی ترتینوین از فراورده‌های نیمه جامد و عبور آن از پوست موش صحرایی بود.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه از نوع تجربی بوده و در فاصله سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۵ در آزمایشگاه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به طور برون تن صورت گرفت. فرمولاسیون‌های موضعی ترتینوین موجود در بازار دارویی ایران (کرم و ژل رتین - آ، کرم و ژل ۰/۰۲۵ درصد ترتینوین) از لحاظ محتوای دارویی و یک‌نواختی محتوا مورد بررسی قرار گرفت. آزمایش آزادسازی دارو از پایه‌های موضعی (کرم و ژل) به وسیله غشاء سنتتیک و آزمایش عبور دارو از پوست به وسیله پوست جدا شده موش صحرایی و سل دیفیوژن فرانس به مدت ۲ ساعت انجام شد. این دو آزمایش هم با حضور میدان آیونتوفورز و هم بدون حضور این میدان صورت گرفت. شدت میدان الکتریکی مورد استفاده ۰/۵ میلی‌آمپر بر سانتی‌متر مربع بود. تعیین مقدار دارو در محیط گیرنده به روش اسپکتروسکوپی فرابنفش در حداکثر طول موج برابر با ۳۵۲ نانومتر صورت گرفت. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آنالیز واریانس یک‌طرفه و تی تحلیل گردید.

**یافته‌ها:** نتایج آزمایش آزادسازی دارو از غشاء سنتتیک نشان داد که در پایان ساعت دوم آزمایش و در حضور میدان الکتریکی معادل ۱۷/۵ درصد، ۲۶/۵ درصد، ۱۹ درصد و ۵۴ درصد دارو به ترتیب از ژل ترتینوین (ایرانی)، ژل رتین - آ، کرم ترتینوین (ایرانی) و کرم رتین - آ، آزاد می‌گردد که به مراتب بیش از میزان داروی آزاد شده از هر پایه در عدم حضور میدان آیونتوفورز است. به علاوه با حضور میدان الکتریکی عبور دارو از خلال پوست به طور معنی‌داری بیشتر از زمانی است که از میدان الکتریکی استفاده نشده است.

**نتیجه‌گیری:** کاربرد جریان الکتریکی از نوع مستقیم در مدت زمان مشخص، سبب تسهیل عبور ترتینوین از پوست می‌شود. در این حالت، آزادسازی دارو از پایه و عبور آن از کینتیک درجه صفر پیروی می‌کند.

**واژه‌های کلیدی:** آیونتوفورز، پوست موش صحرایی، ترتینوین

مجتبی حشمتی‌پور\*

دکتر ناصر توکلی\*\*

دکتر رضا ابراهیمی\*\*\*

\* کارشناس ارشد فیزیوتراپی، مربی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده توانبخشی، گروه فیزیوتراپی

\*\* دکترای تخصصی فارماسیوتیکس، دانشیار

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، مرکز تحقیقات علوم دارویی

\*\*\* دکترای داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، مرکز تحقیقات علوم دارویی

تاریخ وصول: ۱۳۸۵/۱۲/۲۶

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۶/۴/۱۱

مؤلف مسئول: دکتر ناصر توکلی

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

## مقدمه

آکنه و لگاریس یکی از شایع‌ترین بیماری‌های پوستی است که در بالغین و بزرگسالان جوان دیده می‌شود و به صورت ترکیبی از کومدون، پوستول، کیست و پیدایش اسکار با شدت‌های متفاوت مشخص می‌شود (۱).

درمان‌های مختلفی جهت بهبود این گونه ضایعات به کار برده می‌شود، از جمله این که ترتینوین به صورت موضعی در درمان آکنه و اختلالات دیگر حاصل از کراتینیزه شدن تجویز می‌گردد. این دارو باعث کاهش میزان کراتینیزه شدن اپیدرم، افزایش سرعت جایگزینی سلول‌های اپیدرم به خصوص سلول‌های طبقه مالپیگی با سلول‌های تازه‌تر، کاهش چسبندگی سلول‌های طبقه شاخی به یکدیگر و مهار سنتز تونوفیلانها می‌گردد. با توجه به مکانیسم‌های فوق، واکنش اولیه پوست نسبت به دارو به صورت قرمز شدن پوست، احساس سوزش و خارش ظاهر می‌شود. ترتینوین امروزه به صورت انواع فراورده‌های موضعی (کرم، ژل و لوسیون) برای درمان آکنه و لگاریس استفاده می‌گردد (۲).

