

ORIGINAL ARTICLE

Formulation and Evaluation of In situ Gels Containing Fluconazole

Reza Enayatifard¹,
Jafar Abrari¹,
Majid Saeedi²,
Hamedeh Hashtroudi³,
Fatemeh Siavoshian³

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 Student, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received January 6, 2014 ; Accepted February 4, 2015)

Abstract

Background and purpose: In Situ Gel dosage forms are successfully used as drug delivery systems to control drug release and protect the medicaments from a hostile environment. The aim of this study was to formulate and evaluate *in situ* oral topical gels of fluconazole based on concept of pH triggered system.

Materials and methods: An *in situ* gel system consisting of carbopol 934, hydroxypropyl methylcellulose and sodium alginate was used in different concentrations to prolong the release of fluconazole. Fluconazole was added to polymer's solution after being hydrated. Formulations were evaluated for gelling capacity, physical stability, pH, drug content, viscosity and *in vitro* release.

Results: The use of carbopol as *in situ* gel forming agent was substantiated by the property to transform into stiff gels when the pH was raised. The gelling capacity, pH and drug content of formulations were found to be satisfactory. The viscosity range was from 60 to 104 centipoise in shear rate of 20 rpm. The formulations showed pseudoplastic flow and were able to release the drug slowly. The formulations showed no significant changes in different condition during the period of 90 days and were found to be stable.

Conclusion: The ideal formulation can be utilized for the sustained release property.

Keywords: *In situ* gel, prolonged release, carbopol, sodium alginate, hydroxypropyl methylcellulose, fluconazole

J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(121): 103-112 (Persian).

فرمولاسیون و ارزیابی فراورده ژل شونده در محل از فلوکونازول

رضا عنایتی فرد^۱

جعفر اکبری^۱

مجید سعیدی^۲

حامده هشتetroودی^۳

فاطمه سیاوشیان^۳

چکیده

سابقه و هدف: ژل‌های *in situ* به عنوان سیستم‌های دارورسانی برای کنترل رهش دارو و محافظت درمانی به صورت موفقیت‌آمیز استفاده شده‌اند. هدف از این مطالعه تهیه و ارزیابی ژل‌های موضعی دهانی *in situ* از فلوکونازول بر اساس سیستم تغییر pH می‌باشد.

مواد و روش‌ها: فرمولاسیون‌های مختلف بر اساس سیستم تغییر pH حاوی کربوپیل ۹۳۴، همراه با هیدروکسی پروپیل متیل سلوژ و سدیم آلژینات برای طولانی کردن رهش فلوکونازول تهیه شدند. فلوکونازول پس از هیدراته شدن پلیمرها به مخلوط فوق اضافه گردید. فرمولاسیون‌ها از نظر ظرفیت ژل شدن، پایداری فیزیکی، pH، میزان ماده مؤثره، رهش *in vitro* و ویسکوزیته مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: از کربوپیل به عنوان عامل تشکیل دهنده ژل *in situ* به علت خصوصیت تبدیل به ژل ویسکوز هنگام افزایش pH استفاده شد. ظرفیت ژل شدن، pH و میزان ماده مؤثره فرمولاسیون‌ها در حد مطلوب می‌باشد. ویسکوزیته فرمولاسیون‌ها در محدوده ۱۰۴-۶۰ سانتی پواز در سرعت برشی ۲۰ دور در دقیقه بود و فرمولاسیون‌ها از نظر رئولوژیک خاصیت شبه پلاستیک از خود نشان دادند. فرمولاسیون‌ها قابلیت رهش دارو را به صورت آهسته داشتند و پایداری فرمولاسیون‌ها نیز در طی ۹۰ روز بررسی، تغییر معنی‌داری نشان نداد.

استنتاج: تهیه ژل‌های *in situ* فلوکونازول می‌تواند به عنوان روشی برای تهیه فراورده‌های با رهش کنترل شده به کار رود.

واژه‌های کلیدی: ژل *in situ*، رهش طولانی، کربوپیل، سدیم آلژینات، HPMC، فلوکونازول

مقدمه

یکی از شایع‌ترین بیماری‌های تأثیرگذار روی مخاط می‌باشد. گونه‌های کاندیدا از عمدۀ ترین پاتوژن‌های فرصت طلب هستند که باعث برفک دهان راجعه و کاندیدیاز دهانی می‌شوند. یک سوم افراد دارنده علائم OPC در صورت کشت حفره دهانی، کاندیدا مثبت می‌شوند. در نتیجه داروهای ضدقارچی رایج مثل

دارورسانی موضعی به بافت‌های داخل حفره دهانی در درمان بیماری‌هایی مثل بیماری‌های دهان و دندان، پوسیدگی‌های دندان و عفونت‌های باکتریال و قارچی کاربرد دارد. فرمولاسیون‌های متداول برای دارورسانی موضعی به حفره دهانی شامل دهان‌شویه‌ها، غرغره‌ها، تراشه، کرم‌ها و سوسپانسیون‌ها هستند. کاندیدیاز دهانی

