جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

●مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ یازدهم، شماره۳، ص ۱۸۷-۱۷۸, ۱۳۸۳

مقالهٔ پژوهشی

فرمولاسیون ژل موضعی اریترومایسین و ترتینوئین

دکتر پیام خزائلی[۱], دکتر مهدی انصاری[۱], دکتر سیمین سریزدی[۲] و دکتر بهاره امین[۳]

خلاصه

با توجه به مزایای کاربرد توأم اریترومایسین و ترتینوئین، هدف از این تحقیق ارائه یک فرمولاسیون ژل موضعی شامل این دو دارو بوده است. برای آنالیز و تعیین مقدار اریترومایسین و ترتینوئین روش اسپکتروفتومتری UV، به دلیل سادگی و دقت بالای این روش استفاده شد. روش انتخابی باید به ترتیبی عمل نماید که امکان تعیین مقدار اریترومایسین و ترتینوئین در حضور یکدیگر وجود داشته باشد و هر یک در اندازه‌گیری دیگری هیچ تداخلی ایجاد نکند. به این منظور بعد از بررسی‌های مختلف، متد کمپلکسومتری با ارتونیتروبنزالدئید برای اریترومایسین انتخاب و نیز برای اندازه‌گیری و تعیین مقدار ترتینوئین از محیط آب ـ اتانول ـ ایزوپروپیل‌الکل‌اسیدی استفاده شد. به منظور فرمولاسیون ژل دارویی، از عوامل ژلیفیان، پلاستی‌سایزر، حلال و کمک حلال‌های مختلف استفاده شد. این مواد شامل کاربوپل، CMC، HPC، HPMC، پروپیلن گلیکول، اتانول، ایزوپروپیل الکل و آب بودند. بعد از انتخاب عوامل مناسب فرمولاسیون، دیاگرام‌های سه‌تایی به منظور تعیین درصد دقیق اجزای متغیر به کار گرفته شد.پس از انتخاب فرمولاسیون‌های مناسب از لحاظ شکل ظاهری، آزمایشات پایداری فیزیکی بر روی فرمولاسیون‌ها صورت گرفته و سپس آزادسازی داروها از پایهٔ ژل به روش سل‌دیفیوژن مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که می‌توان اریترومایسین و ترتینوئین را به صورت ژل موضعی در ترکیب با هم و با آزادسازی مناسب تهیه و به بازار دارویی عرضه نمود.

واژه‌های کلیدی: آکنه، اریترومایسین، ترتینوئین، ترکیب‌درمانی، تعیین مقدار

۱-استادیار گروه فارماسیوتیکس, دانشکده داروسازی ۲- دانشیار بیماری‌های پوست, دانشکده پزشکی, دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان
۳- دکتر داروساز

دریافت مقاله: ۱۳۸۰/۹/۲۷ **دریافت اصلاحات:** ۱۳۸۱/۱۱/۵ **پذیرش:** ۱۳۸۲/۱۲/۲۰

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

آکنه ولگاریس، شایع‌ترین بیماری پوستی است که در دهۀ دوم و سوم زندگی دیده می‌شود. تغییرات التهابی آکنه نمایانگر یک بیماری حقیقی است که ممکن است حتی ناتوانی اجتماعی در افراد بالغ بوجود آورد و اسکارهایی برای تمام عمر باقی بگذارد. چون میکروکومدون‌ها مقدمه همۀ انواع ضایعات آکنه هستند، پس بهتر است درمان را با یک داروی کومدولیتیک آغاز کرد (۶). ترتینوئین درمان انتخابی کومدون‌های باز و بسته بوده (۱) و سال‌هاست که به عنوان داروی خط اول در درمان موضعی آکنه ولگاریس استفاده می‌شود (۱). در درمان آکنه برای درمان ضایعات التهابی باید از دارویی استفاده کرد که در کاهش ترشح سبوم, تکثیر باکتری و التهاب مؤثر باشد که آنتی‌بیوتیک‌ها بدین منظور استفاده شده و امروزه بیشتر به صورت ترکیبی با داروهای دیگر در درمان موضعی آکنه به کار می‌روند. بیشترین دارویی که در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌ها بدین منظور به کار می‌رود ترتینوئین است (۴). درمان توأم ترتینوئین با آنتی‌بیوتیک‌ها نتایج بسیار عالی با حداقل عوارض را نشان می‌دهد (۱،۱۲). از بین آنتی‌بیوتیک‌هایی که امروزه استفاده می‌شوند، اریترومایسین کمترین قدرت حساسیت‌زایی را نشان می‌دهد و در استفاده از آن عوارض جانبی به ندرت پیش می‌آید (۱۸). مزایای استفاده این دو دارو در ترکیب باهم به شرح زیر می‌باشد (۶،۱۲،۱۴،۱۵):

۱- ترتینوئین دارای اثر کومدولیتیک است، از این‌رو نفوذپذیری اریترومایسین را از طریق کاهش چسبندگی لایۀ شاخی و تضعیف این لایه افزایش می‌دهد و در نتیجه غلظت اریترومایسین در پوست افزایش می‌یابد.

