Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:55 +0330 on Saturday October 16th 2021

تهیه فرمولاسیون جدیدی از امول‌ژل دیکلوفناک دی‌اتیل‌آمونیوم و مقایسه آن با فراورده استاندارد

دکتر سید ابوالفضل مصطفوی*
دکتر محمدعلی شاطالبی*
دکتر مریم یزدانیان**

* دکترای فارماسیوتیکس، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی وعلوم دارویی، گروه فارماسیوتیکس
** دکترای داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان، دانشکده داروسازی و علوم دارویی

تاریخ وصول:۱۳۸۴/۹/۲۲
تاریخ پذیرش:۱۳۸۴/۱۲/۲۴

مؤلف مسئول : دکتر سید ابوالفضل مصطفوی
پست الکترونیک:mostafavi@pharm.mui.ac.ir

چکیده:

مقدمه وهدف: بیماری‌های التهابی مفاصل یکی از شایع‌ترین بیماری‌های التهابی بوده و تجویز داروهای خوراکی ضدالتهاب غیراستروئیدی راه اصلی درمان این بیماری‌ها است. به علت عوارض تحریکی نسبتاً شدید این داروها بر روی مخاط گوارش، توجه خاصی به تجویز آنها از راه پوست شده است. هدف از این مطالعه تهیه فرمولاسیون جدیدی از امول‌ژل دیکلوفناک دی‌اتیل‌آمونیوم و مقایسه آن با فراورده استاندارد است.

مواد و روش‌ها: این پژوهش یک مطالعه تجربی است که در دانشکده داروسازی و علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۸۴ انجام شده است. پس از تهیه فرمولاسیونهای متعدد از دیکلوفناک در فازهای آبکی، روغنی و فاز ژل کننده، مطالعات برون تن با استفاده از سلول انتشار فرانس و غشاء استات سلولز انجام گرفته و احتمال جذب دارو از پوست با مطالعه غلظت دارو در ادرار ۶ نفر از داوطلبان سالم انجام گرفت. نتایج آزمایش‌ها با استفاده از شاخص‌های توصیفی و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و به وسیله نرم افزار SPSS بررسی گردیدند.

یافته‌ها: از بین فراورده‌های تهیه شده بهترین آنها که دارای خصوصیات فیزیکوشیمیایی مناسبی بود انتخاب گردید. فراورده انتخابی با فراورده استاندارد که امول‌ژل ولتارن بود مورد مقایسه قرار گرفت. پس از ۴ ساعت حدود ۸۵ درصد دارو از هر کدام از فراورده‌ها به طور یکسان آزاد گردید. اندازه‌گیری غلظت دارو در ادرار با استفاده از روش کروماتوگرافی با کارکرد عالی انجام گردید که در محدوده ۱۰ الی ۱۰۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر خطی بود. حداکثر تغییرات در اندازه‌گیری دقت و صحت اندازه‌گیری برابر ۱۵ درصد محاسبه شد.

نتیجه‌گیری: در مقایسه با فراورده استاندارد فرمولاسیون انتخاب شده دارای مشخصات فیزیکوشیمیایی لازم بوده و می‌تواند دارو را در زمان مناسب آزاد نماید. روش راه‌اندازی شده برای اندازه‌گیری دارو در ادرار دارای دقت و حساسیت لازم بوده و جهت انجام مطالعات بعدی توصیه می‌شود. غلظت دارو در ادرار بسیار کم بوده و قابل اندازه‌گیری نبود، لذا پیشنهاد می‌شود که اندازه‌گیری دارو در مایع سینویال که به نظر می‌رسد دارو درآن تجمع می‌یابد انجام شود.

واژه‌های کلیدی: دیکلوفناک سدیم، امول‌ژل، جذب پوستی

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:55 +0330 on Saturday October 16th 2021

مقدمه

داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی با تأثیر بر مسیر سیکلواکسیژناز و ممانعت از انجام عمل این آنزیم از سنتز پروستاگلاندینها جلوگیری می‌کنند. داروهای این دسته اثر ضددردی و ضدالتهابی مؤثری بر التهابهای روماتوئیدی مانند؛ استئوآرتریت، آرتریت روماتوئید، التهاب تاندونها، التهاب کیسه زلالی، سیاتیک، درد عضلانی و آسیب‌های شدید بافت نرم دارند. با توجه به مضرات گلوکوکورتیکوئیدها و خواص متعدد داروهای این دسته به طور وسیعی از آنها استفاده می‌شود(۴-۱). متأسفانه مصرف خوراکی این داروها در ۲۰ درصد بیماران عوارض جانبی ایجاد کرده و حدود ۲ درصد بیماران در نتیجه این عوارض جانبی درمان را ناتمام می‌گذارند. اثرات سوء این دسته دارویی بر دستگاه گوارش از مهمترین عوارض جانبی آن محسوب شده که شامل؛ خونریزی، زخم و سوراخ شدن دیواره معده و روده می‌باشد (۵ و ۴، ۲). دیکلوفناک یکی از داروهای این دسته دارویی بوده که به علت وجود عوارض گوارشی حاد توصیه می‌شود در مواردی که نیاز به غلظت بالای دارو در پلاسما نمی‌باشد به صورت موضعی مصرف شود (۸ ـ ۶).