E-mail: jafakbari@gmail.com

مولف مسئول: جعفر اکبری- گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۱. دانیار، 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: ۱۳۹۲/۱۰/۱۶ تاریخ ارجاع چهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۱۱/۲۷ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۱۱/۱۵

مخاط دهانی، درد، مشکل در بلع، بی اشتہایی عصبی، تغیر حس چشایی و ضعف وضعیت عمومی بدن می شود. بازگشت عفونت معمولاً در ۳۳ درصد بیمارانی که با قرص فلوکونازول درمان شده‌اند، اتفاق می‌افتد. بنابراین نیازمند عاملی موضعی هستیم که به اندازه عامل سیستمیک و به صورت سیستمیک مؤثر باشد، که به خوبی تحمل شده و ریسک ایجاد مقاومت نداشته باشد^(۵). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۱ ژل in situ دهانی از فلوکونازول تهیه گردید که حاوی مقادیر مختلف از صمغ گلان، سدیم سیترات و کلسیم کلراید بود. صمغ گلان در حضور کاتیون‌های یک و دو ظرفیتی در بزاق تبدیل به ژل می‌شد^(۶).

در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۰۹، Nairy و همکارانش ژل in situ دهانی از کلوتریمازول با پلیمرهای صمغ گلان و کربوپل تهیه کردند. سیستم پلیمری تغییر فاز سل به ژل را تحت تغییر در پارامترهای فیزیکوشیمیایی انجام می‌داد. پلیمر کربوپل ۹۳۴P با تغییر در pH و صمغ گلان تحت تأثیر یون‌ها، همراه با HPMC-E50LV برای طولانی کردن رهش کلوتریمازول استفاده شد^(۷).

Gonjari و همکارانش در سال ۲۰۰۹ ژل in situ از فلوکونازول بر اساس سیستم‌های وابسته به حرارت تهیه کردند^(۸).

مواد و روش‌ها

جهت انجام این پژوهش از پودر فلوکونازول کارخانه ارسطو (ایران)، سدیم آژینات شرکت سیگما^۱ (امریکا)، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز شرکت کالرکون^۲ (انگلستان)، کربوپل شرکت بی اف گودریچ^۳ (امریکا)، متیل پارابن شرکت مرک^۴ (آلمان)، گلیسرین شرکت اپلیکم^۵ (آلمان)، توئین ۸۰ شرکت مرک (آلمان)، پلی اتیلن گلیکول شرکت مرک (آلمان) و اتانول شرکت شارلووا^۶ (اسپانیا) استفاده شد.

کلوتریمازول، آمفوتیریسین B، فلوکونازول، ایتراکونازول، کتوکنазول و نیستاتین مصرف بالایی داشته و بیشتر این بیماران به دنبال یک راه ارزان و دارای اثر طولانی مدت برای مدیریت این مشکل هستند^(۱). علت عدم ریشه کن‌شدن کامل کاندیدیاز دهانی در بسیاری از موارد ممکن است ناکافی بود زمان باقی ماندن دارو در حفره دهانی باشد. علت دیگر آن ممکن است از هم پاشیدگی ماده ضد قارچ در مایع بزاق باشد. یک راه حل برای افزایش اثربخشی در ریشه کن کردن عفونت این است که ماده ضد قارچ به صورت موضعی در حفره دهانی استفاده شود. پایداری و زمان مواجهه بیشتر اجازه می‌دهد در لایه مخاط دهانی نفوذ کند و روی گونه‌های کاندیدا به مدت بیشتری اثر داشته باشد. بنابراین پژوهشگران فرمولاسیون‌های جدیدی از جمله ژل‌ها، قرص‌های مخاط چسب، میکروسفرهای مخاط چسب دارای مواد جانبی حساس به pH طراحی کرده‌اند که در حفره دهانی به مدت بیشتری باقی مانده و در ریشه کن کردن کاندیدیاز مؤثرترند^(۳،۲).

سیستم‌های ژل in situ به صورت محلول یا سوپاپسیون‌هایی استفاده می‌شوند و در تماس با مایعات بدن یا تغییر pH تبدیل به ژل می‌شوند^(۴). این کار ممکن است باعث بهبود زمان باقی ماندن فرمولاسیون در موضع شود. هم‌چنین استفاده از محلول برای بیماران راحت‌تر بوده و مقبولیت بیشتری دارد. ژل‌های in situ می‌توانند استرس فیزیولوژیک ناشی از کشش پوستی، جویدن و حرکت زبان را تحمل کرده و شکل ناحیه استعمال را به خود بگیرند و رهش دارو را به مدت طولانی کنترل کنند. فلوکونازول یک داروی ضد قارچ بیس تری آزول فعال دهانی است که در درمان کاندیدیاز سطحی و سیستمیک استفاده می‌شود. رژیم کنونی فلوکونازول برای کاندیدیاز دهان ۱۰۰ میلی گرم قرص یا کپسول فلوکونازول دو بار در روز می‌باشد. بروز کاندیدیاز باعث به زوال رفتن