۲- اریترومایسین با اثر آنتی‌باکتریال خود باعث کاهش بار میکروبی پروپیونی باکتریوم آکنه و در نتیجه کاهش اسیدهای چرب آزاد در سطح پوست می‌شود و از طرفی با اثر ضدالتهابی خود، علایم تحریک پوستی را که در اثر مصرف ترتینوئین ظاهر می‌شود و بسیار شایع نیز می‌باشد، کاهش می‌دهد.

۳- در ترکیب توأم، اسیدهای چرب آزاد با سرعت و مقدار بیشتری نسبت به مصرف تنهای دارو،کاهش می‌یابند.

۴- در استفاده توأم اریترومایسین وترتینوئین پاسخ به درمان سریع‌تر ظاهر می‌شود که این مسئله باعث ترغیب بیمار برای مصرف و ادامه درمان می‌شود.

علاوه بر موارد فوق برخی مطالعات بالینی جدید نیز مؤید این نظرات می‌باشند. در مطالعه‌ای در مورد کاربرد توأم اریترومایسین و ترتینوئین بر روی ۳۴۷ بیمار، در ۸۵ درصد بیماران بهبود کامل و یا پیشرفت قابل توجه در کنترل آکنه مشاهده شده است (۴). نتایج مطالعات دیگر نیز نشان می‌دهند که در کنترل و درمان آکنه، کاربرد توأم اریترومایسین و ترتینوئین هم در پایه ژل و هم در پایه محلول اثر بسیار بیشتری از کاربرد آنها به تنهایی داشته است (۱۱،۱۵،۱۶). البته در کاربرد توأم این دو دارو بایستی به پایداری فرمولاسیون و روش آنالیز توأم نیز توجه نمود به طوری که بر اساس یکی از گزارشات در محلول حاوی این دو دارو بهترین پایداری در pH حدود ۸ حاصل می‌شود (۷،۱۰).

با توجه به مزایای فوق, هدف این تحقیق ارائه فرمولاسیون ژل موضعی از اریترومایسین (۴٪) و ترتینوئین (۰/۰۲۵٪) بوده است. در تهیه این فرمولاسیون از فرم Base اریترومایسین استفاده شده است که به دلیل

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

حلالیت بالا در چربی از قدرت جذب بیشتری نسبت به پوست برخوردار است. برای انجام هر فرمولاسیون اولین قدم داشتن یک روش آنالیز مناسب می‌باشد و در انجام فرمولاسیون این ژل روش انتخابی باید به ترتیبی عمل نماید که امکان تعیین مقدار اریترومایسین و ترتینوئین در حضور یکدیگر وجود داشته و هر یک باعث تداخل در اندازه‌گیری دیگری نشود. روش پیشنهادی جهت تعیین مقدار اریترومایسین در فارماکوپه‌های رسمی روش میکروبی است (۸،۱۷). این روش احتیاج به وقت کافی جهت رشد میکروب‌ها داشته و لذا روشی وقت‌گیر است و از طرف دیگر از دقت بالایی نیز برخوردار نیست. از این‌رو روش مناسب دیگری که ترجیحاً یک روش اسپکتروفتومتری به علت سادگی و سرعت عمل و حساسیت مناسب می‌باشد انتخاب می‌شود. از بین روش‌های آنالیز مختلف از قبیل طیف جذبی UV در حلال‌های مختلف، هیدرولیز استخلاف استری (۱۳)، کمپلکسومتری با رنگ‌های اسیدی سولفوفتالئینی از جمله بروموکرزول گرین (۲)، کمپلکسومتری با جانسین ویوله (۵)، کمپلکسومتری با ارتونیتروبنزالدئید (۹) که برای اریترومایسین انجام گرفته است، فقط در روش کمپلکسومتری با ارتونیتروبنزالدئید هیچ تداخلی بین اریترومایسین و ترتینوئین مشاهده نشده و از این‌رو این روش به عنوان روش آنالیز مناسب برای اریترومایسین انتخاب شد. برای تعیین مقدار ترتینوئین نیز از بین روش‌های مختلف با توجه به تجربیات قبلی (۳)، روش طیف‌سنجی در آب - اتانول - ایزوپروپیل الکل اسیدی انتخاب شد که در این روش نیز هیچ تداخلی بین اریترومایسین و ترتینوئین مشاهده نشد.

مواد و روش‌ها

الف) مواد و دستگاه‌ها

اریترومایسین (شرکت عماد درمان پارس)، ترتینوئین (شرکت ایران دارو)، پروپیلن‌گلیکول، اتانول، ایزوپروپیل الکل، کاربومر ۹۴۰، تری‌اتانول آمین، HPC (Aldrich-96456)، HPMC (شرکت رازک- ۷۶۵۹۹۵، ۴۰۰۰cP)، CMC، اسیداستیک گلاسیال، اسید کلریدریک، ارتونیتروبنزالدئید، آب مقطر، رئومتر Brookfield DVI+، ترازوی حساس الکترونیکی Satorious مدل AS120 ساخت آمریکا، همزن الکتریکی ساخت شرکت Heidolph آلمان، هیتراستیرر ساخت شرکت Heidolph آلمان، حمام اولتراسونیک، سلول انتشار فرانز (Franz) ساخت شرکت اشک شیشه تهران، اسپکتروفتومتر UV مدل Shimadzu 2100 ژاپن، اسپکتروفتومتر IR مدل Shimadzu-470 ساخت ژاپن، کاغذ pH متر

