

Preparation and Evaluation of in Situ Gels Containing Diclofenac Sodium

Jafar Akbari¹,
Reza Enayatifard¹,
Majid Saeedi²,
Laleh kalavi³

¹ Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Department of Pharmaceutics, Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

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

(Received November 4, 2012 ; Accepted January 11, 2014)

Abstract

Background and purpose: In ocular delivery the physiological constraints imposed by the protective mechanisms of the eye lead to low absorption of drugs, resulting in a short duration of the therapeutic effect. Thus using *in-situ* gelling systems could increase the residence time of the drug in the eye. These systems are instilled as drops into the eye and undergo a sol-to-gel transition in the cul-de-sac. The aim of this study was to formulate and evaluate an ophthalmic delivery system for diclofenac sodium (a nonsteroidal anti-inflammatory drug), based on the concept of ion-activated in situ gelation.

Materials and methods: Ion-activated in situ gelling systems (sodium and calcium) consisting of sodium alginate and hydroxyl propyl methyl cellulose were prepared in different concentrations under aseptic condition. Diclofenac sodium was added after hydration. Formulations were evaluated for gelling capacity, physical stability, pH, drug content, viscosity and in-vitro drug release.

Results: The clarity, pH and drug content of the developed formulation were found to be satisfactory. The developed formulation was stable and provided sustained drug release over an 8-h period. The viscosity was found to be in the range of 29 to 63 centipoise in shear rate of 20 rpm. The formulations showed pseudoplastic flow behavior. The ideal formulation showed no significant changes during a 90-day period and was found stable.

Conclusion: The developed formulation can be used as an *in-situ* gelling vehicle to enhance ocular bioavailability and the reduction in the frequency of instillation, thereby resulting in better patient compliance.

Keywords: Diclofenac sodium, *in-situ* gel formulation, sodium alginate, HPMC

تهیه و ارزیابی فراورده چشمی ژل شونده در محل دیکلوفناک سدیم

جعفر اکبری^۱رضا عنایتی فرد^۱مجید سعیدی^۲لاله کلوی^۳

چکیده

سابقه و هدف: در روند آزاد سازی داروها به صورت چشمی، محدودیت‌های فیزیولوژیک ایجاد شده توسط مکانیسم‌های حفاظتی چشم، منجر به جذب کم داروها شده و مدت زمان تاثیر درمانی کاهش می‌یابد. بنابراین با استفاده از سیستم‌های ژل شونده در محل، زمان ماندگاری دارو در چشم افزایش خواهد داشت. این سیستم‌ها به صورت قطره داخل چشم ریخته شده و در حفره چشمی از حالت سل به ژل تبدیل می‌شوند. از این رو هدف از مطالعه حاضر، فرموله کردن و ارزیابی سیستم دارورسانی ژل شونده در محل برای یک داروی ضد التهاب غیر استروئیدی، دیکلوفناک سدیم، بر اساس یون فعال می‌باشد.

مواد و روش‌ها: سیستم‌های ژل شونده در محل با مکانیسم یون فعال (یون‌های کلسیم و سدیم) متشکل از سدیم آلژینات و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز در غلظت‌های مختلف تحت شرایط آستیک تهیه گردیدند. دیکلوفناک سدیم پس از هیدراته شدن به محلول پلیمری اضافه شد. فرمولاسیون‌ها از نظر ظرفیت ژل شدن، پایداری فیزیکی، pH، میزان ماده‌ی مؤثره، رهش *in vitro* و ویسکوزیته مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: ظاهر، pH و میزان ماده مؤثره فرمولاسیون انتخابی در حد مطلوب بود. فرمولاسیون انتخابی پایدار بوده و دارو را در طی ۸ ساعت به صورت آهسته آزاد می‌کند. ویسکوزیته‌ی فرمولاسیون‌ها در محدوده‌ی ۶۳-۲۹ سانتی پواز در سرعت برشی ۲۰ دور در دقیقه بود. فرمولاسیون‌ها خاصیت شبه پلاستیک (در اثر تنش وارده ویسکوزیته کاهش می‌یابد) نشان دادند. فرمولاسیون ایده آل تغییر محسوسی طی ۹۰ روز نداشته و پایدار بود.