1. Sigma
2. Colorcon
3. BF Goodrich
4. Merck
5. Applichem
6. Scharlau

از فرمولاسیون‌ها با استفاده از پیست در یک لوله آزمایش که حاوی ۲ میلی‌لیتر بافر فسفات با pH ۶/۸ بود ریخته و تشکیل ژل و مدت زمان باقی ماندن آن به صورت ماکروسکوپی مشاهده شد.^(۹)

بررسی پایداری فیزیکی سوسپانسیون با اندازه‌گیری حجم سدیمان

حجم سدیمان عبارت است از نسبت حجم نهایی سدیمان به حجم کل سوسپانسیون که آنرا با F نمایش می‌دهند. هر چقدر F به سمت ۱ میل کند، سوسپانسیون از نظر پایداری فیزیکی مطلوب‌تر است و تعداد دفعات لازم برای یکنواخت کردن آن کم‌تر می‌باشد. سوسپانسیون‌ها در استوانه مدرج قرار داده شده و از نسبت ارتفاع سدیمان به ارتفاع کل سوسپانسیون به منظور محاسبه ارزش F استفاده گردید و تغییرات آن در دوره‌های زمانی ۱۰ روزه و ۳ ماهه پس از ساخت بررسی گردید.

تعیین pH

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

اندازه‌گیری میزان ماده مؤثره

میزان ماده مؤثره با استفاده از اسپکتروفوتومتری UV اندازه‌گیری شد. یک میلی‌لیتر از فرمولاسیون فلوکونازول در ۲۵ میلی‌لیتر آب دیونیزه حل و از این محلول ۲ میلی‌لیتر نمونه برداشته و رقت‌های مختلف آماده شد. سپس جذب آن با اسپکتروفوتومتر در طول موج ۲۶۱ نانومتر خوانده و اطلاعات به دست آمده برای اندازه‌گیری میزان ماده مؤثره استفاده گردید.^(۱۰)

بررسی سرعت رهش فلوکونازول به صورت *in vitro*

برای بررسی سرعت رهش در مورد فلوکونازول از دستگاه اتحلال شماره ۲ فارماکوپه آمریکا و کیسه دیالیز استفاده شد. به این ترتیب که ابتدا کیسه‌های دیالیز

بررسی حلالیت فلوکونازول در حلال‌های مختلف داروی فلوکونازول تقریباً در آب نامحلول است، لذا اولین گام تعیین سیستم حلال خواهد بود. به این منظور از کمک حلال‌های مختلف (اتانول، پروپیلن گلیکول، ۲۰۰ PEG و ...) برای تعیین سیستم حلال استفاده شد. مقادیر مختلف از کمک حلال‌ها با نسبت‌های متفاوت با آب مورد استفاده قرار گرفت تا دارو کاملاً حل شود. حلالیت دارو در محلول ۱ درصد دارو مورد آزمایش قرار گرفت یعنی ۱ گرم از دارو در بالون ژوژه‌ی ۱۰۰ میلی‌لیتری ریخته شد و توسط حلال به حجم ۱۰۰ رسانده شد سپس روی استیر قرار گرفت و حلالیت آن بررسی شد. با توجه به این که هیچ کدام از ترکیب‌های مورد استفاده از کمک حلال‌ها قادر به حل کردن کامل فلوکونازول نبودند، تصمیم به تهیه سوسپانسیون فلوکونازول گرفته شد.

طراحی فرمولاسیون

جهت تهیه ژل فلوکونازول به روش *in situ gelling* از بین پلیمرهای سدیم آثینات، (K4M و K4LV) HPMC و کربوپل ۹۳۴ ترکیب مناسب انتخاب شد. ابتدا متیل پارابن و توئین ۸۰ به دقت توزین شده و با کمک همزن مقناطیسی^۱ Heidolph دور ۷۰۰ و حرارت ۵۰ درجه سانتی گراد در آب حل شد. سپس پلیمر(ها) روی آن پاشیده و به مدت ۲۴ ساعت در یخچال گذاشته شد تا هیدراته شود. پس از ۲۴ ساعت مخلوط پلیمری زیر همزن با دور تقریبی ۲۰۰ دور در دقیقه قرار داده شد تا پلیمر پخش شود. سپس فلوکونازول به دقت توزین شده و در مقدار مورد نظر از گلیسرین لویگه گردید. سپس به محلول پلیمری اضافه و زیر همزن با دور تقریبی ۲۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه قرار داده شد تا سوسپانسیون یکنواختی به دست آمد.