با توجه به مقاومت ذاتی لایه استراتوم کورنئوم پوست در مقابل عبور پوستی بسیاری از داروها، تکنیک‌هایی نظیر زوج یونی، کاربرد مواد افزایشنده جذب و استفاده از جریان‌های الکتریکی یا یونوفورزیس به طور موفقیت‌آمیزی برای افزایش عبور داروها از پوست به کار گرفته شده‌اند (۳ و ۴). یونوفورزیس روشی است که در آن با استفاده از جریان الکتریکی مداوم با شدت پایین (حدود ۰/۵ میلی‌آمپر بر سانتی‌متر مربع) یون‌ها و مولکول‌های

باردار از خلال پوست عبور داده می‌شوند (۵). هر ماده‌ای که بتواند به وسیله جریان الکتریسیته به صورت عامل یونی در آید و بر اساس قطبیت حاصل از الکتروود در زیر پوست تغییر مکان یابد، می‌تواند با این روش منتقل شود. از روش یونوفورزیس برای افزایش عبور پوستی و موضعی بسیاری از داروها نظیر: اسیداستیک، سولفات مس، سولفات منیزیم، زینک اکساید، هیالورونیداز، کورتیکواستروئیدهای موضعی نظیر دکزامتازون فسفات، ید، سالیسیلات‌ها و غیره استفاده می‌شود (۶).

بر اساس گزارش‌های برخی از محققان، استفاده از ترتینوین موضعی همراه با یونوفورزیس توانسته است در ۹۳ درصد بیماران دارای اسکارهای ناشی از آکنه ایجاد بهبود نماید. این پژوهش‌گران در گزارش جداگانه‌ای در ۹۴ درصد بیماران مبتلا به آکنه کاهش قابل ملاحظه‌ای در عمق اسکار مشاهده نمودند (۷). اخیراً محقق دیگری در گزارشی از کاربرد روش غیر تهاجمی یونوفورزیس ترتینوین برای درمان اسکار آکنه در ۳۸ بیمار ادعا نمود که این روش علاوه بر کاهش اسکار آکنه قادر است طول مدت اثر دارو را افزایش دهد (۸).

هدف از مطالعه حاضر، تعیین تأثیر آیونتوفورز بر آزادسازی ترتینوین از فراورده‌های نیمه جامد و عبور آن از پوست موش صحرایی بود.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع تجربی بوده و در فاصله سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۵ در آزمایشگاه

به دقت توزین نموده و در کلروفورم حل کرده و به حجم رساننده تا غلظت ۳/۷۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر را تشکیل دهد. این محلول به عنوان محلول استاندارد مورد استفاده قرار گرفت. جذب محلول استاندارد و نمونه به وسیله روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۳۶۵ نانومتر اندازه‌گیری و درصد ترتینوین در ژل محاسبه شد (۹).

به منظور تعیین مقدار دارو در کرم ترتینوین وزنی معادل ۳۷۵ میکروگرم ترتینوین از کرم در مخلوط کلروفورم - ایزوپروپیل الکل (۱:۱) وارد نموده و به حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر رسانده شد. بقیه مراحل مانند ژل ترتینوین انجام شد و در نهایت میزان جذب محلول استاندارد و نمونه، به وسیله روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۳۵۸ نانومتر اندازه‌گیری و در صد ترتینوین موجود در کرم از روی نمودار استاندارد محاسبه گردید (۹).

به منظور اندازه‌گیری میزان عبور دارو از غشاء سنتتیک از جنس نیترات سلولز با قطر منافذ ۰/۱ میکرون و سل دیفوزیون فرانز استفاده شد. غشاء تثبیت شده بین دهانه و سل دیفوزیون قرار گرفته و مقدار ۲ گرم فراورده به صورت یکنواخت روی آن قرار داده شد. بخش مربوط به فاز گیرنده سل به وسیله ۳۵ میلی‌لیتر ایزوپروپیل الکل پر شده و در تمام مدت آزمایش با هم زن مغناطیسی با سرعت ثابت مخلوط گردید. برای برقراری میدان یونوفورزیس از

فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به طور برون تن<sup>(۱)</sup> صورت گرفته است.

مواد مورد استفاده در این تحقیق عبارت از: کرم و ژل ترتینوین با نام تجاری رتین آ<sup>(۲)</sup> ساخت شرکت سیلگ<sup>(۳)</sup> سوئیس، کرم و ژل ترتینوین ساخت ایران دارو- ایران، پودر ترتینوین ساخت شرکت ام آ جی<sup>(۴)</sup> ایتالیا، ایزوپروپیل الکل، ایزوپروپیل مریستات، کلروفورم، پتاسیم فسفات منوبازیک و پتاسیم فسفات دی بازیک که همگی ساخت شرکت مرک آلمان می‌باشند.