برخی گزارش‌های حاصل از آزمایش‌های برون‌تن بر روی پایه‌های مختلف دیکلوفناک بیانگر آن است که آزادسازی دارو از پایه‌های امول‌ژل، کرم و ژل کرم که در ساخت آنها از غشاء استات سلولز و غشاء سیلیکون استفاده شده تقریباً معادل یکدیگر می‌باشد، اما هنگامی که این فراورده‌ها بر روی لایه شاخی پوست انسان استفاده می‌شود میزان آزادسازی دارو از فرمولاسیون امول‌ژل بیشتر می‌باشد(۹). حضور چربی در فرمولاسیون باعث ایجاد ظاهری مطلوب‌تر برای این نوع فراورده‌ها می‌شود(۱۰)، بنابراین هدف از این مطالعه تهیه فرمولاسیون جدیدی از امول‌ژل دیکلوفناک دی‌اتیل‌آمونیوم و مقایسه آن با فراورده استاندارد است.

مواد و روش‌ها

این یک مطالعه تجربی است که در دانشکده داروسازی و علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۸۴ انجام شده است. برای انجام این تحقیق علاوه بر ماده مؤثره که دیکلوفناک سدیم و دیکلوفناک دی‌اتیل‌آمونیوم (به میزان ۱ درصد) بودند از مواد دیگری از قبیل کربومر ۹۳۴ ساخت کارخانه بی اف گودریخ [1] آلمان (۱ درصد) و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز از کارخانه شیم ایث[2] ژاپن به نسبتهای مختلف استفاده گردید. همچنین از گلیسیرین (۳ درصد) و پروپیلن گلیکول (۱۵ درصد) به عنوان مرطوب کننده جهت صاف و نرم کردن پوست و مواد امولسیون کننده به منظور ثبات و پایداری امولسیون‌ها استفاده شده است. تری‌اتانول‌امین (۱ درصد) به عنوان امولسی فایر، ستریمید

1-B.F.Goodrich
2-Shim-esth

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:55 +0330 on Saturday October 16th 2021

(۰/۱ درصد)، آرلاسل (۱/۵ ـ ۵/. درصد) یا سوربیتان مونواستئارات و اولئیک اسید (۰/۵ درصد) به عنوان عامل امولسیون کننده یا کمک حلال نیز در ساخت فراورده به کار رفت. علاوه بر این از مواد نفوذ دهنده پوستی مانند؛ پروپیلن گلیکول (۱۵ درصد) و پلی‌اکسی‌اتیلن گلیکول استفاده شد. متیل پارابن (۱/. درصد) و پروپیل پارابن (۰/۰۵ درصد) نیز جهت نگهداری فراورده و جلوگیری از رشد و نمو و فعالیت میکروارگانیسم‌ها به کار برده شد. هیدروکسی پروپیل متیل‌سلولز (۳ ـ ۵/. درصد) جهت جلوگیری از تشکیل کریستال به کار رفت. هیدروکسی پروپیل متیل‌سلولز همچنین می‌تواند از تشکیل هسته دیکلوفناک در محلولهای فوق اشباع آن جلوگیری نموده (۱۱) و در ایجاد ویسکوزیته مناسب در فراورده مؤثر باشد(۱۲). بقیه حجم فراورده از آب دیونیزه و ایزوپروپیل الکل پر شد.