استنتاج: فرمولاسیون انتخابی می‌تواند به عنوان حامل ژل شونده در محل جهت تسهیل فراهمی زیستی چشمی و کاهش دفعات مصرف توسط بیمار مورد استفاده قرار گیرد و در نتیجه پذیرش بهتر بیمار را به همراه دارد.

واژه های کلیدی: دیکلوفناک سدیم، فرمولاسیون ژل *in situ*، سدیم آلژینات، HPMC (هیدروکسی پروپیل متیل سلولز)

مقدمه

چشم عضو بسیار حساسی می‌باشد. جریان اشک و واکنش چشمک زدن باعث ایجاد یک فضای مناسب در چشم و حذف ذرات خارجی از آن است. از طرفی این ویژگی‌های دفاعی باعث خروج مؤثر داروهای استفاده شده می‌شود؛ در نتیجه باعث فراهمی زیستی پایین و ماندگاری اندک و کاهش اثرات درمانی مورد

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۱۱۸-۹۱ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

E-mail: enayatifard_r@yahoo.com

مؤلف مسئول: رضا عنایتی فرد - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

۱. دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استاد، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشجوی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۸/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۳/۸/۱۵ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۱۰/۲۱

نظر است (۱).

به منظور افزایش فراهمی زیستی، بسیاری از داروها در غلظت بالا یا دفعات تجویز بیش‌تر به کار برده می‌شوند که نتیجه آن بروز عوارض چشمی و سیستمیک است. به علت ترشح اشک، مقادیر بالایی از دوز تجویزی از مجاری اشکی بینی وارد مجاری گوارشی می‌شود که باعث بروز عوارض جانبی می‌گردد (۲).

معمول‌ترین راه برای افزایش ماندگاری فرم محلول در چشم، کاهش سرعت خروج آن است که از طریق افزایش ویسکوزیته حامل‌ها امکان‌پذیر است. اما این روش اثر کمی بر روی زمان تماس دارو با چشم می‌گذارد. پمادها ماندگاری بیش‌تری در چشم دارند ولی پذیرش آن‌ها توسط بیماران کم‌تر است و معمولاً برای زمان قبل از خواب تجویز می‌شوند. ماندگاری فرم کاشتنی تقریباً نامحدود است. کاشتنی‌های چشمی می‌توانند برای تحویل دارو در زمان موردنظر و با سرعت دلخواه طراحی شوند که حداکثر زمان تماس با توجه به این فاکتورها تعیین می‌شود.

در مقایسه با قطره‌های چشمی معمولی، سیستم‌های ژل بیش‌تر در چشم باقی می‌مانند و تحمل آن‌ها توسط بیماران در مقایسه با کاشتنی‌ها و پمادها بیش‌تر است ولی مانند پمادها تجویز ژل‌ها نیز برای بعضی بیماران دشوار است.

فرآورده‌های ژل شونده در محل یک شکل دارویی مایع می‌باشند. این فرآورده‌ها از برخی پلیمرها که با تغییرات فیزیکی / شیمیایی (مانند pH، حرارت یا یک یون مخصوص) می‌توانند از سل به ژل تبدیل شوند، تشکیل شده‌اند و نسبت به فرآورده‌های موضعی کاربرد راحت‌تری دارند (۳).

فرمولاسیون‌های هیدروژل *in situ* به صورت محلول یا سوسپانسیون به کار برده می‌شوند و بعد از چکاندن به فرم ژل درمی‌آیند. چون این ژل‌ها در چشم به صورت محلول تجویز شده و سریعاً در تماس با چشم ژلاتینه می‌شوند (تبدیل سل به ژل)، بیش‌تر مورد قبول بیماران واقع می‌گردند. مطالعات نشان داده‌اند مدت زمان ماندگاری ژل‌های *in situ* در ناحیه قرنیه به چندین

ساعت می‌رسد. ژلاتینه شدن در محل شاخص‌ترین خصوصیت این سیستم است (۴).