به منظور تعیین طول موج ماکزیمم جذب دارو درحلال‌های مختلف (ایزوپروپیل الکل، ایزوپروپیل مریستات، کلروفورم و مخلوط کلروفورم با ایزوپروپیل الکل) میزان جذب اشعه ماوراء بنفش دارو در محدوده طول موج ۳۰۰ تا ۴۰۰ نانومتر اندازه‌گیری شد.

جهت رسم نمودار استاندارد و بررسی صدق قانون بیر- لامبرت غلظت‌های مختلفی از دارو ( بین ۱ تا ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) تهیه و میزان جذب آنها اندازه‌گیری شد. برای ارزیابی دقت و صحت روش، تغییرات درون روزی و بین روزی منحنی استاندارد رسم و درصد ضریب تغییرات محاسبه گردید.

برای تعیین مقدار دارو در ژل ترتینوین، وزنی معادل ۳۷۵ میکروگرم ترتینوین، از ژل با کلروفورم مخلوط شده به حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر رسانده شد. همزمان مقداری از پودر استاندارد ترتینوین را

1-In vitro  
2-Retin-A  
3-Cilag  
4-MAG

دستگاه تولید کننده جریان مستقیم استفاده شد. بدین ترتیب جریان مستقیمی با شدت ۰/۵ میلی آمپر بر سانتی متر مربع را به سل فرانس وصل کرده، به طوری که سطح الکتروود کاتد روی فرآورده قرار گیرد و الکتروود آند داخل فاز گیرنده وارد شود. نمونه گیری از فاز گیرنده از زمان صفر تا ۲ ساعت با فاصله هر ۳۰ دقیقه یک بار از لوله مخصوص نمونه گیری صورت گرفته و در هر نمونه گیری ۳ میلی لیتر از فاز گیرنده با ایزوپروپیل الکل جایگزین گردید. میزان عبور دارو در عدم حضور میدان یونوفورزیس نیز به عنوان کنترل اندازه گیری شد.

برای اندازه گیری میزان عبور دارو از پوست موش صحرایی نیز به روش اکس ویو<sup>(۱)</sup> از سل دیفوزیون فرانس مشابه با روش غشاء سنتتیک استفاده گردید، با این تفاوت که به جای غشاء سنتتیک، پوست شکم موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۳۰۰ - ۲۵۰ گرم به عنوان سد پوستی به کار برده شد. پوست تازه تهیه و آماده شده موش صحرایی، بین بدنه و دهانه سل قرار گرفت، به طوری که سطح اپیدرمی آن به سمت فاز دهنده و سطح درمی آن به سمت فاز گیرنده باشد. بقیه مراحل آزمایش مانند روش مذکور در قسمت قبل می باشد که به مدت ۲ ساعت برای هر یک از فرآورده های مورد بررسی به صورت سه تایی با به کار بردن میدان یونوفورزیس و بدون آن انجام گرفت.

ملاحظات اخلاقی مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (که مطابق با قوانین رایج بین المللی است) در مورد حیوانات مورد آزمایش رعایت و این

حیوانات پس از برداشتن پوست ناحیه شکمی قربانی شدند.

داده های جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS<sup>(۲)</sup> آنالیز گردید. برای مقایسه نتایج حاصل از تعیین ضرایب همبستگی معادلات مدل های مختلف کینتیکی در آزمایش های آزادسازی (درجه صفر، درجه یک و هیگوچی) هر یک از فرآورده ها، مطالعه آماری آنالیز واریانس یک طرفه<sup>(۳)</sup> انجام شد. این آزمون آماری به منظور بررسی وجود اختلاف معنی دار بین نتایج حاصل از مقایسه های مذکور صورت پذیرفت. همچنین به منظور بررسی وجود اختلاف معنی دار بین نتایج حاصل از آزادسازی و عبور دارو از پوست موش صحرایی در دو حالت با و بدون استفاده از روش یونوفورزیس آزمون آماری تی<sup>(۴)</sup> انجام گرفت. سطح اطمینان برای وجود اختلاف معنی دار آماری ۹۵ درصد در نظر گرفته شد.