ظرفیت ژل شدن

برای به دست آوردن ظرفیت ژل شدن، چند قطره

3. Magnetic stirrer

یافته ها

اجزای سیستم های حلال بررسی شده در جدول شماره ۱، اجزای تشکیل دهنده فرمولاسیون ها در جدول شماره ۲، ظرفیت ژل شدن فرمولاسیون ها در جدول شماره ۳، pH، درصد ماده مؤثره و ارتفاع سدیمان در جدول شماره ۴ و ویسکوزیته فرمولاسیون ها در جدول شماره ۵ نشان داده شده است. در نمودار شماره ۱ رهش فرمولاسیون ها مورد بررسی قرار گرفته است. در نمودار شماره ۲ ویسکوزیته فرمولاسیون ها مقایسه شده است. شماره ۳ ویسکوزیته فرمولاسیون ها مقایسه شده است. جهت بررسی حلالیت، از کمک حلال های مختلف استفاده گردید. بدین منظور کمک حلال هایی مانند اتانول، پلی اتیلن گلیکول ۲۰۰ و پروپیلن گلیکول استفاده شد. در میان سیستم های مورد استفاده هیچ کدام توانایی حل کردن یک درصد از دارو را نداشتند. علت این امر لیپوفیلیسته بالای فلوکونازول می باشد. مقایسه فرمولاسیون های F_۱ تا F_۲ که فرمولاسیون های مشابه دارند و تنها میزان پلیمر در آن ها متفاوت می باشد، نشان داد که HPMC-100LV در فرمولاسیون ظرفیت ژل شدن مناسبی نشان نمی دهد. در فرمولاسیون های F_۴ و F_۵ با افزایش غلظت HPMC-100LV عدم یکنواختی و لخته لخه شدن مشاهده گردید، ولی تبدیل سل به ژل

جدول شماره ۱: اجزای سیستم حلال مورد مطالعه برای بررسی حلالیت فلوکونازول (اجزای سیستم حلال (گرم در هر ۱۰۰ گرم فراورده)

بررسی	پیستم	فلوکونازول	اتانول	گلیسرین	تونین	۸۰ آب	حلال
حلال							
نه نشستی	۸۹		۱۰	۱	۱		
نه نشستی	۷۹		۲۰	۱	۲		
نه نشستی	۶۹		۳۰	۱	۳		
نه نشستی	۸۹	۱۰		۱	۴		
نه نشستی	۷۹	۲۰		۱	۵		
نه نشستی	۶۹	۳۰		۱	۶		
نه نشستی	۵۹	۴۰		۱	۷		
نه نشستی	۴۹	۵۰		۱	۸		
نه نشستی	۸۹	۱۰		۱	۹		
نه نشستی	۷۰	۲۰		۱	۱۰		
کدر	۹۴/۵	۰/۵	۵		۱	۱۱	

به مدت ۲۴ ساعت در آب دیونیزه قرار داده شد، و از ۵۰۰ میلی لیتر از بافر فسفات با ۶/۸ pH به عنوان محیط انحلال استفاده گردید. سپس ۵ میلی لیتر از فرآورده در داخل کیسه دیالیز قرار داده و پس از مسدود نمودن آن در داخل محیط انحلال قرار داده شد. دما در تمام مدت آزمایش در ۳۷±۰/۲°C ثابت نگهداشته شد. در زمان های مختلف ۱۰ میلی لیتر از محیط انحلال برداشته و به همان مقدار از محیط انحلال تازه جایگزین شد. نمونه ها صاف غلظت داروی حل شده در زمان های مختلف با استفاده از اسپکتروفوتومتر UV سنجیده شد. مطالعات آزاد سازی سه مرتبه برای هر فرمولاسیون تکرار شده است.

بررسی ویسکوزیته

جهت اندازه گیری ویسکوزیته از ویسکومتر اسپیندل مدل V2L، ساخت کمپانی ویسکوتک^۱ اسپانیا استفاده شد. مقدار ۱۰ میلی لیتر از هر فرمولاسیون داخل ظرف نمونه ریخته و سپس دستگاه روی سرعت های ۲۰، ۴۰، ۵۰ و ۱۰۰ دور در دقیقه و دمای آزمایشگاه تنظیم و نتایج مشاهده شده برای هر یک از فرمولاسیون ها در دورهای ذکر شده ثبت گردید.

مطالعات پایداری

از بین فرمولاسیون های تهیه شده فرمولاسیون انتخابی در شرایط مختلف دمایی (یخچال، دمای اتاق و دمای ۴۵ درجه سانتی گراد) به مدت سه ماه نگهداری و pH و پارامتر های پایداری فیزیکی از قبیل ظاهر فراورده، transition sol-gel، و رهش دارو مورد بررسی قرار گرفت (۱۱، ۱۲).

آنالیز آماری

آنالیز آماری داده های به دست آمده با استفاده از آنالیز واریانس و به دنبال آن آزمون نیومن-کولز (Newman-Keuls) صورت گرفت و ارزش $p < 0.05$ به عنوان معنی دار بودن اختلاف در نظر گرفته شد.