با توجه به روش به کار گرفته شده برای ایجاد تغییر حالت از سل به ژل در سطح چشم سه نوع سیستم به کار گرفته می‌شود:

- (۱) سیستم تغییر pH مانند لاتکس سلولز استات هیدروژن فتالات، کاربوپول
- (۲) سیستم وابسته به حرارت مانند پلورونیک، تترونیک، پولوکسامر ۴۰۷
- (۳) سیستم یون فعال مانند گلان، کاربوپول-پلورونیک، سدیم آلژینات

در این سیستم پلیمرها قادرند با کاتیون‌های موجود در مایع اشکی اتصال عرضی برقرار کرده و به فرم ژل در آیند (۵).

در مطالعه حاضر محلول ژل شونده در محل دیکلوفناک با استفاده از سدیم آلژینات، کاربوپول و HPMC (E100Lv) تهیه شد و تأثیر نوع و غلظت پلیمر بر رهش و ویسکوزیته فرمولاسیون‌ها مورد بررسی قرار گرفت. در این فرمولاسیون‌ها سدیم آلژینات و کاربوپول به عنوان عامل ژل‌کننده و HPMC (E100Lv) به عنوان افزایش‌دهنده ویسکوزیته مورد استفاده قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

جهت انجام این پژوهش از دیکلوفناک سدیم تهیه شده از کارخانه داروپخش، سدیم آلژینات تهیه شده از کارخانه sigma با گرید متوسط، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز تهیه شده از کارخانه کالرکون انگلستان، کاربوپول تهیه شده از شرکت بی-اف گودریج آمریکا و سدیم بنزوات تهیه شده از کارخانه مرک آلمان استفاده شد.

طراحی فرمولاسیون

جهت تهیه ژل دیکلوفناک سدیم از بین پلیمرهای سدیم آلژینات، HPMC (E100Lv) و کاربوپول ترکیب

مناسب انتخاب شد. محلول‌های مایی با غلظت‌های متفاوت از پلیمرها تهیه و پس از انتخاب ترکیب مناسب پلیمرها، دیکلوفناک سدیم با نسبت حدود ۰/۱ درصد در آب حل شده و به ترکیب پلیمری مناسب افزوده شد. فرمولاسیون‌های تهیه شده به مدت ۲۴ ساعت در یخچال گذاشته و در روز بعد در زیر زن با دور تقریبی ۲۰۰ دور در دقیقه تا یکنواختی کامل هم زده شد.

ظرفیت ژل شدن

برای بررسی ظرفیت ژل شدن، فرمولاسیون‌ها به میزان چند قطره با استفاده از پیپت در یک لوله آزمایش که حاوی ۲ میلی‌لیتر اشک مصنوعی با $pH=7/4$ در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد ریخته شد.

تعیین pH

pH فرمولاسیون‌های انتخابی پس از تهیه شدن با استفاده از pH متر دیجیتالی Jenway ساخت انگلستان اندازه‌گیری شد.

اندازه‌گیری میزان ماده مؤثره

مطالعات میزان ماده مؤثره با متد اسپکتروفتومتر UV انجام شد. از اسپکتروفتومتر UV مدل Cary50، محصولی از کارخانه Varian کشور آمریکا استفاده شد. معادل ۱ میلی‌لیتر از فرمولاسیون دیکلوفناک در ۲۵ میلی‌لیتر آب دیونیزه حل و از این محلول ۲ میلی‌لیتر نمونه برداشته و رقت‌های مختلف آماده شد و جذب آن با اسپکتروفتومتر در طول موج ۲۷۳/۵ نانومتر خوانده شد. اطلاعات به دست آمده برای اندازه‌گیری میزان ماده مؤثره استفاده شد (۶).