#### یافته ها

طول موج ماکزیمم جذب ترتینوین در حلال های کلروفرم، ایزوپروپیل الکل، ایزوپروپیل مریستات و مخلوط کلروفرم با ایزوپروپیل الکل (با نسبت ۱:۱) به ترتیب: ۳۶۵، ۳۵۳، ۳۵۰ و ۳۵۸ نانومتر به دست آمد.

نتایج رسم منحنی استاندارد دارو و بررسی صدق قانون بیر- لامبرت نشان داد جذب دارو در

1-Ex vivo  
2-Statistical Package for Social Sciences  
3-One way ANOVA  
4-T-test

زمان ۱۲۰ دقیقه ادامه یافت. درصد داروی عبور کرده از پوست جدا شده موش صحرایی در برابر زمان در جدول ۲ و نمودار ۱ نشان داده شده است.

مقایسه مقادیر داروی آزاد شده از پایه (پس از گذشت زمان ۱۲۰ دقیقه) در دو حالت با استفاده از روش یونوفورز و بدون استفاده از این روش، با آزمون تی نشان داد که بین مقدار داروی آزاد شده از پایه در دو حالت تفاوت معنی دار وجود دارد ( $p < 0.05$ ). همچنین آزمون تی بین مقدار داروی عبور کرده از پوست در دو حالت استفاده از یونوفورز و بدون استفاده از یونوفورز تفاوت معنی داری را نشان داد ( $p < 0.05$ ).

مقایسه ضرایب همبستگی معادلات هیگچی، درجه صفر و درجه یک، در مورد هر فراورده به طور جداگانه انجام گرفت. نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد در مواردی که میدان یونوفورز استفاده نشود، آزادسازی و عبور دارو از پوست موش صحرایی، در پایه ژل ایرانی و ژل رتین - آ، از معادله هیگچی پیروی می کند. همچنین آزادسازی و عبور دارو از پوست موش صحرایی در پایه کرم ایرانی و کرم رتین - آ از معادله درجه یک پیروی می کند. در مقابل، زمانی که از روش یونوفورز استفاده گردد، نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان دهنده آن است که آزادسازی و عبور دارو از پوست در پایه های ژل و کرم از مدل کینیتکی درجه صفر پیروی می کند.

برابر غلظت آن برای محلول های استاندارد ترتینوین در محدوده ۱۰-۱ میکروگرم بر میلی لیتر خطی بوده است ( $r = 0.999$ ) و نشان دهنده صدق قانون بیر در این محدوده می باشد.

نتایج حاصل از تعیین مقدار (بر حسب درصد) ترتینوین، برای هر یک از فرآورده های نیمه جامد شامل: ژل ترتینوین ایرانی، کرم ترتینوین ایرانی، ژل رتین - آ و کرم رتین - آ به ترتیب: معادل ۱۰۲، ۱۰۰/۹، ۱۰۲ و ۱۰۰/۳ درصد به دست آمد. این نتایج نشان می دهد مقدار دارو در تمامی فرآورده ها در محدوده مورد نظر فارماکوپه آمریکا (۹۰ تا ۱۳۵ درصد) قرار دارد.

نتایج اندازه گیری میزان داروی آزاد شده از هر فراورده که به وسیله غشاء سنتتیک (با و بدون حضور میدان یونوفورز) صورت گرفت، در جدول ۱ نشان داده شده است. در این آزمایش، نمونه گیری از فاز گیرنده سل فرانس در زمان های مشخص انجام گرفت و تا زمان ۱۲۰ دقیقه ادامه یافت. غلظت داروی موجود در نمونه ها با استفاده از منحنی استاندارد و با در نظر گرفتن مقدار کل ترتینوین موجود در هر نمونه و منظور کردن ضریب دقت به دست آمد.