تعداد ۸ فرمولاسیون مختلف از این فراورده با استفاده از مقادیر متفاوتی از مواد متشکله در سه فاز زیر تهیه گردید؛ فاز اول که فاز آبکی است شامل؛ آب دیونیزه، ایزوپروپیل الکل، پروپیلن گلیکول، گلیسیرین، متیل پارابن و دیکلوفناک می‌باشد. فاز دوم فاز روغنی است که شامل؛ ستیل الکل، اولئیک اسید، پروپیل پارابن و آرلاسل و یا ستریمید می‌باشد و فاز سوم فاز ژل کننده است که شامل؛ مخلوطی از کارباپول ۹۳۴ و هیدروکسی پروپیل متیل‌سلولز پخش شده در آب و خنثی کننده کارباپول (تری اتانول امین) می‌باشد. میزان مواد کاربردی مطابق منابع موجود تعیین گردیدند (۱۳). جهت تهیه فراورده‌های موضعی دیکلوفناک ابتدا پایه مناسب انتخاب گردید. نکته قابل توجه در انتخاب پایه مناسب آن است که در تهیه پایه این فراورده‌ها باید دقت نمود که از حلال‌های پلار مانند؛ اتانول، ایزوپروپیل الکل و متانول که دارو در آن به خوبی حل می‌شود (۸) استفاده نمود. از طرف دیگر یکی از مشکلات مهم در تهیه فرم موضعی دیکلوفناک تشکیل و رشد کریستال دیکلوفناک می‌باشد، لذا با پراکنده نمودن محلول در یک محیط غیر آبکی و سپس در یک محیط ژل مناسب این مشکل بر طرف شده تا بتوان با تشکیل یک امولسیون روغن در آب در یک پایه ژل از تشکیل کریستال دیکلوفناک جلوگیری نمود.

ارزیابی‌های انجام شده بر فراورده‌های تهیه شده شامل موارد زیر بود؛

۱ـ آزمایش‌های پایداری و کنترل کیفیت که با استفاده از روش سانتریفوژ، سرد و گرم شدن، تغییرات دما، سیکل حرارتی انجماد و ذوب و همچنین بررسی خصوصیات رئولوژیک انجام گردید.

۲ـ تعیین pH

۳ـ آزمایش‌های فیزیکی مانند بررسی یکنواختی، شفافیت میکروسکوپی و ماکروسکوپی و عدم ایجاد کریمینگ و کئولسانس، وجود حباب هوا و وجود کریستال انجام گردید. در صورتی که در میدان دید میکروسکوپی با بزرگنمایی۱۰ فراورده دارای پراکندگی یکنواخت ذرات و عدم وجود ذرات متراکم بود درجه صفر، در صورت مشاهده ۳ نقطه متراکم در میدان دید درجه ۱، در صورت مشاهده ۶ نقطه متراکم

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:55 +0330 on Saturday October 16th 2021

در میدان دید درجه ۲ و در صورت مشاهده ۱۰ نقطه متراکم در میدان دید درجه ۳ برای یکنواختی آن در نظر گرفته شد. در صورتی که فراورده دارای حباب هوایی نبود درجه صفر، در صورت مشاهده ۵ تا ۱۰ حباب هوا در آن درجه یک، در صورت مشاهده ۱۰ تا ۱۵ حباب هوا درجه ۲ و در صورت مشاهده ۱۵ تا ۲۰ حباب هوا در میدان دید میکروسکوپ درجه ۳ به آن اختصاص داده شد. وجود کریستال ضمن این که سبب عدم یکنواختی فراورده می‌شود باعث عدم یکنواختی در آزادسازی دارو از فراورده نیز می‌شود (۱۲)، لذا این عامل هم به عنوان یک پارامتر در ارزیابی فراورده مورد توجه واقع شد. در صورتی که فراورده دارای کریستال نبود درجه صفر، در صورت مشاهده ۱۰ تا ۱۵ کریستال درجه ۱، در صورت مشاهده ۱۵ تا ۲۰ کریستال درجه ۲ و در صورت مشاهده بیش از ۶۰ کریستال درجه ۳ به آن اختصاص داده شد.

جهت انجام آزمایش‌های آزادسازی دارو در برون‌تن سلول انتشار فرانس به کار گرفته شد (۱۲). در مورد انتخاب غشاء مورد استفاده یادآور می‌شود که ایده‌آل‌ترین غشاء، پوست انسان و در درجه دوم پوست حیوانات آزمایشگاهی می‌باشد. به دلیل مشکل دسترسی به پوست انسان و یا حیوان، نوسانات ناشی از نوع پوست، محل نمونه‌برداری، جنس و سن حیوان یا انسان استفاده از غشاهای سنتتیک رایج و قابل قبول می‌باشد. سلوفان و استات سلولز از مهمترین غشاهای مورد استفاده برای انجام این گونه مطالعات می‌باشند (۱۵ و ۱۴).