بررسی سرعت رهش دیکلوفناک به صورت *in vitro*

برای بررسی رهش در مورد دیکلوفناک از دستگاه انحلال USP II ساخت Erweka آلمان و کیسه دیالیز استفاده شد. به این ترتیب که ابتدا کیسه‌های دیالیز به مدت ۲۴ ساعت در آب دیونیزه قرار گرفت و سپس ۵ میلی‌لیتر از فرآورده در داخل کیسه دیالیز ریخته شد و پس از مسدود نمودن آن در داخل محیط انحلال (۵۰۰

میلی لیتر اشک مصنوعی) قرار داده شد. دما در تمام مدت آزمایش در $37 \pm 0/1^{\circ}C$ ثابت نگه داشته شد. در زمان‌های مختلف ۱۰ میلی‌لیتر از محیط انحلال برداشته و به همان مقدار از محیط انحلال تازه جایگزین گردید. نمونه‌ها صاف شده و غلظت داروی حل شده در زمان‌های مختلف با استفاده از اسپکتروفتومتر UV سنجیده شد (۷).

بررسی ویسکوزیته

جهت اندازه‌گیری ویسکوزیته از ویسکومتر اسپیندل مدل V2L، ساخت کمپانی Visco Tech اسپانیا استفاده شد. مقدار ۱۰ میلی‌لیتر از هر فرمولاسیون داخل ظرف نمونه ریخته و سپس دستگاه روی سرعت‌های ۴، ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ دور در دقیقه و دمای آزمایشگاه تنظیم و نتایج مشاهده شده برای هر یک از فرمولاسیون‌ها در دوره‌های ذکر شده ثبت گردید.

مطالعات پایداری

از بین فرمولاسیون‌های تهیه شده، فرمولاسیون انتخابی در شرایط مختلف دمایی (یخچال، دمای اتاق و دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد) به مدت سه ماه نگهداری شد و pH و پارامترهای پایداری فیزیکی از قبیل ظاهر فراورده، sol-gel transition و رهش دارو مورد بررسی قرار گرفت (۷، ۸).

آنالیز آماری

آنالیز آماری داده‌های به دست آمده با استفاده از T-test صورت می‌گیرد و ارزش $p < 0/05$ به عنوان معنی‌دار بودن اختلاف در نظر گرفته می‌شود.

یافته‌ها

میزان کلی مواد تشکیل دهنده فرمولاسیون‌های تهیه شده در جدول شماره ۱ آورده شده است. در جدول شماره ۲ الی ۴ خصوصیات مختلف از جمله ظرفیت ژل شدن، PH، ویسکوزیته و درصد ماده مؤثره

جدول شماره ۲: ظرفیت ژل شدن فرمولاسیون های in situ

فرمولاسیون	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅
ظرفیت ژل شدن	****	****	**	**	**

* بدون ژل شدن

** ژل سریع تشکیل و بعد از چند ثانیه حل شد

*** ژل سریع تشکیل و بعد از چند دقیقه حل شد

**** ژل سریع تشکیل و بعد از چند ساعت حل شد

جدول شماره ۳: pH و درصد ماده موثره موجود در فرمولاسیون ها

فرمولاسیون	pH	درصد ماده موثره
F ₃	۶/۵۶	۹۹/۷۲
F ₄	۶/۸۱	۹۸/۳۵
F ₅	۶/۹	۹۹/۰۴

جدول شماره ۴: ویسکوزیته فرمولاسیون ها بر حسب سانتی پواز

سرعت (دور در دقیقه)	شماره فرمولاسیون		
	F ₃	F ₄	F ₅
۴	۱۰۶۳/۲۳	۴۱۸/۳۸	۷۰۲/۲۰
۲۰	۶۳/۰۸	۲۹/۸۵	۳۲/۷۹
۵۰	۱۷/۲۳	۱۰/۸۲	۱۱/۲۳
۱۰۰	۷/۳۲۳	۴/۱۴۷	۴/۴۱۱