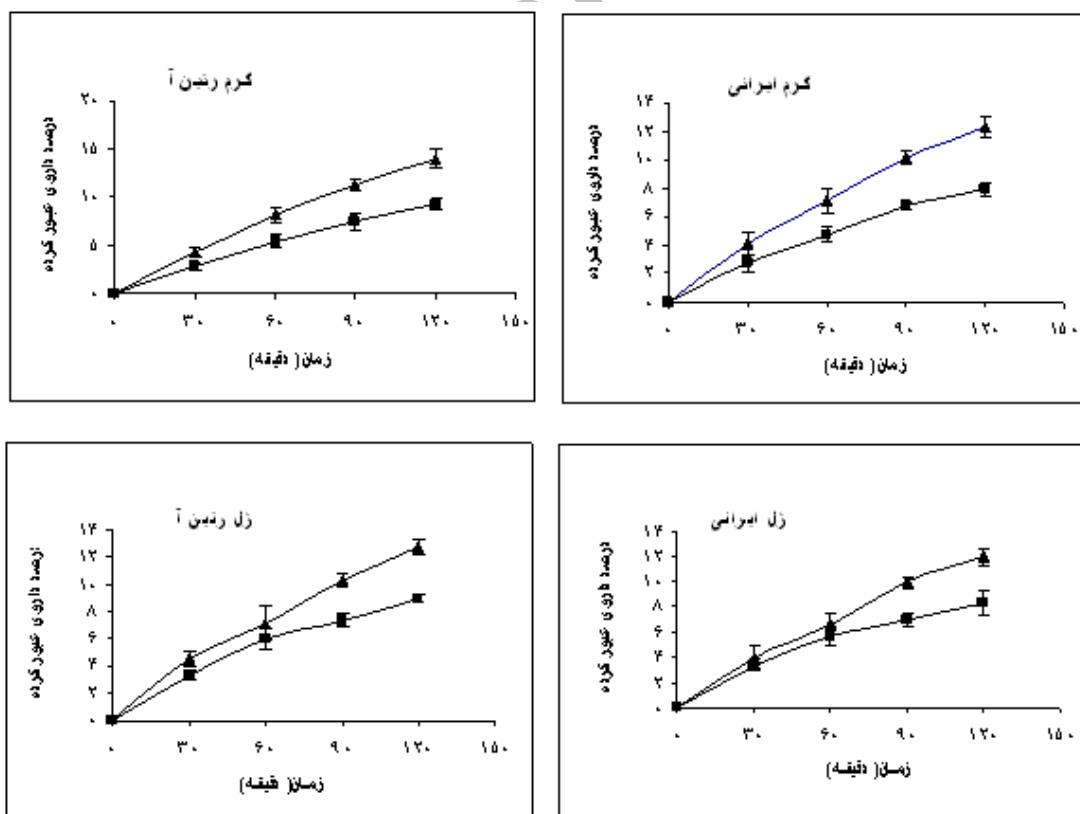
به منظور تعیین مقدار و درصد داروی عبور کرده از پوست جدا شده موش صحرایی (با استفاده از سل دیفوزیون فرانس)، در دو حالت، با استفاده از روش یونوفورز و بدون استفاده از این روش، نمونه گیری از فاز گیرنده در زمان های مشخص انجام گردید و تا

جدول ۱: درصد داروی آزاد شده از فرآورده‌های مختلف ترتینوبین بعد از گذشت ۱۲۰ دقیقه

نوع فرآورده	درصد داروی آزاد شده بدون استفاده از روش یونوفورزیس انحراف معیار ± میانگین	درصد داروی آزاد شده با استفاده از روش یونوفورزیس انحراف معیار ± میانگین
ژل ایرانی	۱۲/۲ ± ۰/۲۶	۱۷/۵ ± ۰/۲
ژل رتین - آ	۲۰/۴ ± ۰/۳۲	۲۶/۵ ± ۰/۳۷
کرم ایرانی	۱۱/۸ ± ۰/۱۸	۱۹ ± ۰/۳
کرم رتین - آ	۳۵/۴ ± ۰/۴	۵۴ ± ۰/۲

جدول ۲: درصد داروی عبور کرده از پوست موش صحرایی برای فرآورده‌های مختلف ترتینوبین بعد از گذشت ۱۲۰ دقیقه

نوع فرآورده	درصد داروی عبور کرده بدون استفاده از روش یونوفورزیس انحراف معیار ± میانگین	درصد داروی عبور کرده با استفاده از روش یونوفورزیس انحراف معیار ± میانگین
ژل ایرانی	۸/۳ ± ۰/۱۵	۱۲ ± ۰/۲
ژل رتین - آ	۹ ± ۰/۱۱	۱۲/۸ ± ۰/۱۵
کرم ایرانی	۷/۹ ± ۰/۰۹	۱۲/۳ ± ۰/۲۵
کرم رتین - آ	۹/۲ ± ۰/۱	۱۴ ± ۰/۲۷



نمودار ۱: پروفایل عبور ترتینوبین از پوست موش صحرایی با (▲) و بدون (■) حضور میدان یونوفورزیس

## بحث و نتیجه‌گیری

از روش یونوفورزیس به عنوان روشی جایگزین برای تجویز خوراکی یا تزریقی داروها استفاده شده است. مزایای این روش نسبت به سایر روش‌های تجویز دارو در آن است که دارو در محل مورد نظر وارد شده، در مسیر عبور اول کبندی متابولیزه نشده و از آسیب پوستی که سوزن سرنگ ایجاد می‌نماید، پیشگیری می‌شود. هدف از مطالعه حاضر، تعیین تأثیر آیونتوفورزیس بر آزادسازی ترتینوین از فراورده‌های نیمه جامد و عبور آن از پوست موش صحرایی است.