ب) روش‌ها

۱- اندازه‌گیری اریترومایسین

۱-۱- انتخاب روش آنالیز و تعیین λ max: اریترومایسین در حضور اسید هیدروکلریدریک غلیظ هیدرولیز شده و تولید گروه آمین آزاد می‌کند. این گروه با ارتونیتروبنزالدئید در محیط اسیداستیک گلاسیال تشکیل باز شیف (Schiff base) داده که در ۴۸۶ نانومتر دارای پیک جذبی می‌باشد. بدین منظور محلولی با غلظت مشخص از اریترومایسین تهیه و سپس دو میلی‌لیتر محلول معرف و سه میلی‌لیتر اسیدهیدروکلریدریک غلیظ به آن اضافه شد. این محلول را به خوبی تکان داده و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق گذاشته، پس از طیف‌سنجی و تعیین λ max، جذب نمونه‌ها قرائت گردید (۹). محلول معرف به این ترتیب

تهیه می‌شود که ۰/۴ گرم از پودر ارتونیتروبنزالدئید پس از حل شدن توسط اسیداستیک گلاسیال، به حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر می‌رسد.

۱-۲- رسم منحنی استاندارد

جهت رسم منحنی استاندارد، سه محلول استوک در سه روز مختلف تهیه شد از هر محلول استوک نیز محلول‌هایی با غلظت‌های ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵، ۳۰، ۴۰ میکروگرم در میلی‌لیتر تهیه و جذب نمونه‌ها در طول موج nm ۴۸۶ قرائت گردید.

۲- اندازه‌گیری ترتینوئین

۲-۱- انتخاب روش آنالیز

بر اساس تجربیات قبلی در مورد حلالیت ترتینوئین و نیز با توجه به نتایج یک مطالعه (۳) از مخلوط حلال‌های اتانول ـ آب ـ ایزوپروپیل الکل به نسبت‌های (۵۰:۲۵:۲۵) که توسط اسیداستیک به نسبت ۶ به ۴ اسیدی شده بود استفاده و اقدام به طیف‌سنجی ترتینوئین گردید. ترتینوئین در این محلول در طول موج nm ۳۵۵ دارای جذب می‌باشد.

۲-۲- رسم منحنی استاندارد

جهت رسم منحنی استاندارد، سه محلول استوک در سه روز مختلف تهیه شد. از هر محلول استوک نیز سه سری محلول با غلظت‌های ۰/۵، ۰/۷۵، ۱، ۱/۲۵، ۱/۵، ۲/۵ و ۳/۵ میکروگرم در میلی‌لیتر تهیه و جذب آنها در طول موج nm ۳۵۵ قرائت گردید.

۳- انتخاب پایهٔ ژل مناسب

۳-۱- انتخاب عامل ژلیفیان

جهت تهیه ژل پایه، کاربومر ۹۴۰ و CMC به عنوان عامل ژلیفیان مورد بررسی قرار گرفتند.

الف - تهیه ژل باپایهٔ CMC: با توجه به انحلال CMC در آب سرد و عدم انحلال آن در آب داغ، جهت ترپذیری کامل ذرات، غلظت‌های ۱،۲/۵ و۲/۵ درصد از CMC را به همراه $\frac{1}{4}$ آب فرمول که در حمام آب ۸۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفته بود، توسط هم‌زن شیشه‌ای و درون بشر به سرعت هم‌زده شد تا کاملاً در حلال پخش گردد. سپس به تدریج در حالی که هم زدن ادامه داشت مابقی آب فرمول درحالت سرد به آن اضافه گردید. پس از تشکیل ژل، قسمت دیگر که حاوی مواد مؤثره دارویی است به آن اضافه شد و تا یکنواختی کامل هم زده شد.

ب- تهیه ژل با پایهٔ کاربومر: غلظت‌های ۰/۵، ۱و ۱/۵ درصد، از کاربومر ۹۴۰ را در آب با دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد پخش کرده و با کنترل pH به تدریج به آن تری‌اتانول آمین اضافه گردید. این عمل که خنثی‌سازی نامیده می‌شود سبب منبسط شدن زنجیره‌های بلند پلیمر و تولید شبکه الحاقی و شفاف شدن ژل می‌گردد.

۳-۲- انتخاب عامل پلاستی‌سایزر

به این منظور عواملی چون HPC و HPMC با غلظت‌های ۱/۵، ۲ و ۲/۵ درصد در ساخت فرمول‌ها به کارگرفته شدند.

٤- فرمولاسیون ژل

٤-۱- روش ساخت ژل

بر اساس مطالعات مقدماتی اجزاء پایه فرمولاسیون انتخاب گردید. این اجزاء شامل کاربومر ۹۴۰، HPC ، اریترومایسین Base، ترتینوئین، ایزوپروپیل الکل، تری‌اتانول آمین می‌باشد.