جدول شماره ۵: pH، ظاهر فرآورده و درصد ماده موثره

فرمولاسیون انتخابی پس از ۳ ماه

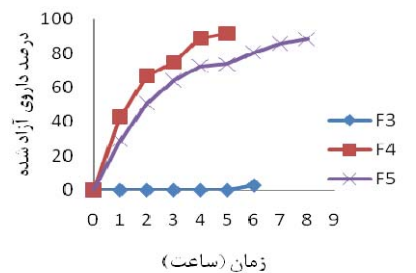
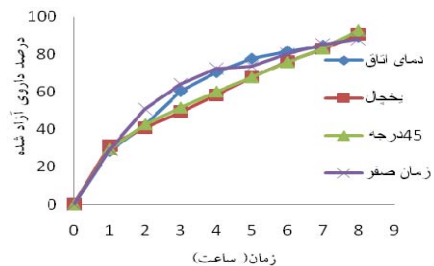
فرمولاسیون	pH	ظاهر فرآورده	درصد ماده موثره
F _۵	۷/۱	شفاف	۹۹/۶
F _۴	۶/۴	شفاف	۱۰۰/۱
F _۳	۶/۳۶	شفاف	۹۹/۸

جدول شماره ۶: ویسکوزیته فرمولاسیون انتخابی بر حسب سانتی پواز در دماهای مختلف پس از ۳ ماه

سرعت (دور در دقیقه)	دما		
	یخچال	اتاق	۴۵°C
۴	۳۳۶/۰۲	۵۰۵/۷۶	۴۴۵/۵۸
۲۰	۲۷/۳۵	۲۶/۴۵	۲۴/۲۶
۵۰	۹/۲۳۵	۸/۹۷	۷/۲۹
۱۰۰	۲/۴۴	۳/۵۶	۱/۲۹۴

فرمولاسیون F₃ به علت این که دارای درصد بالاتری از پلیمر می باشد، ویسکوزیته بالاتری نیز دارد. فرمولاسیون F₅ نیز نسبت به F₄ دارای درصد بیشتری از HPMC می باشد، به همین دلیل ویسکوزیته بالاتری نسبت به F₄ دارد.

ذکر شده و در جداول شماره ۵ و ۶ خصوصیات مذکور پس از سه ماه آمده است. میزان رهش دارو از فرمولاسیون های F₃ تا F₅ در محیط اشک مصنوعی در نمودار شماره ۱ و میزان رهش دیکلوفناک از فرمولاسیون انتخابی (F₅) در زمان صفر و پس از سه ماه نگهداری در دمای اتاق، یخچال و دمای ۴۵ درجه سانتیگراد در نمودار شماره ۲ مشخص شده است.

نمودار شماره ۱: رهش دیکلوفناک از فرمولاسیون های F₃ تا F₅ در محیط اشک مصنوعی با pH=۷/۴نمودار شماره ۲: مقایسه رهش فرمولاسیون انتخابی (F₅) دیکلوفناک در زمان صفر و پس از ۳ ماه در محیط اشک مصنوعی با pH=۷/۴

نتایج به دست آمده از بررسی پایداری فرمولاسیون ها نشان می دهد که سرعت رهش پس از ۳ ماه تغییر معنی داری نداشته است.

جدول شماره ۱: میزان کلی مواد تشکیل دهنده فرمولاسیون ها بر حسب گرم

شماره فرمولاسیون	دیکلوفناک	سدیم آلزینات	کاربویول	HPMC (E100Lv)	سدیم بتروت
F ₁	۰/۱	-	۰/۵	۰/۷۵	-
F ₂	۰/۱	۱	۰/۵	-	-
F ₃	۰/۱	۰/۸	-	۰/۲	-
F ₄	۰/۱	۰/۵	-	۰/۲	-
F ₅	۰/۱	۰/۵	-	۰/۳	-
F ₆	۰/۱	۰/۵	-	۰/۳	۰/۵

بحث

بررسی تاثیر میزان پلیمر بر رهش دارو

مطالعات *in vitro* به منظور انتخاب فرمولاسیون ایده آل انجام شد. محیط انحلال استفاده شده مشابه مایع اشکی می باشد (STF).