آزمایش در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد که دمایی شبیه دمای سطح پوست انسان است (۱۴ و ۱۲) انجام گردید و به مدت ۶ ساعت طول کشید. فاز گیرنده ۳۵ میلی‌لیتر اتانول بوده که هر بار ۲ میلی‌لیتر آن نمونه‌برداری شده و به جای آن ۲ میلی‌لیتر اتانول جایگزین می‌گردید. جنس غشاء به کار رفته استات سلولز (۱۴) و وزن نمونه مورد آزمایش ۱۵ گرم بود. جهت تعیین مقدار دارو از روش اسپکتروفتومتری استفاده شد. طول موج ماکزیمم ۲۸۴ نانومتر برای اندازه‌گیری دیکلوفناک سدیم انتخاب شد. منحنی استاندارد بیر- لامبرت[1] با غلظتهای ۵، ۷، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر رسم شد. نمونه‌گیری در زمانهای ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۵۰، ۱۸۰، ۲۴۰، ۳۰۰ و ۳۶۰ دقیقه انجام شده و غلظت داروی آزاد شده با استفاده از منحنی استاندارد تعیین گردید.

برای انجام آزمایش‌های درون تن، در مواردی که غلظت دارو در خون یا پلاسما بسیار پایین باشد استفاده از نمونه ادرار تجمعی ۲۴ ساعته توصیه می‌شود. لذا آنالیز ادراری می‌تواند به عنوان یک روش مناسب در مطالعه جذب پوستی داروها به کار رود.

پس از بررسی گزارش‌های متعدد در مورد روش‌های اندازه‌گیری دیکلوفناک در نمونه‌های ادراری از روش کروماتوگرافی با کارکرد عالی[2] استفاده شد (۱۷ و ۱۶ ، ۴). در این روش به ۳۰۰ میکرولیتر از

1-Bear-Lambert
2-High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:55 +0330 on Saturday October 16th 2021

ادرار، ۶۰ میکرولیتر اسید پرکلریک ۳۰ درصد اضافه شد، سپس آن را به مدت ۱۰ دقیقه با ۳۵۰۰ دور سانتریفوژ نموده و در پایان محلول شفاف بالایی به دستگاه تزریق شد. در روش انتخاب شده، فاز متحرک شامل ۵۵ درصد متانول، ۱۲ درصد استونیتریل و ۳۳ درصد محلول اسید فسفریک ۰/۰۳ درصد بود. فاز ثابت ستون کروماتوگرافی مدل سائول[۱] ۴/۶ میلی‌متر ـ ۱۰×۲۵ سانتی متر ۱۸ سیل ایکس[۲] ۱۰ بوده و جذب دارو در طول موج ۲۸۴ نانومتر اندازه‌گیری شد. سرعت جریان فاز متحرک یک میلی‌لیتر در دقیقه و حد آشکارسازی آن ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. محاسبات بر اساس نسبت سطح زیر منحنی پیک دیکلوفناک به سطح زیر منحنی پیک استاندارد داخلی (ناپروکسن) انجام شد (۱۷). منحنی استاندارد با غلظت‌های ۱۰، ۲۵، ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر دارو در ادرار انسان تهیه و مورد استفاده قرار گرفت.

به منظور ارزیابی صحت و دقت روش آنالیز به کار گرفته شده غلظت مورد استفاده در منحنی استاندارد تهیه و به دستگاه تزریق و غلظت آنها محاسبه شد. این عمل در طول روز ۳ بار و در طی ۳ روز متفاوت تکرار گشته و نتایج به عنوان ارزیابی درون روزی و بین روزی در نظر گرفته شد.

جهت اندازه‌گیری میزان جذب دارو یک مرد و ۵ زن داوطلب با محدوده سنی ۳۵ ـ ۲۰ سال انتخاب شدند. ۴ گرم از امول‌ژل دیکلوفناک بر پوست قسمت کمر(۷) در سطحی به مساحت ۴۰۰ سانتی‌متر مربع استعمال شد. این عمل برای هر داوطلب با فاصله ۱ روز با استفاده ازامول‌ژل تهیه شده و امول‌ژل استاندارد انجام شد. نمونه تجمعی ادرار در زمان‌های ۰، ۲، ۴، ۶، ۹، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از استعمال دارو از داوطلبان جمع‌آوری و غلظت دارو در آن اندازه‌گیری گردید. کلیه عوارض احتمالی دارو به داوطلبان توضیح داده شد و رضایتنامه آگاهانه و کتبی از آنها دریافت گردید. نتایج آزمایش‌ها با استفاده از شاخص‌های توصیفی و آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه[۳] و نرم‌افزار SPSS[۴] بررسی گردیدند.

یافته‌ها

نتایج حاصل از ارزیابی‌های فیزیکی بیانگر آن است که وجود حباب هوا، کریستال و ذرات متراکم موجود در فراورده نهایی و فراورده استاندارد در حد قابل قبول می‌باشد(جدول ۱).