با توجه به عدم حلالیت اریترومایسین در آب و همچنین بالا بودن غلظت آن در فرمولاسیون و از طرف دیگر حلالیت آن در اتانول، ایزوپروپیل الکل و پروپیلن گلیکول، می‌بایست درصد این مواد طوری انتخاب شوند که اریترومایسین در پایهٔ فرمول رسوب نکند. با توجه به اینکه سمیت ایزوپروپیل الکل با افزایش غلظت بالا می‌رود این ماده به عنوان جزء ثابت فرمول قرار گرفت. اتانول، آب و پروپیلن گلیکول در دیاگرام سه‌تایی قرار گرفتند تا با تغییر در نسبت آنها فرآورده مطلوب تهیه شود.

۱۵ نقطه در قسمت‌های مختلف دیاگرام انتخاب و اقدام به تهیه فرمولاسیون‌های مربوطه گردید (جدول ۱).

٤-۲- بررسی خصوصیات ظاهری فراورده

ژل‌هایی که در محدودهٔ مناسب از اتانول قرار داشته و دچار رسوب نشدند (فرمول‌های T, S, Z, W, Y, X و U)، از نظر خصوصیات ظاهری و شفافیت بررسی شدند.

٤-۳- بررسی پایداری فیزیکی ژل‌ها

از بین ۱۵ نقطه، ۷ فرمولاسیون که مورد تأیید اولیه قرار گرفته بودند یعنی فرمول‌های T, S, Z, W, Y, X و U، به منظور بررسی پایداری فیزیکی به مدت ۳ ماه در دمای ۴، ۲۵ و ۴۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفته و نهایتاً از نظر خصوصیات ظاهری مورد بررسی قرار گرفتند.

۵- بررسی آزادسازی

برای بررسی میزان آزادسازی داروها از سل‌دیفوزیون مدل Franz استفاده گردید. متد فرانز یک متد آزمایشگاهی معتبر و واقعی است که برای بررسی آزادسازی مادهٔ فعال از فرمولاسیون‌های موضعی مناسب است. سل دیفوزیون از جنس شیشه بوده و محفظه گیرنده آن حجمی حدود ۳۷ میلی‌لیتر را در بر می‌گیرد.

پس از آماده‌سازی غشاء، مقدار ۰/۲۸گرم از ژل برای اریترومایسین و ۰/۳۹گرم از ژل برای ترتینوئین را بر روی غشاء قرار داده و در زمان‌های متوالی به مقدار مشخص از سل نمونه‌برداری و به همان میزان از حلال خالص اضافه گردید. در همان زمان از ژل پایه قرار گرفته بر روی سل دیگری نمونه‌برداری و به عنوان بلانک مورد استفاده قرار گرفت. بررسی آزادسازی ابتدا برروی ۷ فرمول انجام شد ولی به علت عدم آزادسازی مناسب در دو فرمول، مطالعات تکمیلی بر روی ۵ پایه دیگر ادامه یافت (فرمول‌های S, Z, W, Y, X).

٦- بررسی رفتار رئولوژیک و ویسکوزیته

به منظور انجام مطالعه‌ای جامع، با استفاده از ویسکومتر بروکفیلد، رفتار رئولوژیک ژل‌های تهیه شده در سرعت‌های مختلف بررسی و ویسکوزیته آنها اندازه‌گیری گردید.

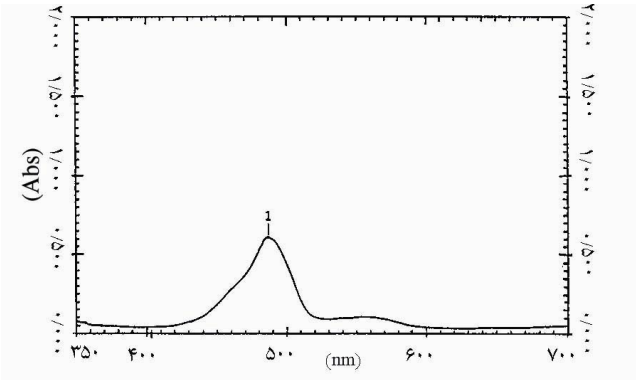
۷- بررسی پایداری شیمیایی

بدین منظور نمونه‌های انتخابی از مرحله آزادسازی، به مدت ۳ ماه در سه دمای ۴، ۲۵ و ۴۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفته و نهایتاً از نظر میزان مادهٔ مؤثره مورد بررسی قرار گرفتند. این فرمولاسیون‌ها عبارتند از فرمول‌های S,W,Y .