جدول شماره ۲: اجزای تشکیل دهنده فرمولاسیون‌های تحت بررسی

آب	سدیم آلتینات	HPMC (K4M)	HPMC (100LV)	کربوپل ۹۳۴	توئین ۸۰	متیل پارابن	فلوکوتازول	گلیسرین	فرمولاسیون
۹۲/۵	-	-	-	۰/۵	۰/۳	۰/۵	۰/۲	۱	F _۱
۹۲/۴	-	-	-	۰/۵	۰/۴	۰/۵	۰/۲	۱	F _۷
۹۲/۲	-	-	-	۰/۵	۰/۵	۰/۵	۰/۲	۱	F _۲
۹۲/۱	-	-	-	۰/۷	۰/۵	۰/۵	۰/۲	۱	F _۴
۹۱/۸	-	-	-	۱	۰/۵	۰/۵	۰/۲	۱	F _۵
۹۲/۳	-	۰/۵	-	-	۰/۵	۰/۵	۰/۲	۱	F _۶
۹۱/۸	-	۱	-	-	۰/۵	۰/۵	۰/۲	۱	F _۷
۹۲/۵	۰/۵	-	-	-	۰/۳	۰/۵	۰/۲	۱	F _۸
۹۲/۴	۰/۵	-	-	-	۰/۴	۰/۵	۰/۲	۱	F _۹
۹۲/۶	۰/۴	-	-	-	۰/۳	۰/۵	۰/۲	۱	F _{۱۰}

سریع‌تر صورت گرفت و نسبت به فرمولاسیون‌های قبلی بیش‌تر باقی ماند. در فرمولاسیون‌های F_۶ و F_۷ از HPMC استفاده شد که ویسکوزیته بالاتری داشت. حاوی میزان بیش‌تری پلیمر بود و ظرفیت ژل شدن مناسبی نشان داد، ولی با توجه به میزان بالای پلیمر عدم یکنواختی مشاهده گردید. در فرمولاسیون‌های F_۸ تا F_{۱۰} از سدیم آلتینات و کربوپل استفاده شد. این فرمولاسیون‌ها دارای یکنواختی و F مناسب بودند، تبدیل سل به ژل سریع انجام شد و تا چند ساعت باقی ماند. با توجه به این که تنها فرمولاسیون‌های F_۷ تا F_{۱۰} ظرفیت ژل شدن مناسبی نشان دادند، سایر بررسی‌ها (بررسی رهش، ویسکوزیته، pH و) روی این فرمولاسیون‌ها انجام گرفت. نتایج به دست آمده از تعیین مقدار فرمولاسیون‌ها نشان می‌دهد که میزان ماده مؤثره در کلیه فرمولاسیون‌ها در محدوده مناسب می‌باشد. مقایسه ویسکوزیته فرمولاسیون‌های F_۸، F_۹ و F_{۱۰} حاوی سدیم آلتینات و کربوپل نشان داد که بالارفتن میزان پلیمر سبب افزایش ویسکوزیته فرمولاسیون شده است. نتایج به دست آمده از بررسی سرعت رهش فرمولاسیون‌ها نشان می‌دهد که در فرمولاسیون F_۸ که از سدیم آلتینات به میزان ۰/۵ درصد و کربوپل به میزان ۰/۳ درصد استفاده شده است، پس از ۷ ساعت ۹۰ درصد دارو آزاد می‌گردد. در فرمولاسیون F_۹ به دلیل افزایش مقدار کربوپل پس از ۸ ساعت تنها ۸۳ درصد از دارو آزاد گردید. هم‌چنین مقایسه فرمولاسیون‌های F_۷ و F_۸ تفاوت معنی‌داری در رهش دارو را نشان می‌دهد. (p=۰/۰۱۸)

جدول شماره ۳: ظرفیت ژل شدن فرمولاسیون‌ها

فرمولاسیون	F _۱	F _۴	F _۸	F _۷	F _۶	F _۵	F _۲	F _۱	F _{۱۰}
ظرفیت ژل شدن	+++	+++	+++	+++	+	++	++	+	-

- عدم شکل ژل

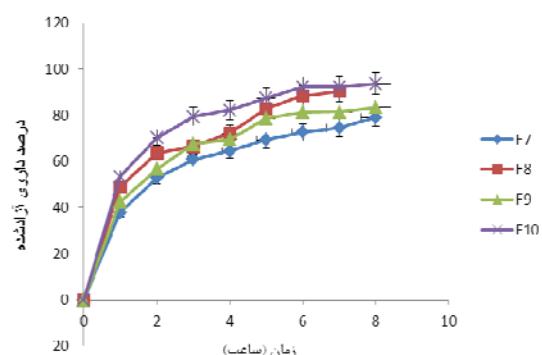
+ ژل سریع تشكیل و بعد از چند ثانیه محو شد