اولین فرمولاسیون با سدیم آلژینات در غلظت ۰/۸ درصد و HPMC در غلظت ۰/۲ درصد تهیه شد. نتایج رهش نشان داد که پس از ۶ ساعت تنها ۵/۴ درصد دارو آزاد گردید. بنابراین در فرمولاسیون بعدی غلظت سدیم آلژینات به ۰/۵ درصد کاهش داده شد و نتایج رهش نشان داد که پس از ۵ ساعت بیش از ۹۰ درصد دارو آزاد و سرعت رهش به طور معنا داری افزایش می یابد. در فرمولاسیون F_۵ از HPMC به میزان ۰/۳ درصد و سدیم آلژینات ۰/۸ درصد استفاده گردید. نتایج حاصل از بررسی سرعت رهش نشان داد که ۸۸/۲۵ درصد دارو بعد از ۸ ساعت آزاد می گردد.

مکانیسم ژل شدن از نوع یون فعال است بدین صورت که بعد از چکاندن محلول در چشم سدیم آلژینات با یون های موجود در مایع اشکی تشکیل کمپلکس داده و ژل تشکیل می شود.

بین فرمولاسیون های F_۴ و F_۵ در رهش دارو اختلاف معنی داری وجود دارد (p=۰/۰۰۱).

Zhidong و همکاران، سیستم دارورسانی چشمی حاوی عامل ضد باکتری گاتی فلو کساسین را مورد بررسی و ارزیابی قرار دادند که بهبود رفتار رئولوژیکی، افزایش فراهمی زیستی و پذیرش بهتر بیماران را در مقایسه با محلول های چشمی معمول نشان داد. محلول چشمی گاتی فلو کساسین از نوع یون فعال با استفاده از آلژینات (kelton) به عنوان عامل ژل کننده در ترکیب با HPMC E 50 LV به عنوان افزایش دهنده ویسکوزیته به صورت موفقیت آمیز فرموله شد. این فرمولاسیون بعد از چکاندن در چشم تبدیل به ژل شده و دارو را در طی ۸ ساعت آزاد می کند که جایگزین مناسبی برای قطره های چشمی معمول است (۹).

بررسی تاثیر نوع پلیمر بر مکانیسم ژل شدن

کاربوپول پلیمر پلی اکریلیک اسید است که در محلول های آبی با افزایش pH و در حدود pKa= ۵/۵ تغییر حالت از سل به ژل را نشان می دهد. یعنی در محیط اسیدی سل و در محیط قلیایی تبدیل به ژل می شود (۴). در ترکیب کاربوپول و دیکلوفناک سدیم از آن جایی که محیط قلیایی برای کاربوپول فراهم است، سریع تبدیل به ژل می گردد. بنابراین در فرمولاسیون ها از سدیم آلژینات و HPMC در نسبت های مختلف استفاده شد و از کاربوپول به عنوان عامل ژل کننده استفاده نشد.

ظرفیت ژل شدن

ویسکوزیته و ظرفیت ژل شدن نقش مهمی در سیستم های *in situ* gelling دارند. فرمولاسیون ها باید ویسکوزیته مناسب داشته باشند تا به راحتی در چشم چکانده شده و تغییر حالت از سل به ژل را نشان دهند (۱۰).

در فرمولاسیون های F_۱ و F_۲ به علت تداخل بین دیکلوفناک و کاربوپول ظرفیت ژل شدن بسیار بالا بود. به گونه ای که سل (حالت روان) نداشتیم و از همان ابتدا محلول به صورت ژل بود و پس از چکاندن چند قطره از آن در لوله حاوی اشک مصنوعی مدت ماندگاری ژل بالا بود.

فرمولاسیون های F_۳ تا F_۵ که با سدیم آلژینات و HPMC تهیه شد، ظرفیت ژل شدن تقریباً یکسان بود. در این فرمولاسیون ها سدیم آلژینات به عنوان عامل ژل کننده و HPMC به عنوان افزایش دهنده ویسکوزیته می باشد. مکانیسم ژل شدن سدیم آلژینات از نوع یون فعال است و آلژینات بعد از قرارگیری در محیط انحلال با pH=۷/۴ با یون های دو ظرفیتی تشکیل کمپلکس داده و به ژل تبدیل شد.