آزادسازی دارو از پایه، مورد بررسی قرار گرفته و بهترین مدلی که آزادسازی دارو از آن تبعیت می‌کرد مدل هیگوچی بود. لذا درصد آزاد شدن دارو در برابر ریشه دوم زمان رسم شد. میزان آزادسازی

1-Saule
2-Sil x
3-One way ANOVA
4-Statistical Package for Social Sciences

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:55 +0330 on Saturday October 16th 2021

دارو از فراورده استاندارد در مقایسه با فراورده نهایی بررسی شد که اختلاف آماری معنی‌داری از خود نشان نداد.

نتایج حاصل از آزمایش‌های درون تن نشان داد که کروماتوگرام حاصل از نمونه ادراری عاری از دارو و نمونه ادراری حاوی داروی اضافه شده با غلظت ۲۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر و استاندارد داخلی با غلظت ۲۵۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر مبین آن است که مدت زمان نگهداری دیکلوفناک ۱۱/۰۰ دقیقه و مدت زمان نگهداری استاندارد داخلی ۷/۱۲ دقیقه می‌باشد.

اندازه‌گیری دیکلوفناک با این روش در فاصله بین غلظت ۱۰ تا ۱۰۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر خطی بود. نتایج حاصل از تغییرات درون روزی و بین روزی در جدول ۲ ذکر شده است. همان‌گونه که در جدول مشاهده می‌شود صحت و دقت روش در حد قابل قبول می‌باشد. پس از اندازه‌گیری غلظت دارو در ادرار کروماتوگرام‌های حاصل از نمونه‌های ادراری داوطلبان پس از تجویز فراورده تهیه شده و یا فراورده استاندارد هیچ‌گونه پیکی را که بیانگر وجود دارو در ادرار باشد نشان نداد.

جدول ۱ : نتایج حاصل از ارزیابی فیزیکی امول‌ژل دیکلوفناک دی‌اتیل‌آمونیوم

آزمایش‌ها شماره فرمولاسیون	وجود حباب هوا در میدان دید میکروسکوپ	وجود کریستال در میدان دید میکروسکوپ	یکنواختی فراورده
استاندارد	۰	۰	۰
۱	۲	۳	۲
۲	۲	۲	۲
۳	۳	۱	۳
۴	۳	۱	۳
۵	۳	۱	۳
۶	۳	۰	۳
۷	۱	۱	۳
۸	۱	۰	۱

جدول ۲: تغییرات بین روزی و درون روزی روش اندازه‌گیری دیکلوفناک با استفاده از روش کروماتوگرافی با کارکرد عالی

درصد صحت	درصد دقت	غلظت اندازه‌گیری شده (نانوگرم بر میلی‌لیتر) انحراف معیار ± میانگین	غلظت واقعی (نانوگرم بر میلی‌لیتر)
۱۴/۷	۱۵/۳۶	۱۳/۲۶±۴/۶۹	۱۰
۱۰/۰۲۵	۱۸/۷۷	۲۹/۷۷±۵/۵۹	۲۵
۳/۲۹۳	۱۹/۳۰	۵۱/۶۴±۱۵/۱۳	۵۰
۱۴/۳۵۲	۱۳/۶۹	۷۵/۶۵±۱۰/۳۶	۱۰۰
۳/۱۷۹	۲/۳۳	۱۹۳/۶۴±۴/۵۱	۲۰۰
۵/۰۸۶	۳/۸۳	۵۲۵/۴۳±۲۰/۱۴	۵۰۰
۳/۰۶۲	۲/۸۲	۹۶۹/۳۷±۲۷/۴۱	۱۰۰۰

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:55 +0330 on Saturday October 16th 2021