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که بر اساس آزمایش‌های صورت گرفته در برون‌تن، رها شدن ترتینوین از پایه کرم و ژل و همچنین عبور دارو از پوست موش صحرایی می‌تواند تحت تأثیر میدان یونوفورزیس با شدت ۰/۵ میلی‌آمپر بر سانتی‌متر مربع به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یابد.

امروزه روش یونوفورزیس عمدتاً در کلینیک به منظورهای مختلفی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این روش برای ایجاد بی‌حسی موضعی قبل از شکافتن و یا درمان‌های جراحی پوست استفاده شده است. میلر و همکاران<sup>(۱)</sup> (۲۰۰۱) در مطالعه همزمان ۳ گروه از بیماران که جهت کانولاسیون وریدی یا عمل جراحی به بی‌حسی موضعی نیاز داشتند؛ یک گروه را با تزریق زیر پوستی لیدوکائین، گروه دوم را با کرم

املا<sup>(۲)</sup> یا مخلوط لیدوکائین - پریلوکائین و گروه سوم را با کاربرد همزمان یونوفورزیس، لیدوکائین و اپی‌نفرین تحت بررسی قرار دادند و نتیجه گرفتند میزان درد در حین کانولاسیون، برای دو گروه املا و یونوفورزیس به طور واضحی کمتر از گروه تزریق زیر پوستی لیدوکائین بود<sup>(۱۰)</sup>. نتایج مشابهی را سکویر و همکاران<sup>(۳)</sup> (۲۰۰۱) در ۱۰۰ کودکی که قبل از عمل جراحی می‌باید تست گروه خونی و کانولاسیون وریدی داشته باشند مشاهده نمودند. در گروه تحت درمان با یونوفورزیس و لیدوکائین طول مدت درد ۱۳/۲۷ دقیقه و برای گروه املا حدود ۶۰ دقیقه بود<sup>(۱۱)</sup>.

روش یونوفورزیس به طور نسبتاً وسیع در درمان تعریق بیش از حد نیز استفاده می‌شود<sup>(۱۲ و ۱۳)</sup>. در مطالعه‌ای که به همین منظور به وسیله گو و یویانگ<sup>(۴)</sup> (۱۹۹۶) با استفاده از روش یونوفورزیس با گلیکوپیرونیوم در مقایسه با استفاده موضعی اسید تانیک انجام گرفت، نتیجه بهتری برای گروه یونوفورزیس نشان داده شد<sup>(۱۲)</sup>.

درمان بیماری‌های التهابی سیستم ماهیچه‌ای اسکلتی با به کارگیری همزمان داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و یونوفورزیس از جمله

1-Miller et al  
2-EMLA  
3-Squire et al  
4-Goh & Yoyong

کاربردهای دیگر این روش است (۱۴). علاوه بر آن درمان ناراحتی‌های التهابی سیستم عضلانی اسکلتی با استفاده از روش یونوفورزیس و مصرف کورتیکواستروئیدها، طی تحقیقات زیادی نظیر مطالعات نیرشل و همکاران<sup>(۱)</sup> (۲۰۰۳) صورت گرفته است. نتایج کاربرد همزمان دگزامتازون با روش یونوفورزیس در بین ۱۹۹ بیمار مبتلا به التهاب تاندون عضلات بازکننده مچ و انگشتان<sup>(۲)</sup> نشان داد میانگین شدت درد در گروه تحت درمان در مقایسه با گروه دارونما پایین‌تر بود (۱۵).

نتایج تحقیقات اشمیت و همکاران<sup>(۳)</sup> (۱۹۹۹) در زمینه کاربرد همزمان میدان یونوفورزیس با ترتینوئین ۰/۰۲۵ درصد برای درمان اسکارهای آکنه آتروفیک روی ۳۲ بیمار نشان داد در پایان یک دوره ۳ ماهه، در میان ۹۴ درصد بیماران کاهش قابل ملاحظه عمق اسکار مشاهده شده و این اثر مثبت تا دو سال دوام یافته است (۷).