بررسی ویسکوزیته

ویسکوزیته متغیر مهمی به دلیل تأثیر آن در روند و زمان مورد نیاز برای ژل شدن محلول ها می باشد (۱۱).

ظاهر فرآورده پس از ۳ ماه شفاف بود و کدورتی مشاهده نشد. ظرفیت ژل شدن، pH و میزان ماده‌ی مؤثره در هر سه دمای قرار گرفته، تغییر محسوسی طی زمان پایداری نشان نداد.

مقایسه‌ی رهش دیکلوفناک از فرمولاسیون F_۵ پیش از سه ماه با فرمولاسیون‌های قرار گرفته در شرایط دمایی اتاق، یخچال و ۴۵°C تفاوت غیر معنی داری نشان داد و ارزش P به ترتیب برابر با ۰/۹۰۹، ۰/۵۴۲ و ۰/۱۲۸ بود. مقایسه‌ی رهش دیکلوفناک از فرمولاسیون قرار گرفته در شرایط یخچال با اتاق و ۴۵°C نیز تفاوت غیر معنی داری نشان داد و ارزش P به ترتیب برابر با ۰/۸۵۹ و ۰/۴۹۷ بود.

مقایسه‌ی رهش دیکلوفناک از فرمولاسیون قرار گرفته در شرایط اتاق با ۴۵°C نیز تفاوت غیر معنی داری نشان داد و ارزش P برابر با ۰/۲۳۷ بود.

افلوکساسین، آنتی‌بیوتیک وسیع الطیف که در درمان عفونت چشمی استفاده می‌شود، فرمولاسیون موفقیت‌آمیز *in situ* آن از نوع وابسته به pH به صورت قطره‌های چشمی $\frac{W}{V}$ ۰/۳ درصد با استفاده از کاربوپول ۹۴۰ به عنوان یک عامل ژل کننده در ترکیب با متوسل (ESOLV) به عنوان عامل افزایش دهنده ویسکوزیته ساخته شد. این فرمولاسیون وقتی در pH=۶ فرموله شد، به صورت مایع بوده و با افزایش pH به ۷/۴ سریع به صورت ژل تبدیل گردید؛ که دارو را به صورت آهسته و در طی ۸ ساعت آزاد نمود.

پایداری داده‌ها در طی ۳ ماه در شرایط افزایش دمایی ثبت شد که نشان داد فرمولاسیون پایدار بود. این فرمولاسیون توسعه یافته جایگزین مناسبی برای قطره‌های چشمی معمول است که فراهمی زیستی بالاتر و ماندگاری بیش‌تری در ناحیه پیش قرنیه دارد. هم چنین تجویز آسان و کاهش فرکانس تجویز مهم است که نتیجه آن پذیرش بهتر بیماران است (۱۳).

ویسکوزیته در فرمولاسیون F_۳ از دو فرمولاسیون دیگر بیش‌تر است، چون مقدار سدیم آلژینات که به عنوان عامل ژل کننده است بیش‌تر بوده و ژل حاصل ویسکوزیته است. فرمولاسیون F_۵ نسبت به F_۴ ویسکوزیته بیش‌تری دارد. چون مقدار HPMC که به عنوان عامل افزایش دهنده ویسکوزیته می‌باشد، در این فرمولاسیون بیش‌تر است. بررسی ویسکوزیته‌ی فرمولاسیون‌ها حاکی از خصوصیات شبه پلاستیک می‌باشد، یعنی در سرعت برشی بالا ویسکوزیته‌ی کم و در سرعت برشی کم ویسکوزیته‌ی بالا نشان می‌دهد. خصوصیات شبه پلاستیک فرمولاسیون‌ها باعث آهسته رهش شدن دارو می‌شود.