بحث و نتیجه‌گیری

علی‌رغم استفاده وسیع خوراکی از داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی در درمان علامتی بیماری‌های التهابی و اختلالات سیستم استخوانی ـ ماهیچه‌ای، مصرف موضعی آنها به علت عوارض جانبی پس از مصرف خوراکی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. دیکلوفناک به علت اثر ضدالتهابی و ضددردی بهتر از این دسته داروها جهت مصرف موضعی بیشتر مورد توجه واقع شده، لذا به نظر می‌رسد بهترین انتخاب جهت تهیه آن فرم موضعی امول‌ژل می‌باشد. فرمولاسیونهای مختلفی از این دارو به فرم امول‌ژل تهیه و بررسی‌های درون‌تن و برون‌تن بر روی آنها انجام گردید. بررسی این فرمولاسیون‌ها نشان می‌دهد که وجود ملح سدیم دیکلوفناک سبب تشکیل کریستال می‌شود. قابل ذکر است که افزودن سود به عنوان خنثی کننده در فراورده سبب افزایش میزان کریستال‌ها می‌شود که این امر می‌تواند بیانگر آن باشد که ملح دی‌اتیل‌آمونیوم دیکلوفناک به ملح سدیم تبدیل شده و میزان کریستال افزایش پیدا کرده است. لذا در فراورده‌های بعدی از ملح دی‌اتیل‌آمونیوم استفاده شد. در مرحله بعد تأثیر افزودن هیدروکسی پروپیل متیل سلولز در فراورده مورد بررسی قرار گرفت. این بررسی نشان داد که علی‌رغم تأثیر هیدروکسی پروپیل متیل‌سلولز در کاهش کریستال فراورده، این ماده سبب افزایش حباب هوا می‌شود که این امر مطلوب نبوده، لذا غلظت یک درصد هیدروکسی پروپیل متیل‌سلولز به عنوان غلظت بهینه انتخاب شد. تأثیر اولئیک اسید بر فراورده نیز بررسی شد. نتایج حاصل نشان می‌دهد که افزایش اولئیک اسید تا میزان ۱/۸ درصد باعث کاهش حباب هوا می‌شود. ضمناً ترکیب اولئیک اسید و پروپیلن گلیکول نقش مؤثری در نفوذ دارو در پوست ایفا می کند(۱۸). بنابراین؛ این تغییر نه تنها در کاهش حباب هوا مؤثر است، بلکه می‌تواند سبب نفوذ بیشتر دارو در پوست شود.

با توجه به تداخل بین سورفکتانت‌های کاتیونیک (ستریمید) و آنیونیک (تری اتانولامین) این نکته به نظر می‌رسید که حذف ستریمید از فراورده ممکن است بتواند تأثیر مثبت در یکنواختی فرمولاسیون داشته باشد، لذا در فرمولاسیونهای نهایی این مسئله مورد بررسی قرار گرفت.

گاهی اوقات افزودن یک سورفکتانت غیریونی می‌تواند باعث یکنواختی بهتر فراورده گردد، لذا از آرلاسل که یک سورفکتانت غیریونی است، در فراورده استفاده گردیده و فرمولاسیون نهایی بر این اساس تهیه شد. این فرمولاسیون به عنوان فراورده‌ای که به طورنسبی مناسب‌ترین فراورده بود انتخاب شده وآزمایش‌های برون تن و درون تن بر روی آن انجام گرفت.

جهت انجام آزمایش‌های آزادسازی دارو منحنی استاندارد با معادله $y = ۰/۰۳۰۴ x + ۰/۰۵۴۸$ و $R^۲ = ۹۹/۸۹$ به دست آمد

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:55 +0330 on Saturday October 16th 2021

که بیانگر وجود رابطه خطی قابل قبول بین غلظت و جذب دیکلوفناک می‌باشد. آزمایش‌های آزادسازی دارو که بر روی فراورده ساخته شده و پایه بدون دارو به طور همزمان انجام گرفت بیانگر آن است که در مدت زمان مورد انتظار (که حدود ۴ ساعت می‌باشد) دارو بر روی پوست باقی می‌ماند. در این مدت تقریباً ۸۵ درصد دارو آزاد شده و تا ساعت پنجم کل دارو آزاد می‌شود. درصد آزاد شدن دارو از فراوده استاندارد در مقایسه با فراورده نهایی اختلاف آماری معنی‌داری نشان نداد.

نتایج فوق بیانگر آن است که در فرمولاسیون مذکور مانعی بر سر آزادسازی دارو و به تله انداختن دارو وجود ندارد و در مقایسه با تحقیقات مشابه این میزان داروی آزاد شده بسیار قابل توجه می‌باشد (۱۲). پس از انتخاب فرمولاسیون مناسب آزادسازی دارو در محیط درون تن مورد بررسی قرار گرفت.

ابتدا روش اندازه‌گیری مناسب که همان روش کروماتوگرافی با کارکرد عالی می‌باشد مورد بررسی قرار گرفت. تغییرات درون روزی و بین‌روزی نشان داد که روش مورد استفاده دارای دقت کافی و صحت مناسب جهت تعیین مقدار دارو در ادرار تا حداقل میزان ۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد، اما در این مطالعه پس از مصرف موضعی فراورده مرجع و فراورده تهیه شده، دارویی در ادرار اندازه‌گیری نشد. یکی از دلایل این عدم موفقیت آن است که غلظت دارو در ادرار بعد از مصرف موضعی کمتر از ۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر باشد. لذا جهت کسب نتایج بهتر روش‌های حساس‌تری نیاز بوده که بتواند غلظت کمتر از ۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر را نیز اندازه‌گیری نماید. در تحقیقات مشابهی که به دنبال استفاده از فراورده موضعی ژل اسپری ۴ درصد انجام شده است، غلظت پلاسمایی حداکثر ۷ نانوگرم بر میلی‌لیتر در ادرار ردیابی شد (۱۹). دلایل دیگری که می تواند توجیه کننده این نتیجه باشد می‌تواند به شرح زیر باشد؛