نتایج

طیف ماوراءبنفش اریترومایسین در روش کمپلکسومتری با ارتونیتروبنزالدئید، در طول موج ۴۸۶nm دارای پیک جذبی مناسب است. به منظور بررسی عدم تداخل احتمالی ترتینوئین در این پیک جذبی, عملیات مشابهی صورت گرفت و طیف‌سنجی

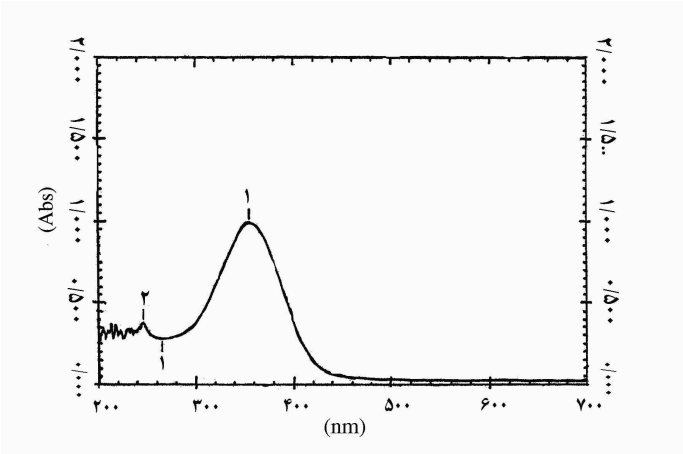
مربوطه نشان داد که ترتینوئین در این روش و در این محدوده فاقد هرگونه جذبی می‌باشد (شکل ۱).



شکل ۱: *طیف‌سنجی اریترومایسین در روش کمپلکسومتری*

به منظور انتخاب روش آنالیز برای ترتینوئین اقدام به طیف‌سنجی در محیط مناسب دیگری گردید. در شکل (۲) مشاهده می‌شود که ترتینوئین در محیط آب، اتانول، ایزوپروپیل الکل اسیدی در طول موج nm ۳۵۵ دارای جذب بوده و طیف جذبی اریترومایسین در این محیط فاقد هرگونه جذب و تداخلی می‌باشد.

جهت رسم منحنی استاندارد، محلول‌هایی با غلظت‌های مختلف به هر یک از روش‌های فوق تهیه و نتایج قرائت جذب این محلول‌ها نموداری خطی برای اریترومایسین و ترتینوئین بود (نمودارهای مربوطه نشان داده نشده است). در انتخاب عامل ژلیفیان از بین تمامی ژل‌های ساخته شده، کاربومر با توجه به خصوصیات ظاهری، پایداری و در نهایت شفافیت بهتر ژل‌های حاصله به عنوان عامل ژلیفیان مناسب انتخاب شد. بهترین حالت ژلی با غلظت (W/V) ۰/۵٪ از کاربومر در مجاورت تری‌اتانول‌آمین با غلظت (W/V) ۰/۲۵٪ به دست آمد. برای انتخاب عامل پلاستی‌سایزر، با توجه به اینکه میزان آب فرمولاسیون‌ها ناچیز است، از HPC که حلالیت خوبی در اتانول دارد استفاده شد.

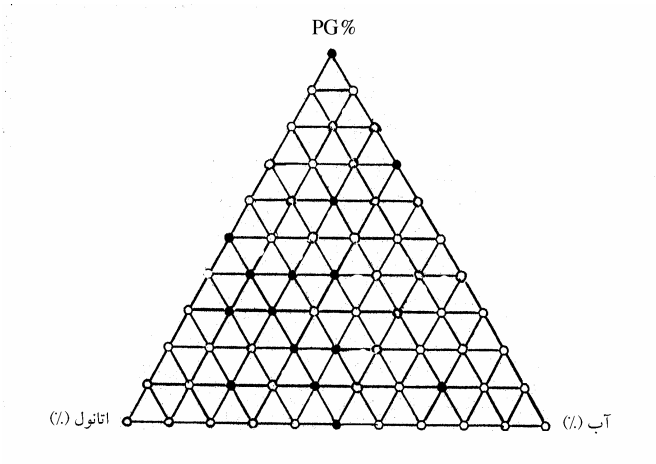


شکل ۲: *طیف‌سنجی ترتینوئین در محیط آب، اتانول، ایزوپروپیل الکل اسیدی*

HPMC حلالیت کمی در اتانول داشته، به این دلیل ژل‌های حاوی آن کدر بودند. برای دستیابی به مقدار مناسب اجزاء متغیر پایه، دیاگرام سه‌تایی با اجزاء پروپیلن گلیکول، اتانول و آب رسم گردید (شکل ۳). به دلیل مشکل حلالیت اریترومایسین، قدرت مانور زیادی نداشته و در این مرحله ۱۵ نقطه از دیاگرام انتخاب و فرمولاسیون‌های مربوط تهیه شدند. از بین این فرمولاسیون‌ها فقط فرمولاسیون‌های Z W, Y, X, U, T و S دارای ویژگی‌های مطلوب بودند و بقیه دچار رسوب اریترومایسین در پایه گردیده و از بوته آزمایش حذف شدند (شکل ۴).

