

● مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دوره یازدهم، شماره ۳، ص ۱۷۸-۱۷۹، ۱۳۸۳

مقاله پژوهشی

فرمولاسیون ژل موضعی اریترومايسين و ترتینوئین

دکتر پیام خزائی^۱، دکتر مهدی انصاری^۱، دکتر سیمین سرزیدی^۲ و دکتر بهاره امین^۳

خلاصه

با توجه به مزایای کاربرد توأم اریترومايسين و ترتینوئین، هدف از این تحقیق ارائه یک فرمولاسیون ژل موضعی شامل این دو دارو بوده است. برای آنالیز و تعیین مقدار اریترومايسين 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 اریترومايسين و ترتینوئین در حضور یکدیگر وجود داشته باشد و هر یک در اندازه گیری دیگری هیچ تداخلی ایجاد نکند. به این منظور بعد از بررسی های مختلف، متد کمپلکسومتری با ارتونیتروبنزالدئید برای اریترومايسين انتخاب و نیز برای اندازه گیری و تعیین مقدار ترتینوئین از محیط آب - اتانول - ایزوپروپیل الکل اسیدی استفاده شد. به منظور فرمولاسیون ژل دارویی، از عوامل ژلیفیان، پلاستی سایزر، حلال و کمک حلال های مختلف استفاده شد. این مواد شامل کاربوپل، CMC، HPC، HPMC، پروپیلن گلیکول، اتانول، ایزوپروپیل الکل و آب بودند. بعد از انتخاب عوامل مناسب فرمولاسیون، دیاگرام های سه تایی به منظور تعیین درصد دقیق اجزای متغیر به کار گرفته شد. پس از انتخاب فرمولاسیون های مناسب از لحاظ شکل ظاهری، آزمایشات پایداری فیزیکی بر روی فرمولاسیون ها صورت گرفته و سپس آزادسازی داروها از پایه ژل به روش سل دیفیوژن مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که می توان اریترومايسين و ترتینوئین را به صورت ژل موضعی در ترکیب با هم و با آزادسازی مناسب تهیه و به بازار دارویی عرضه نمود.

واژه های کلیدی: آکنه، اریترومايسين، ترتینوئین، ترکیب درمانی، تعیین مقدار

۱- استادیار گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی ۲- دانشیار بیماری های 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

مقدمه

آکنه ولگاریس، شایع‌ترین بیماری پوستی است که در دهه 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 همه 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، اریترومايسين 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 اریترومايسين را از طریق کاهش چسبندگی لایه شاخی و تضعیف این لایه افزایش می‌دهد و در نتیجه غلظت اریترومايسين در پوست افزایش می‌یابد.
- ۲- اریترومايسين 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، علائم 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 اریترومايسين و ترتینوئین 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 اریترومايسين 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 اریترومايسين 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 اریترومايسين (۴٪) و ترتینوئین (۰/۲۵٪) بوده است. در تهیه این فرمولاسیون از فرم Base اریترومايسين استفاده شده است که به دلیل 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 اریترومايسين و ترتینوئین در حضور یکدیگر وجود داشته و هر یک باعث تداخل در اندازه‌گیری دیگری نشود. روش پیشنهادی جهت تعیین مقدار اریترومايسين 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 سولفو فتالئینی از جمله بروموکرزول گرین (۲)، کمپلکسومتری با جانسین

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 ۴۸۶ nm قرائت گردید.

۲- اندازه‌گیری ترتینوئین

۱-۲- انتخاب روش آنالیز

بر اساس تجربیات قبلی در مورد حلالیت ترتینوئین و نیز با توجه به نتایج یک مطالعه (۳) از مخلوط حلال‌های اتانول - آب - 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 ۳۵۵ nm 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 ۳۵۵ nm قرائت گردید.