++ ژل سریع تشكیل و بعد از چند دقیقه محو شد

+++ ژل تشكیل و به مدت چند ساعت باقی ماند

جدول شماره ۴: بررسی فرمولاسیون‌ها

فرمولاسیون	F	pH	درصد ماده مؤثره (پس از ۱۰ روز)
F _۷	۰/۱	۳/۹۸	۹۹/۷
F _۸	۱	۴/۴۰	۹۹/۱۷
F _۹	۱	۴/۳۶	۹۹/۸۶
F _{۱۰}	۱	۴/۳۹	۱۰۰/۱۳



نمودار شماره ۱: مقایسه روند آزادسازی فلومکوتازول از فرمولاسیون‌ها تا F_{۱۰} در محیط انحلال بافر فسفات

جدول شماره ۵: بررسی ویسکوزیته فرمولاسیون‌ها بر حسب سانتی پوز

سانتی پوز	ساعتی	شماره فرمولاسیون	سرعت (دور در دقیقه)
۷۷۸	۲۲۱۰	۱۳۷۸	۴
۶۰/۴	۸۳۴	۷۶/۷	۲۰
۱۲/۹	۱۴/۲	۱۸/۹	۵۰
۶/۱۵	۵/۷	۷/۸	۱۰۰

در مطالعه‌ای Nirmala و همکارانش حلالیت فلوکونازول را مورد بررسی قرار دادند و نتایج به دست آمده نشان داد که با توجه به حلالیت بسیار کم فلوکونازول در حلال‌های آبی، می‌توان میکروامولاسیونی از فلوکونازول در روغن دارچین، توئین ۲۰ و آب با نسبت‌های ۵:۲۵:۷۰ تهیه کرد(۱۳). در پژوهشی دیگر Mekkawy و همکارانش حلالیت فلوکونازول در بافر فسفات با pH ۷/۴، آب و محلوطی از آب و پروپیلن گلیکول با نسبت ۸۰:۲۰ درصد وزنی/وزنی را بررسی قرار دادند که فقط محیط سوم حلالیتی در حد یک درصد را نشان داد(۱۴). دو پیش‌نیاز اصلی در سیستم‌های درصد را نشان داد، در situ gelling ویسکوزیته و ظرفیت ژل شدن می‌باشد. در تمامی فرمولاتیون‌ها از کربوپل به عنوان عامل تبدیل سل به ژل استفاده شد. کربوپل پلیمر پلی اکریلیک است و در محلول‌های آبی با افزایش pH در حدود pK_a ۵/۵ تغییر رفتار سل به ژل را دارد، یعنی در محیط اسیدی به صورت سل و در محیط قلیایی تبدیل به ژل می‌شود. با توجه به این که pH مایع بزاقی معادل ۶/۸ می‌باشد، کربوپل در مجاورت با آن با افزایش pH خنثی شده و تبدیل به ژل می‌شود. مقایسه ویسکوزیته فرمولاتیون‌ها نشان‌دهنده بالاتر بودن ویسکوزیته فرمولاتیون F_۷ نسبت به سایر فرمولاتیون‌ها می‌باشد. این امر را می‌توان به وجود پلیمر هیدروفیل HPMC-K₄M و درصد بالاتر پلیمر نسبت داد که در حضور آب، افزایش ویسکوزیته بیشتری را سبب شده است. فرمولاتیون‌ها از نظر pH در محدوده مناسب بودند. کلیه فرمولاتیون‌های انتخاب شده در فاز سل در محدوده ۴-۵ pH بودند و پس از تماس با بافر فسفات با pH ۶/۸ سریع تبدیل به ژل شدند. خنثی شدن به علت اثر بافری مایع بزاقی می‌باشد(۱۵).

HPMC باعث افزایش ویسکوزیته شده و به دلیل دانسیته بالاتر باعث بهتر چسبیدن به غشای مخاطی و طولانی اثر شدن می‌شود(۷). در این فرمولاتیون‌ها از گلیسرین به عنوان عامل مرطوب کننده و همچنین از توئین ۸۰ به عنوان سورفکتانت استفاده شده است.

مقایسه فرمولاتیون‌های F_۷ و F_۹ تفاوت معنی‌داری در رهش دارو نشان نداد ($p=0/214$). هم‌چنین مقایسه فرمولاتیون‌های F_۸ و F_۹ نیز تفاوت معنی‌داری در رهش دارو را نشان نمی‌دهد ($p=0/118$). از آنجایی که فرمولاتیون F_{۱۰} نسبت به بقیه فرمولاتیون‌ها دارای خصوصیات مناسب‌تری می‌باشد بقیه ارزیابی‌ها روی این فرمولاتیون انجام گرفت. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که ظرفیت ژل شدن، pH و میزان ماده مؤثره تغییر محسوسی در طی زمان مطالعات پایداری نشان نداده است. رهش فلوکونازول از فرمولاتیون F_{۱۰} پیش از سه ماه با فرمولاتیون‌های قرار گرفته در شرایط دمایی یخچال، اتاق و ۴۵°C تفاوت معنی‌داری نشان نداد و ارزش P به ترتیب برابر با ۱، ۱ و ۰/۴۱۷ می‌باشد. مقایسه رهش فلوکونازول از فرمولاتیون قرار گرفته در شرایط یخچال با اتاق و ۴۵°C نیز تفاوت معنی‌داری نشان نداد و ارزش P به ترتیب برابر با ۰/۹۹۹ و ۰/۴۲۹ بود. همچنین نتایج به دست آمده از مقایسه ویسکوزیته فرمولاتیون F_{۱۰} با فرمولاتیون‌های قرار گرفته در شرایط دمایی مختلف در دوره‌ای ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ rpm نشان‌دهنده تفاوت معنی‌داری نمی‌باشد.