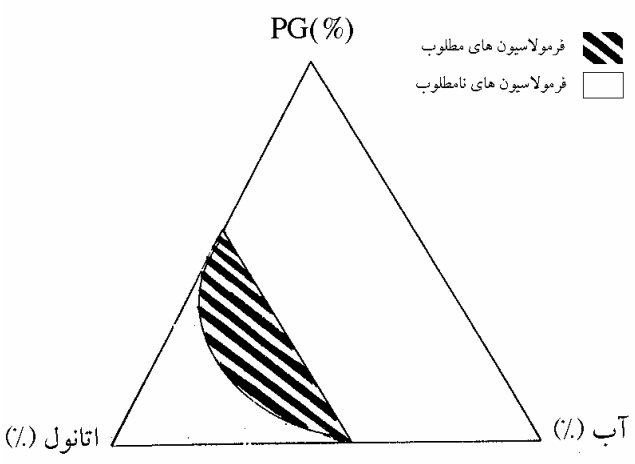
در بررسی پایداری حرارتی ژل‌ها از نظر فیزیکی در هیچ یک از ۷ ژل انتخابی تغییری مشاهده نشد و تمامی این پایه‌ها از نظر فیزیکی پایدار بودند. از بین ۷ فرمول مناسب از نظر خصوصیات ظاهری و پایداری فیزیکی، در بررسی اولیهٔ آزادسازی دو فرمول به علت عدم آزادسازی مطلوب حذف و ۵ فرمولاسیون برای بررسی آزادسازی اریترومایسین انتخاب گردیدند (فرمول‌های S,W,Y,X و Z). سپس از بین این

فرمولاسیون‌ها، سه فرمولاسیون برتر از نظر آزادسازی اریترومایسین برای بررسی آزادسازی ترتینوئین انتخاب شدند(فرمول‌های S , W و Y). نتایج درصد آزادسازی در فرمول‌های مختلف برای اریترومایسین و ترتینوئین به ترتیب در نمودار ۱ و ۲ آمده است. این نتایج نشان می‌دهند که در سه پایه اخیر اریترومایسین و ترتینوئین در حد مناسبی از پایه آزاد می‌شوند. پس از محاسبه معادلات مقدار تجمعی داروی آزاد شده به ازاء زمان و جذر زمان مشخص گردید که آزاد سازی دارو در پایه‌های مورد بررسی از رابطه هیگوچی پیروی می‌نماید. نتایج بررسی ویسکوزیته در جدول ۲ آمده است. این نتایج نشان می‌دهند که از دیدگاه رئولوژی ژل‌های انتخابی رفتاری پلاستیک دارند.



شکل۳: *دیاگرام سه‌تایی جهت انتخاب مناسب‌ترین درصد عوامل فرمولاسیون*

نتایج بررسی پایداری شیمیایی ژل‌ها بعد از سه ماه در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد برای اریترومایسین و ترتینوئین نشان می‌دهند که اریترومایسین در سه فرمول انتخابی پایدار و ترتینوئین فقط در دو پایهٔ W, S پایدار بوده است.



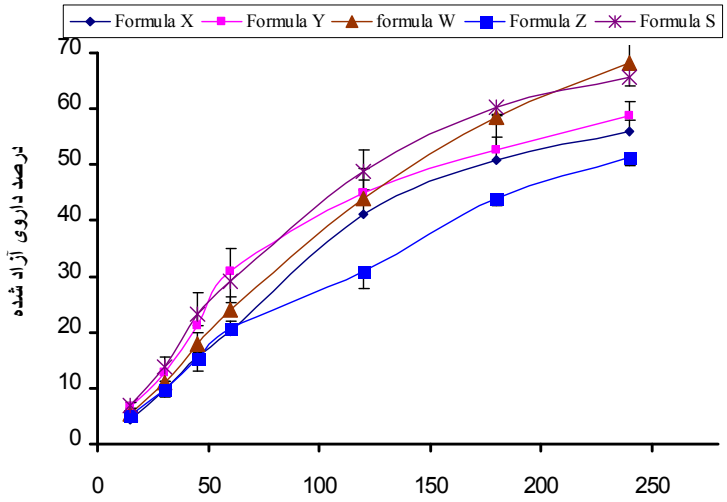
شکل ٤: *دیاگرام سه‌تایی بیانگر فرمولاسیون‌های مطلوب و نامطلوب در بررسی ظاهری*

جدول ۱: *اجزاء پایه ژل‌های انتخابی*

فرمولاسیون	اتانول (٪)	PG (%)	آب (درصد)
A	۲۵	۳۲	۲۳/۲
B	۳۵	۲۹	۲۶/۲
C	۳۷	۲۸	۲۵/۲
D	۳۷	۲۳	۳۰/۲
E	۳۸	۲۶	۲۶/۲
F	۳۹	۲۴	۲۷/۲
G	۳۹	۲۴	۲۷/۲
H	۴۰	۲۲	۲۸/۲
T	۴۰	۲۳	۲۷/۲
X	۴۰	۲۵	۲۵/۲
Y	۴۰	۲۶	۲۴/۲
W	۴۰	۲۷	۲۳/۲
Z	۴۰	۲۴	۲۶/۲
S	۴۱	۲۵	۲۴/۲
U	۴۲	۲۳	۲۵/۲

جدول ۲: *گزارش ویسکوزیته اندازه‌گیری شده برای پایه‌های مختلف در سرعت‌های برشی متفاوت*