۳- انتخاب پایه ژل مناسب

۱-۳- انتخاب عامل ژلیفیان

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

الف - تهیه ژل با پایه CMC: با توجه به انحلال CMC در آب سرد و عدم انحلال آن در آب داغ، جهت ترپذیری کامل ذرات، غلظت‌های ۱/۲۵ و ۲/۵ درصد از CMC را به همراه $\frac{1}{4}$ آب فرمول که در حمام آب ۸۰ درجه

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 این رو 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)، پروپیلن گلیکول، اتانول، ایزوپروپیل الکل، کاربومر ۹۴۰، تری‌اتانول آمین، HPC (Aldrich-96456)، HPMC (شرکت رازک - ۷۶۵۹۹۵)، CMC (۴۰۰۰cP)، اسیداستیک گلاسیال، اسید کلریدریک، ارتونیتروبنزالدئید، آب مقطر، رثومتر 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 اسید هیدروکلریدریک غلیظ به آن اضافه شد. این محلول را به خوبی تکان داده و به

۴-۲- بررسی خصوصیات ظاهری فراورده

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

۴-۳- بررسی پایداری فیزیکی ژله‌ها

از بین ۱۵ نقطه، ۷ فرمولاسیون که مورد تأیید اولیه قرار گرفته بودند یعنی فرمول‌های X, Y, W, Z, S, T 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 سل دیفوزیون مدل Franz استفاده گردید. متد فرانز یک متد آزمایشگاهی معتبر و واقعی است که برای بررسی آزادسازی ماده 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 ۰/۲۸ گرم از ژل برای اریترومایسین و ۰/۳۹ گرم 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 بر روی ۷ فرمول انجام شد ولی به علت عدم آزادسازی مناسب در دو فرمول، مطالعات تکمیلی بر روی ۵ پایه دیگر ادامه یافت (فرمول‌های X, Y, W, Z, S).

۶- بررسی رفتار رئولوژیک و ویسکوزیته

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

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 هم‌زدن 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 هم‌زده شد.

ب- تهیه ژل با پایه کاربومر: غلظت‌های ۰/۵، ۱ و 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 کار گرفته شدند.

۴- فرمولاسیون ژل

۴-۱- 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 پایه 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).

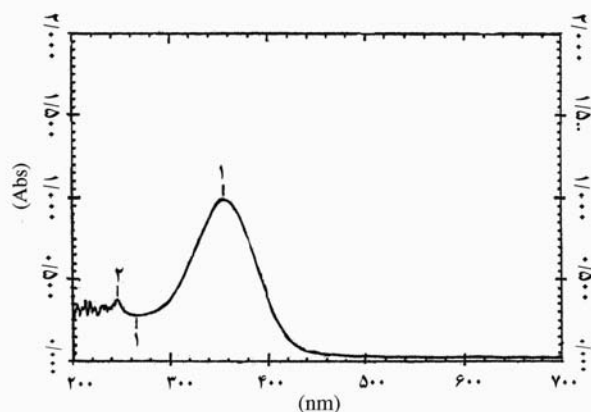
نهایت شفافیت بهتر ژل‌های حاصله به عنوان عامل ژلیفیان مناسب انتخاب شد. بهترین حالت ژلی با غلظت (W/V) ۰/۵٪ از کاربومر در مجاورت تری اتانول آمین با غلظت (W/V) ۰/۲۵٪ به دست آمد. برای انتخاب عامل پلاستی‌سایزر، با توجه به اینکه میزان آب فرمولاسیون‌ها ناچیز است، از HPC که حلالیت خوبی در اتانول دارد استفاده شد.

۷- بررسی پایداری شیمیایی

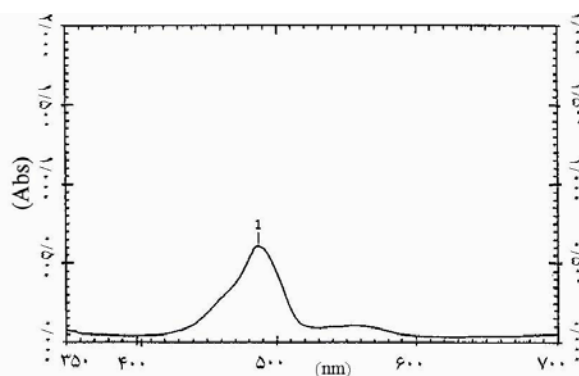
بدین منظور نمونه‌های انتخابی از مرحله آزادسازی، به مدت ۳ ماه در سه دمای ۴، ۲۵ و ۴۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفته و نهایتاً از نظر میزان ماده مؤثره مورد بررسی قرار گرفتند. این فرمولاسیون‌ها عبارتند از فرمول‌های S, W, Y.