شواهد مربوط به تسهیل عبور دارو به کمک روش یونوفورزیس در برون تن در مورد داروهای دیگری نظیر ایوپروفن نیز گزارش شده است. سانتی و همکاران<sup>(۴)</sup> (۲۰۰۳) با بررسی میزان عبور ایوپروفن از پوست گوش خرگوش که به وسیله سل دیفوزیون و میدان یونوفورزیس کاتدی با شدت‌های مختلف ۰/۵ - ۱/۲۵ میلی‌آمپر بر سانتی‌متر مربع انجام شد، دریافتند بین میزان داروی عبور کرده با شدت و مدت

زمان جریان به کار رفته ارتباط خطی وجود دارد (۱۶). در تحقیق دیگری که به وسیله الخلیلی و همکاران<sup>(۵)</sup> (۲۰۰۳) در زمینه دارورسانی پوستی بوسپیرون (یک داروی ضد اضطراب) و تأثیر همزمان دو روش یونوفورزیس همراه با استفاده از عوامل جذب افزای پوستی صورت گرفت، نشان داده شد که افزایش شدت جریان الکتریکی از ۰/۰۵ به ۰/۱ میلی‌آمپر بر سانتی‌متر مربع، میزان عبور دارو را تا دو برابر افزایش می‌دهد. علاوه بر آن کاربرد همزمان جذب افزای شیمیایی نظیر؛ منتول، سینئول و ترپنول با یونوفورزیس اثر سینرژیستی بر جذب دارو از پوست جدا شده موش صحرایی (که بر دهانه سل دیفوزیون فرانس نصب شده است) دارد (۱۷).

در واقع نتایج مطالعه حاضر تأیید کننده پاسخ درمانی به دست آمده در مطالعات اشمیت و همکاران (۱۹۹۹) می‌باشد (۷) و نشان می‌دهد، بهبود در وسعت اسکارهای آکنه، ناشی از نفوذ بیشتر ترتینوئین به لایه‌های زیرین پوست به دلیل تأثیر میدان یونوفورزیس می‌باشد.

در مجموع می‌توان نتیجه‌گیری نمود که کاربرد جریان الکتریکی از نوع مستقیم سبب تسهیل آزادسازی ترتینوئین از انواع پایه‌های نیمه جامد

1-Nirschl et al

2-Lateral humeral epicondylitis

3-Schmidt et al

4-Santi et al

5-Al-Khalili et al



پوستی و بهبود عبور دارو از پوست شده و می‌تواند آزادسازی و عبور یکنواختی را تأمین نماید. بنابراین پیشنهاد می‌شود این مطالعه با میدان‌های الکتریکی نوسان‌دار انجام گردد تا مکانیسم‌های عبور مواد در حضور جذب افزایش فیزیکی را روشن‌تر نماید.

#### تقدیر و تشکر

محققان بر خود لازم می‌دانند مراتب تقدیر و تشکر خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که تأمین بخشی از هزینه‌های این مطالعه را تقبل نمود، ابراز نمایند.

Archive of SID

# The Influence of Iontophoresis on Tretinoin Release from Topical Preparations and Its Penetration across Rat Skin

Heshmatipour M\*,  
Tavakoli N\*\*,  
Ebrahimi R\*\*\*.

\*MSc of Rehabilitation, Department of Rehabilitation, School of Rehabilitation, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

\*\*Associate Professor of Pharmaceutics, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

\*\*\*Pharmacist, School of pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**KEYWORDS:**  
Iontophoresis,  
Rat skin,  
Tretinoin

Received: 26/12/1385

Accepted: 11/4/1386

**Corresponding Author: Tavakoli N**  
E-mail: [tavakoli@pharm.mui.ac.ir](mailto:tavakoli@pharm.mui.ac.ir)

## ABSTRACT:

**Introduction & Objective:** Acne vulgaris is one of the most prevalent skin diseases which is common in adolescent of both sexes. Tretinoin has been used therapeutically for its comedolitic effects and inhibition of comedone rupture in acne. It is available in 0.01% to 0.1% as cream, gel or lotion. There have been a few clinical reports of the positive effects of iontophoresis with tretinoin on acne scars. The aim of this study was to investigate the effect of iontophoresis field on transport of tretinoin across synthetic membrane and excised rat skin.