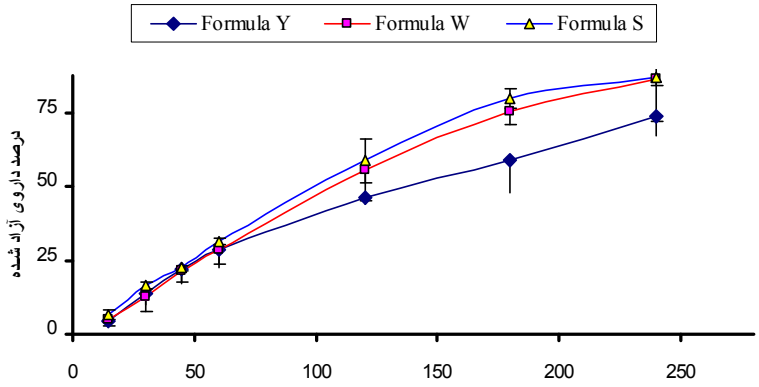
نوع پایه / RPM	پایه x	پایه y	پایه z	پایه w	پایه s
۰/۵	۱۸۳۰±۳۳	۱۸۳۲±۱۷	۱۸۳۰±۳۵	۱۸۵۰±۲۰	۱۸۶۰±۱۴
۱	۹۲۳±۲	۹۱۷±۰۴	۹۳۰±۲۴	۹۳۰±۲۳	۹۲۲±۱۴
۲	۴۷۰±۱۴	۴۳۷±۱۵	۴۶۰±۱۱	۴۶۰±۰۵	۴۵۲±۲۴
۲/۵	۳۵۸±۱۴	۳۱۸±۱۰	۳۲۰±۰۳	۳۳۵±۱۳	۳۱۸±۱۴
۴	۲۲۴±۲	۲۱۸±۰۴	۲۲۰±۱۲	۲۳۰±۰۱	۲۰۹±۱۰



زمان (دقیقه)

هر نقطه میانگین سه اندازه‌گیری است.

نمودار ۱: *درصد اریترومایسین آزاد شده از فرمول‌های مورد بررسی*



زمان (دقیقه)

هر نقطه میانگین سه اندازه‌گیری است.

نمودار ۲: *درصد ترتینوئین آزاد شده از فرمول‌های مورد بررسی*

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به مزایای استفادهٔ اریترومایسین و ترتینوئین به صورت توأم در درمان آکنه و با توجه به اینکه ژل‌ها از پذیرش بهتر و مقبولیت بیشتری بین مصرف‌کنندگان برخوردار هستند، ارائه فرمولاسیون مناسب ژل موضعی شامل اریترومایسین و ترتینوئین هدف کار قرار گرفت. در این تحقیق, روش آنالیز مناسب برای اریترومایسین، کمپلکسومتری با ارتونیتروبنزالدئید (۹) و برای ترتینوئین پیک جذبی در آب - اتانول - ایزوپروپیل الکل اسیدی انتخاب شد (۳), به نحوی که اریترومایسین و ترتینوئین در این دو روش هیچ‌گونه تداخلی با یکدیگر نداشته, به راحتی در حضور یکدیگر قابل اندازه‌گیری و تعیین مقدار هستند و این مزیت روش انتخابی را بر روش‌های دیگر اندازه‌گیری این دو دارو نشان می‌دهد. مراحل مختلف انتخاب پایهٔ مناسب شامل انتخاب عامل ژلیفیان، پلاستی‌سایزر، حلال و کمک حلال‌های مناسب و سپس انتخاب درصدهای مناسب هریک از اجزاء صورت گرفت. پس از انجام تست‌های مختلف، فرمولاسیون‌های مطلوب از نظر خصوصیات ظاهری، پایداری فیزیکی و شیمیایی و آزادسازی انتخاب گردیدند. نتایج این بررسی نشان می‌دهد که با افزایش غلظت پروپیلن گلیکول روند و سرعت آزادسازی افزایش می‌یابد و این نشان‌دهنده تأثیر پروپیلن گلیکول به عنوان یک عامل هیومکتانت مناسب در سرعت آزادسازی می‌باشد. نهایتاً فرمول W به دلیل مناسب بودن مقدار اجزاء موجود در آن و در نتیجه خصوصیات ظاهری و فیزیکی مطلوب و همچنین آزادسازی مطلوب و پایداری شیمیایی مناسب برای اریترومایسین و ترتینوئین، به عنوان فراورده نهایی انتخاب گردید. روند آزادسازی اریترومایسین و ترتینوئین در این فرمول به این ترتیب بوده که در طی ۴ ساعت ۶۵/۷٪ اریترومایسین و ۸۸/۶٪ ترتینوئین موجود به سرعت آزادشده و سپس آزادسازی تدریجی می‌شود. ثابت نفوذپذیری (cm.sec), در این فرمولاسیون برای اریترومایسین $۲/۶*۱۰^{-۳}$ و