۱ـ با توجه به این که مواد مؤثره دارویی می‌توانند در طبقه شاخی پوست تجمع یافته و انبار گردند و نهایتاً سبب دفع تدریجی و طولانی دارو شوند، لذا ممکن است دارو با لایه های شاخی پیوند برقرار کرده و به تدریج دفع شود و غلظت قابل توجهی را در ادرار ایجاد نکند.

۲ـ در پاره‌ای از موارد ماده مؤثره دارویی می‌تواند با پروپیلن گلیکول ایجاد کمپلکس نماید. تشکیل کمپلکس اسید سالیسیلیک و پروپیلن گلیکول که سبب کاهش نفوذ دارو به درون پوست می‌شود از این نمونه می‌باشد(۱۸). چون در هر دو فراورده از پروپیلن گلیکول استفاده شده لذا ممکن است دیکلوفناک با آن کمپلکس تشکیل داده و نفوذ دارو به درون پوست کاهش یافته باشد.

۳ـ با توجه به این که بعضی الکل‌ها مانند پروپانول سبب کاهش جذب بعضی داروها به خصوص استروئیدها می‌شود(۱۸)، لذا ممکن است وجود ایزوپروپیل الکل که در هر دو فراورده هم وجود دارد، سبب کاهش جذب دارو شده باشد.

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:55 +0330 on Saturday October 16th 2021

۴ـ بر اساس تحقیقات گزارش شده افزودن ۰/۲ درصد از یک سورفکتانت غیریونی باعث کاهش نفوذ استرادیول تا ۹۳ درصد می‌شود، لذا ممکن است همین اتفاق در مورد فراورده دیکلوفناک نیز افتاده باشد و دلیلی برای کاهش نفوذ دارو به درون پوست باشد. ضمناً چون دارو برای ایجاد اثر بر مفاصل باید در مایع مفصلی تجمع پیدا کند (۶)، بنابراین ممکن است غلظت کم دارو هم بتواند تأمین کننده غلظت مناسب مایع مفصلی باشد، پس برای به دست آوردن نتایج دقیق‌تر شاید بهتر بود که دارو در مایع مفصلی تعیین مقدار شود.

در مجموع نتیجه‌گیری می شود که امول‌ژل دیکلوفناک تهیه شده دارای خصوصیات فیزیکوشیمیایی مناسب در مقایسه با فراورده استاندارد بوده و آزاد سازی دارو بر اساس توصیه‌های فارماکوپه آمریکا می‌باشد. همچنین نتایج آزمایش‌های درون‌تن نشان داد که پس از استعمال موضعی فراورده تهیه شده و فراورده امول‌ژل استاندارد (ولتارن) هیچ دارویی در ادرار داوطلبان مشاهده نشده است که پیشنهاد می شود مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شود.

تقدیر و تشکر

از همکاری معاونت محترم پژوهشی دانشکده داروسازی اصفهان که ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند قدردانی می‌شود.

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:55 +0330 on Saturday October 16th 2021

Comparison of New Formulation of Diclofenac Diethylamonium Emulgel with Standard Preparation

Mostafavi SA[*], Shatalebi MA[*], Yazdanian M[**].

[*]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:
Sodium Diclofenac ,
Emulgel,
Skin absorption

Received: 22/9/1384
Accepted: 24/12/1384

Corresponding author: Mostafavi SA
Email: mostafavi@pharm.mui.ac.ir

ABSTRACT:

Introduction & Objective: Oral route is a common route of administration for anti-inflammatory drugs including diclofenac. Due to some disadvantages of this route, the alternative routes of administrations are considered. The skin has been increasingly important in this regard, and many drugs have been formulated intradermal delivery systems. The purpose of this study was to prepare a topical diclofenac formulation emulgel with appropriate skin penetration and compare it with standard formulation.

Materials & Methods: To prepare the formulation, we used the emulsion form. Several formulations containing different kinds and amounts of diclofenac salts, different emulsifying agents, and different HPMC concentrations were prepared. The skin penetration was evaluated by using Franz cell apparatus and the concentrations of diclofenac were determined in the receptor phase of Franz cell using spectrophotometer. The in vivo absorption of diclofenac was evaluated by determination of drug in urine. The concentration of drug was determined by HPLC.