در پژوهشی Nagargoje و همکارانش *in situ* چشمی از فلوکونازول تهیه کردند. مشاهده شد که با افزایش غلظت پلیمر زیست چسب HPMC E-50 از ۰/۵ به ۰/۷ درصد وزنی / حجمی و صمغ گلان از ۰/۳ به ۰/۵ درصد وزنی / حجمی افزایش ویسکوزیته‌ی محسوسی صورت گرفت. با افزایش دور از ۲۰ به ۱۰۰ دور در دقیقه کاهش ویسکوزیته مشاهده شد که حاکی از خصوصیت شبه پلاستیک ژل تهیه شده بود (۱۲).

نتایج نشان می‌دهد که پس از ۳ ماه ویسکوزیته فرمولاسیون انتخابی در مقایسه با فرمولاسیون F_۵ کاهش پیدا کرده است ولی بین فرمولاسیون‌ها که در سه دمای مختلف قرار داشت، تفاوت محسوسی مشاهده نشد.

مطالعات پایداری

بررسی‌های فیزیکوشیمیایی روی فرمولاسیون F_۵ انجام شد. با توجه به نتایج، فرمولاسیون F_۵ دارای پارامترهای ایده‌آل بود و بنابراین برای بررسی عمر قفسه‌ای در شرایط دمایی و رطوبتی مختلف به مدت ۹۰ روز نگهداری شد. نتایج تفاوت محسوسی در طی زمان تست پایداری نشان نداد و فرمولاسیون ایده‌آل دارای عمر قفسه‌ای کافی بود.

References

1. Grass GM, Robinson JR. Relationship of chemical structure to corneal penetration and influence of low viscosity solution on ocular bioavailability. *J Pharm Sci* 1984; 73(8): 1021-1027.
2. Kyyronen K, Urtti A. Improved ocular: systemic absorption ratio of timolol by viscous vehicle and phenylephrine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31(9): 1827-1833.
3. Sieg JW, Robinson JR. Vehicle effect on ocular drug bioavailability i: Evaluation of fluorometholone. *J Pharm Sci* 1975; 64(6): 931-936.
4. Nanjawade BK, Manvi FV, Manjappa AS. In situ-forming hydrogels for sustained ophthalmic drug delivery. *J Control Release* 2007; 122(2): 119-134.
5. Gurny R. Preliminary study of prolonged acting drug delivery system for the treatment of glaucoma. *Pharm Acta Helv* 1981; 56(4-5): 130-132.
6. Subimol S, AniSree GS, Radhakrishnan M. Fabrication of ophthalmic insitu gel of diclofenac potassium and its evaluation. *Sch Acad J Pharm* 2013; 2(2): 101-106.
7. Srividya B, Cardoza RM, Amin PD. Sustained ophthalmic delivery of ofloxacin from a pH triggered *in situ* gelling system. *J Control Release* 2001; 73(2-3): 205-211.
8. Doijad RC, Manvi FV, Malleswara RV, Alase P. Sustained ophthalmic delivery of gatifloxacin from In situ gelling system. *Indian J Pharm Sci* 2006; 68(6): 814-818.
9. Liu Z1, Li J, Nie S, Liu H, Ding P, Pan W. Study of an alginate/HPMC based *in situ* gelling ophthalmic delivery system for gatifloxacin. *Int J Pharm* 2006; 315(1-2): 12-17.
10. Mohanambal E, Arun K. Formulation and Evaluation of pH- triggered in situ gelling system of Levofloxacin. *Indian J Pharm Edu Res* 2011; 45(1): 58-64.
11. Modasiya MK, Prajapati BG, Patel VM, Patel JK. Sodium alginate based insitu gelling system of famotidine: preparation and In-vivo characterizations. *E-J Sci Technol* 2010; 5(1): 27-42.
12. Nagargoje S, Phatak A, Bhingare C, Chaudhari S. Formulation and evaluation of ophthalmic delivery of fluconazole from ion activated in situ gelling system. *Der Pharmacia Lettre* 2012; 4(4): 1228-1235.
13. Edman P. *Biopharmaceutics of Ocular Drug Delivery*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1993, 1993.