برای ترتینوئین $۴/۰۶*۱۰^{-۳}$ محاسبه می‌شود که نسبت به بقیه فرمولاسیون‌ها بیشتر است. همچنین ثابت میزان جریان‌یابی $J_{ss}(mg/cm^2sec)$ در این فرمول برای اریترومایسین ۱/۸۰۹ و برای ترتینوئین ۰/۰۱۵۵ محاسبه شده است. نتایج نشان می‌دهد که روند آزادسازی در مورد این ژل از قانون هیگوچی پیروی کرده و کینتیک آزادسازی درجه یک می‌باشد. همچنین وجود رفتار پلاستیک در رئولوژی ژل‌ها مؤید این نکته است که از دیدگاه رئولوژی, بافت ژل‌ها با برش نازک شونده بوده و از این‌رو پخش‌پذیری مناسبی بر روی پوست خواهند داشت. امید است این فرمولاسیون بعد از طی مراحل لازم، در مقیاس انبوه وارد بازار دارویی ایران شده و گامی در جهت درمان مؤثر یکی از بیماری‌های پوستی برداشته شود.

منابع

۱. سریزدی، سیمین: آکنه «غرور جوانی». انتشارات مرکز کرمان‌شناسی، کرمان، چاپ اول, ۱۳۷۷, ص‌ص ۱۳۶-۱۲۸, ۱۴۷-۱۴۶, ۱۵۲-۱۵۱, ۱۶۷-۱۶۶.

۲. قلی‌پور،حمیدرضا: بررسی پارامترهای مؤثر در فرمولاسیون قرص اریترومایسین. پایان‌نامه دکترای داروسازی, شماره ۳۲۲، دانشگاه علوم پزشکی مشهد, ۱۳۷۱-۱۳۷۰, ص ۲۰-۵.

۳. کمالی اردکانی، علی: فرمولاسیون لیپوزومال ترتینوئین برای کاربرد موضعی. پایان‌نامه دکترای داروسازی, شماره ۲۵۹، دانشگاه علوم پزشکی کرمان, ۱۳۷۸-۱۳۷۷ ، ص ۵۲ و ۶۲.

4. Amblard P, Bazex A, Beylot C, *et al.* The association tretinoin - erythromycin base:a new topical treatment for acne. *Sem Hop* 1980; 56(17-18): 911-915.
5. Amin A.S and Issa YM. Selective Spectrophotometric method for the determination of erythromycin and its esters in pharmaceutical formulations using gentiana violet. *J Pharm Biomed Anal* 1996; 14(11): 1625-29.
6. Berson DS and Shalita AR. The treatment of acne: the role of combination therapies. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32(5 pt 3): S31-41.
7. Brisaert M, Gabriels M and Plaizier-Vercammen J. Investigation of the chemical stability of an erythromycin - tretinoin lotion by the use of an optimization system. *Int J Pharm* 2000; 197(1-2): 153-160.
8. British Pharmacopoeia commission. BP. The British Pharmacopoeia. London, UK, The Stationery office, 1998; PP: 533, 1975, 1976.
9. Emmanuel J and Roy M. Spectrophotometric estimation of erythromycin and its dosage forms. *Indian Drugs* 1984; 22(3): 160-162.
10. Gabriels M, Brisaert M and Plaizier-Vercammen J. Densitometric thin layer chromatographic analysis of tretinoin and erythromycin in lotions for topical use in acne treatment. *Eur J Pharm Biopharm* 1999; 48(1): 53-58.
11. Glass D, Boorman GC, Stables GI, Cunliffe WJ and Goode K. A placebo-controlled clinical trial to compare a gel containing a combination of isotretinoin (0.05%) and erythromycin (2%) with gels containing isotretinoin (0.05%) or erythromycin (2%) alone in the topical treatment of acne vulgaris. *Dermatology* 1999; 199(3): 242-247.
12. Kligman AM, Mills OH, McGinley KJ and Leyden JJ. Acne therapy with Tretinoin in combination with antibiotics. *Acta Derm Venereol* suppl (Stockh) 1975; 74: 111-5.
13. Koch WL: Erythromycim. In: Flory K. (ed.), Analytical profiles of drug substances. 1st ed. Vol 8, New York, Academic Press, 1979; PP59-177.
14. Korting HC and Braun-Falco O. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with tretionin and erythromycin in general practice. *Drugs Expl Clin Res* 1989; 15(9): 447-451.
15. Mills OH and Kligman AM. Treatment of acne vulgaris with topically applied erythromycin and tretinoin. *Acta Derm Venerol* 1978; 58(6): 555-557.
16. Queille-Roussel C, Poncet M, Mesaros S, Clucas A, Baker M and Soloff AM. Comparison of the cumulative irritation potential of adapalene gel and cream with that of erythromycin / tretinoin solution and gel and erythromycin / isotertinoin gel. *Clin Ther* 2001; 23(2): 205-212.
17. The United Stats Pharmacopeial Convention, Inc. USP, The united states pharmacopoeia and National Formulary 24-19th ed., USA. Rockville, 2000; PP:663-665, 1683-1684.
18. Wyatt EL, Sutter SH and Drake LA: Dematological Pharmacology. In: Hardman J and Limbird LE (eds.) Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. 10th ed., New York, Mc Graw-Hill, 2001; PP: 1809-1811.