**Materials & Methods:** Topical formulations of tretinoin marketed in Iran (Retin-A cream, Retin-A gel, Tretinoin cream 0.025% and Tretinoin gel 0.025%) were assessed in terms of drug assay and content uniformity. The in vitro release and penetration characteristics of tretinoin from dermatological preparation was studied through a hydrophilic Dora pore diffusion barriers and membrane excised rat skin using Franz diffusion cell over a period of 2h. These two tests were also accomplished either with or without the presence of an iontophoresis field. The current density of iontophoresis applied field was constant, 0.5 mA/cm<sup>2</sup>. The amount of drug released from preparations was determined spectrophotometrically at  $\lambda_{\max}=352\text{nm}$ .

**Results:** The in vitro release of tretinoin through synthetic barrier with an iontophoresis field showed that the cumulative percent of released drug at the end of each experiment was 17.5%, 26.5%, 19% and 54% for Tretinoin gel, Retin-A gel, Tretinoin cream and Retin-A cream, respectively. This was significantly higher than the observed one for release of tretinoin without application of a DC electric field. In addition, the results showed a significantly higher iontophoretic transport of tretinoin compared to passive flux for excised rat skin.

**Conclusion:** The application of an electric current for a limited period of time produced higher post-iontophoresis fluxes of tretinoin than passive diffusion. With application of iontophoresis field, the in vitro release and transport of drug for different formulations of tretinoin follow the zero order kinetics.

## REFERENCES:

1. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Current Medical Diagnosis and Treatment. 40<sup>th</sup> ed. UK: Mc Graw Hill; 2001; 150-2.
2. Habif TP. Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy. 3<sup>rd</sup> ed. St. Louis: Mosby; 1996; 148-61.
3. Valenta C, Siman U, Kratzel M, Hadgraft J. The dermal delivery of lignocaine: Influence of ion pairing. *Int J Pharm* 2000; 197;77-85.
4. Smith JC, Irwin WJ. Ionization and the effect of absorption enhancers on transport of salicylic acid through silastic rubber and human skin. *Int J Pharm* 2000; 210; 69-82.
5. Samson D. Iontophoresis for Medical Indications. Chicago: Blue Cross Blue Shield Association; 2003; 18(3); 1-43.
6. Shapiro S. Electrical Currents. In: Cameron MH(editor). Physical agents in rehabilitation. 2<sup>nd</sup> ed . USA: Saunders; 2003; 235-8.
7. Schmidt JB, Donath P, Hannes J, Perl S, Neumayer R, Reiner A. Tretinoin-iontophoresis in atrophic acne scars. *Int J Dermatol* 1999; 38(2):149-53.
8. Knor T. Flattening of atrophic acne scars by using tretinoin by iontophoresis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2004; 12(2): 84-91.
9. The United States Pharmacopoeia (USP 23). Washington: United States Pharmacopoeia Convention INC 1995; 1572, 1573, 1598, 1681-90.
10. Miller KA, Balakrishnan G, Eichbauer G, Betley K. 1% Lidocaine injection EMLA cream for topical analgesia associated with peripheral intravenous cannulation. *AANA J* 2001; 69(3):185-7.
11. Squire SJ, Kirchoff KT, Hissong K. Comparing two methods of topical anesthesia used before intravenous cannulation in pediatric patients. *J Pediatr Health Care* 2001; 14 (2): 68-72.
12. Goh CL, Yoyong K. A comparison of topical tannic acid versus iontophoresis in the medical treatment of palmar hyperhidrosis. *Singapore Med J* 1996; 37(5): 466-8.
13. Phadke VA, Joshi Rs, Khopkar US, Wadhwa SL. Comparison of topical methamine, glutaraldehyde and tap water iontophoresis for palmo-plantar hyperhidrosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1995; 61(6): 346-8.
14. Saggini R, Zoppi M, Vecchiet F, Gatteschi L, Obletter G, Giamberardino MA. Comparison of electromotive drug administration with ketorolac or with placebo in patients with pain from rheumatic disease: a double-masked study. *Clin Ther* 1996; 18(6): 1169-74.
15. Nirschl RP, Rodin DM, Ochiai DH, Moe CM. Iontophoresis administration of dexamethasone sodium phosphate for acute epicondylitis: a randomized, double blinded, placebo controlled study. *Am J Sports Med* 2003; 31(2): 189-95.
16. Santi P, Nicoli S, Colombo P, Bettini R, Artusi M, Rimondi S, et al. Post-iontophoresis transport of ibuprofen lysine across rabbit ear skin. *Int J of Pharm* 2003; 266(1): 69-75.
17. Al- Khalili M, Meidan VM, Michniak BB. Iontophoretic transdermal delivery of buspirone hydrochloride in hairless mouse skin. *AAPS Pharm Sci* 2003; 5(2): 1-11.