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



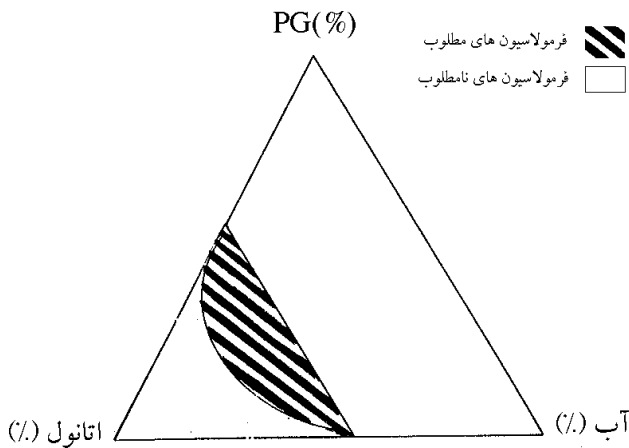
شکل ۱: طیف‌سنجی اریترومایسین در روش کمپلکسومتری

HPMC حلالیت کمی در اتانول داشته، به این دلیل ژل‌های حاوی آن کدر بودند. برای دستیابی به مقدار مناسب اجزاء متغیر پایه، دی‌گرام 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 دی‌گرام انتخاب و فرمولاسیون‌های مربوط تهیه شدند. از بین این فرمولاسیون‌ها فقط فرمولاسیون‌های S, W, Y, X, U, T دارای ویژگی‌های مطلوب بودند و بقیه دچار رسوب اریترومایسین در پایه گردیده و از بوتله 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 اولیه آزادسازی دو فرمول به علت عدم آزادسازی مطلوب حذف و ۵ فرمولاسیون برای بررسی آزادسازی اریترومایسین انتخاب گردیدند (فرمول‌های S, W, Y, X و

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 ۳۵۵ nm 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

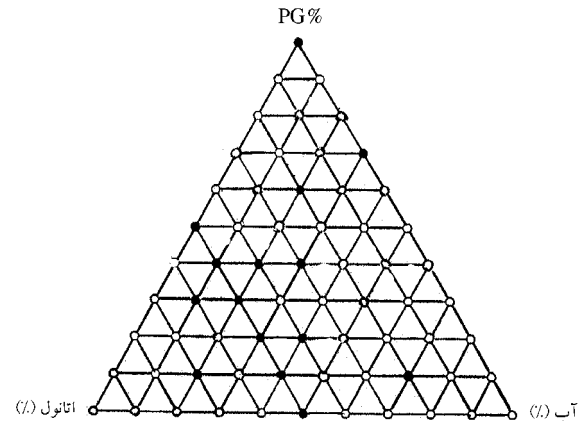


شکل ۴: دیاگرام سه تایی بیانگر فرمولاسیون های مطلوب و نامطلوب در بررسی ظاهری

Z). سپس از بین این فرمولاسیون ها، سه فرمولاسیون برتر از نظر آزادسازی اریترومایسین برای بررسی آزادسازی ترتینوئین انتخاب شدند (فرمول های S، W و Y). نتایج درصد آزادسازی در فرمول های مختلف برای اریترومایسین و ترتینوئین به ترتیب در نمودار ۱ و ۲ آمده است. این نتایج نشان می دهند که در سه پایه اخیر اریترومایسین و ترتینوئین در حد مناسبی از پایه آزاد می شوند. پس از محاسبه معادلات مقدار تجمعی داروی آزاد شده به ازاء زمان و جذر زمان مشخص گردید که آزاد سازی دارو در پایه های مورد بررسی از رابطه هیگچی پیروی می نماید. نتایج بررسی ویسکوزیته در جدول ۲ آمده است. این نتایج نشان می دهند که از دیدگاه رئولوژی ژل های انتخابی رفتاری پلاستیک دارند.