بحث

در این مطالعه سوپانسیون فلوکونازول با استفاده از پلیمرهای HPMC، سدیم آلرینات و کربوپل تهیه و تأثیر نوع و غلظت پلیمر بر رهش و ویسکوزیته فرمولاتیون مورد بررسی قرار گرفت. حضور کربوپل در فرمولاتیون باعث می‌شود سل تهیه شده در تماس با بافر فسفات pH ۶/۸ pH معادل مایع بزاقی با افزایش pH تبدیل به ژل شود. فلوکونازول به دلیل لیپوفیلیسیته بالایی که دارد عملادار آب نامحلول می‌باشد. بررسی حلالیت فلوکونازول یک درصد نشان داد که نمی‌توان به یک سیستم حلال مناسب با محتوای آب مناسب دست یافت، به همین علت فرمولاتیون‌ها در قالب سوپانسیون تهیه گردید.

ویسکوزیته رهش دارو کاهش یافت.^(۱۷)

با توجه به نمودار شماره ۱، رهش فلوکونازول از ژل با افزایش غلظت پلیمر کاهش یافته است. در فرمولاسیون F₇ که دارای ۱ درصد HPMC-K4M و ۰/۵ درصد کربوپل بود، با توجه به میزان بالای پلیمر استفاده شده پس از ۸ ساعت تنها ۷۹ درصد دارو آزاد شد. همان‌طور که گفته شد HPMC به دلیل دانسته بالا باعث طولانی اثر شدن فرمولاسیون می‌شود. HPMC پلیمری هیدروفیل و قابل تورم است، بنابراین باعث افزایش ویسکوزیته و کاهش انتشار دارو طی ۸ ساعت می‌شود.^(۱۶)

با توجه به مطالعات Mekkawy و همکارانش درصد داروی فلوکونازول آزاد شده از ژل با افزایش غلظت سدیم آثربینات از ۶ به ۸ درصد به طور محسوسی کاهش یافت.^(۱۴) نتایج مشابه مطالعات Ahuja و Mekkawy همکارانش می‌باشد.^(۱۸) در مطالعات آزادسازی دارو از ژل‌های کربوپل با غلظت پلیمر رابطه معکوس دارد و ژل کربوپل ۰/۵ درصد به طور محسوسی دارای سرعت آزادسازی بیشتری نسبت به کربوپل ۱ درصد می‌باشد. افزایش غلظت پلیمر باعث افزایش اتصالات عرضی می‌شود و رهش دارو شبکه هیدروژل اتفاق می‌افتد.^(۱۹) Welin-Berger و همکارانش به این نتیجه رسیدند که افزایش ویسکوزیته ممکن است روی رهش ماده فعال دارویی اثر معکوس داشته باشد.^(۲۰)

سپاسگزاری

این مقاله حاصل بخشی از پایان نامه دکترای حرفه‌ای خانم اندیشه فاضل می‌باشد. بدین‌وسیله از حمایت مالی حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تشکر می‌گردد.

ویسکوزیته متغیر مهمی به دلیل تأثیر آن در روند و زمان مورد نیاز برای ژل شدن محلول‌ها می‌باشد.^(۴) بررسی ویسکوزیته فرمولاسیون‌ها حاکی از وجود خصوصیات شبه پلاستیک می‌باشد، یعنی در سرعت برشی^۱ بالا ویسکوزیته کم و در سرعت برشی کم ویسکوزیته بالا نشان می‌دهند. خصوصیات شبه پلاستیک فرمولاسیون‌ها باعث آهسته رهش شدن دارو می‌شود.^(۱۵)

در مطالعه‌ای Modasiya و همکارانش ژل in situ خوراکی فاموتیدین را با استفاده از پلیمرهای سدیم آثربینات و پکتین تهیه کردند و اثر متغیرهای مختلف از قبیل غلظت پکتین، سدیم آثربینات و کلسیم کلرید را روی ویسکوزیته مورد بررسی قرار دادند. نتایج حاکی از آن بود که ویسکوزیته باسته به غلظت پلیمر و کلسیم کلرید می‌باشد. با افزایش اتصالات عرضی ویسکوزیته افزایش یافت، ولی تأثیر محسوسی روی رهش دارو نداشت.^(۴)