Results: In selected formulation, 85% of drug was released after 4 hours from formulation which was similar to drug released from standard formulation. The values of coefficient variation for HPLC method were utmost 15%. The range of variation in measurement was between 10 and 1000 ng/ml.

Conclusion: The selected formulation had appropriate physicochemical properties. We were unable to measure drug concentrations in urine by the constructed HPLC, therefore it can be suggested that one should determine drug concentration in synovial fluid as the drug is concentrated in it.

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:55 +0330 on Saturday October 16th 2021

REFERENCES:

1.Kienzler JL, Magnette J. Diclofenac-Na gel is effective in reducing the pain and inflammation associated with exposure to ultraviolet light results of two clinical studies. J Pharm Biophys Res 2005; 18(3): 144-52.

2.Shaun G, Kilminster , Graham P. Mould. Comparison of diclofenac spray and gel on knee joints of patients with osteoarthritis pain. Clin Drug Invest 1999; 18(5):345-54.

3.Heyneman CA, Lawless-liday C, Wall GC. Oral versus topical NSAIDs in raumathic diseases: a comparison. Drug 2000; 60(3): 555-74 .

4.Van der Bijl P, Armorel D, Van E. Trans-mucosal permeation of topically applied diclofenac and piroxicam. J Applied Res 2003; 3: 245-56.

5.Wolf M, Ichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of non steroidal anti inflammatory drugs. N Engl J Med 1999; 340(24): 1888-99.

6.Muller M, Rasteli C, Ferri P, Jansen B, Breiteneder H, Eichler HG. Trans-dermal penetration of diclofenac after multiple epicutaneous administration. J Rheumatol 1998; 25:1833-6.

7.Martindale the extra pharmacopoeia. 31th ed. London: Royal Pharmaceutical Society.1996; 35, 1122, 1409, 1538, 1721, 1762.

8.Guy RH, Hadgraft J. Transdermal. Drug Delivery: the ground rules are emerging. Pharm Int 1985; 6: 112-6.

9.Sioufi A, Pommier F. Precutanous absorption of diclofenac in healthy volunteers after single and repeated topical application of diclofenac emulgel. Drug Dispos 1994; 15: 441-9.

10.Seth BL. Comparative pharmacokinetics and bioavailability study of percutaneous absorption of diclofenac from two topical formulations containing drug as a solution gel or as an emulsion gel. Drug Res 1992; 42 (I): 120-2.

11.Pellet MA, Daris AF, Hadgraf J. The stability and diffusion of supersaturated solutions of diclofenac across polydimethylsiloxane. Prediction Precutaneous Penetration 1995; 4a: 32.

۱۲- آزرمی شیرزاد ، شکری جواد، حلاج‌نژادی سمیه و محمدی قباد. فرمولاسیون امول‌ژل دیکلوفناک دی‌اتیل امین و بررسی تأثیر افزایش دهنده‌های جذب پوستی دارو. علوم دارویی ۱۳۸۴ ؛ شماره ۱: ۹۵ -۸۵.

۱۳- مدنی زهرا ،توکلی ناصر، ورشوساز ژاله، زرگرزاده محمدرضا . تهیه فراورده موضعی مناسب از مدروکسی پروژسترون استات و مطالعه جذب پوستی دارو در Invitro. پایان نامه دکترای عمومی داروسازی . اصفهان: دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی، ۱۳۷۶.

14.Swarbrik J, Boylan JC. Encyclopedia of pharmaceutical technology. New York: Marcel Deker, 1992 ;415.

15.Ho HO Huang FC, Sokoloski TD, Sheu MT. The influence of co solvents on the in-vitro percutaneous penetration of diclofenac sodium from a gel system. J Pharm Pharmacol 1994; 46(8):636-42.

16.Shainhouse JZ, Wester RC, Tanojo H. Diclofenac metabolic profile following in vitro percutaneous absorption through variable human skin. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1999; 24(4): 345-51.

17.Esteban J, Ribera p. Pharmacokinetics and bioavailability of diclofenac in the rat. J Pharmaceutics Biopharm 1991; 9(6): 647-65.

۱۸. آدرنگی مسعود. فیزیولوژی پوست و داروهای پوستی. جلد اول و دوم. چاپ اول. تهران: انتشارات آینه کتاب؛ ۱۳۶۹؛ ۶۰-۱۷، ۳۹۴-۳۱۰، ۶۹۰-۵۳۴، ۹۳۰-۸۹۰ .

19.Brunner M, Dehghanyar P. Favorable dermal penetration of diclofenac after administration to skin using a novel spray gel formulation. British J Clin Pharm 2002; 60(5): 573-577.