در پژوهشی Nagargoje و همکارانش ژل in situ چشمی از فلوکونازول تهیه کردند. مشاهده شد که با افزایش غلظت پلیمر زیست چسب E-50 از HPMC ۰/۵ به ۰/۷ درصد وزنی / حجمی و صفحه گلان از ۰/۳ به ۰/۵ درصد وزنی / حجمی افزایش ویسکوزیته 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.^(۱۷)

در پژوهشی دیگر در سال ۲۰۱۰ و Rawat و همکارانش ژل in situ دهانی از ارینیدازول^۲ برای درمان بیماری‌های دندان و لثه^۳ با استفاده از پلیمرهای پلورونیک F-127، کربوپل و K-100 HPMC تهیه کردند. بررسی ویسکوزیته حاکی از آن بود که با افزایش میزان پلیمر، ویسکوزیته نیز به نسبت افزایش یافت. ویسکوزیته روی رهش دارو مؤثر بود و با افزایش

1. Shear rate
2. ornidazole
3. Periodontal disease

References

- Jaya Raj Kumar K, Jayachandran E, Srinivas GM. Formulation and evalution of pH-induced povidone iodine in Situ Gel for oralthrush. *J Pharm Sci & Res* 2010; 2(5): 294-301.
- Chang JY, Oh YK, Kong HS, Kim EJ, Jang DD, Nam KT, et al. Prolonged antifungal effects of Clotrimazole-containing mucoadhesive thermosensitive gels on vaginitis. *J Control Release* 2002; 82(1): 39-50.
- Ning MY, Guo YZ, Pan HZ, Yu HM, Gu ZW. Preparation and evaluation of proliposomes containing clotrimazole. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2005; 53(6): 620-624.
- Kouchak M. In situ gelling systems for drug delivery. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products* 2014; 9(3): e20126.
- Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38(2): 190-198.
- Nairy HM, Charyulu NR, Shetty VA, Prabhakara P. A pseudo-randomised clinical trial of in situ gels of fluconazole for the treatment of oropharngeal candidiasis. *Trials* 2011; 12: 99.
- Harish NM, Prabhu P, Charyulu RN, Gulzar MA, Subrahmanyam EV. Formulation and Evaluation of in situ Gels Containing Clotrimazole for Oral Candidiasis. *Indian J Pharm Sci* 2009; 71(4): 421-427.
- Gonjari ID, Hosmani AH, Karmarkar AB, Godage AS, Kadam SB, Dhabale PN. Formulation and evaluation of in situ gelling thermoreversible mucoadhesive gel of fluconazole. *Drug Discov Ther* 2009; 3(1): 6-9.
- Oh KT, Bronich TK, Kabanov AV. Micellar formulations for drug delivery based on mixtures of hydrophobic and hydrophilic Pluronic block copolymers. *J Control Release* 2004; 94(2-3): 411-422.
- Göger NG, Aboul-Enein HY, Quantitative determination of fluconazole in capsule and IV solution by UV spectrophotometrics. *Analytical Letters* 2001; 34(12): 2089-2098.
- Doijad RC, Manvi FV, Malleswara Rao VSN, Patel PS. Buccoadhesive drug delivery system of isosorbide dinitrate: Formulation and evaluation. *Ind J Pharm Sci* 2006; 68(6): 744-748.
- 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.
- Nirmala MJ, Allanki S, Mukherjee A, Chandrasekaran N. Enhancing the solubility of fluconazole using a new essential oil based microemulsion system. *Int J Pharm Pharm Sci* 2013; 5(3): 697-699.
- Mekkawy A, Fathy M, El-Shanawany S. Formulation and In vitro Evaluation of Fluconazole Topical Gels. *British J Pharm R* 2013; 3(3): 293-313.
- Mohanambal E, Arun K, Sathali AAH. Formulation and evaluation of pH-triggered in situ gelling system of levofloxacin. *Indian J Pharm Educ Res* 2011; 45(1): 58-64.
- 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* 4(4): 1228-1235.
- Rawat S, Warade S, Lahoti S. In situ gel formulation of ornidazole for the treatment of periodontal disease. *Curr Pharma Res* 2010; 1(1): 60-69.

-
18. Ahuja N, Saini V, Bishnoi VK, Garg A, Hisoria M, Sharma J, et al. Formulation and evaluation of diclofenac sodium gel by using natural polymer .Rasayan J Chem 2008; 1(3): 564-566.
 19. Songkro S, Rajatasereekul N, Cheewasrirungrueng N. In vitro studies of mucoadhesiveness and release of nicotinamide oral gels prepared from bioadhesive polymers. World Aca Sci Eng Tec 2009; 3: 7-23.
 20. Welin-Berger K, Neelissen J, Bergenståhl B. In vitro permeation profile of a local anaesthetic compound from topical formulations with different rheological behaviour--verified by in vivo efficacy data. Eur J Pharm Sci 2001; 14(3): 229-236.