جدول ۱: اجزاء پایه ژل های 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 |

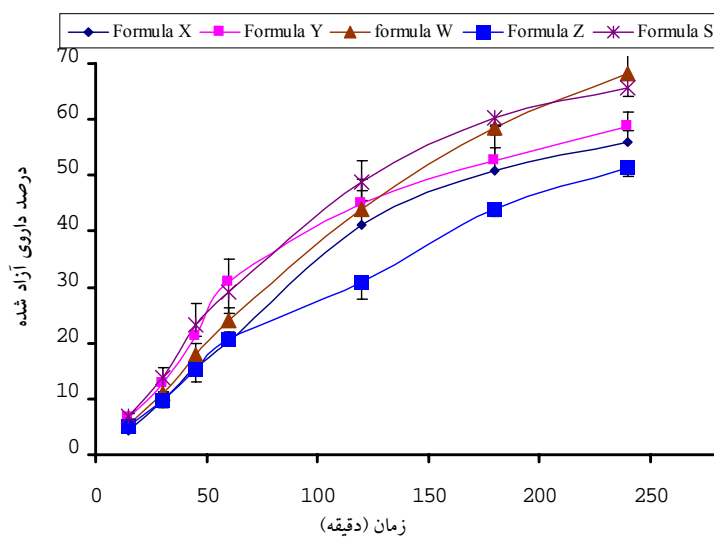


شکل ۳: دیاگرام سه تایی جهت انتخاب مناسب ترین درصد عوامل فرمولاسیون

نتایج بررسی پایداری شیمیایی ژل ها بعد از سه ماه در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد برای اریترومایسین و ترتینوئین نشان می دهند که اریترومایسین در سه فرمول انتخابی پایدار و ترتینوئین فقط در دو پایه W, S پایدار بوده است.

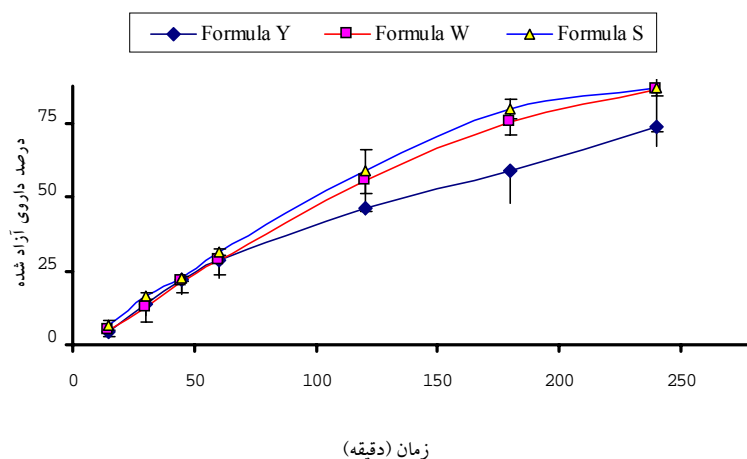
جدول ۲: گزارش ویسکوزیته اندازه‌گیری شده برای پایه‌های مختلف در سرعت‌های برشی متفاوت

| 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 |



هر نقطه میانگین سه اندازه‌گیری است.

نمودار ۱: درصد اریترومایسین آزاد شده از فرمول‌های مورد بررسی



هر نقطه میانگین سه اندازه‌گیری است.

نمودار ۲: درصد ترتینوئین آزاد شده از فرمول‌های مورد بررسی

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به مزایای استفاده اریترومايسين و ترتینوئين 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 اریترومايسين و ترتینوئين هدف کار قرار گرفت. در این تحقیق، روش آنالیز مناسب برای اریترومايسين، کمپلکسومتری با ارتونیتروبنزالدهید (۹) و برای ترتینوئين پیک جذبی در آب - اتانول - ایزوپروپیل الکل اسیدی انتخاب شد (۳)، به نحوی که اریترومايسين و ترتینوئين 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 پایه مناسب شامل انتخاب عامل ژلیفیان، پلاستی‌سایزر، حلال و کمک حلال‌های مناسب و سپس انتخاب درصدهای مناسب هر یک 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 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 اریترومايسين و ترتینوئين، به عنوان فرآورده نهایی انتخاب گردید. روند آزادسازی اریترومايسين و ترتینوئين در این فرمول به این ترتیب بوده که در طی ۴ ساعت ۶۵/۷٪ اریترومايسين و ۸۸/۶٪ ترتینوئين موجود به سرعت آزاد شده و سپس آزادسازی تدریجی می‌شود. ثابت نفوذپذیری (cm.sec) در این فرمولاسیون برای اریترومايسين $10^{-3} * 2/6$ و برای ترتینوئين $10^{-3} * 4/06$ محاسبه می‌شود که نسبت به بقیه فرمولاسیون‌ها بیشتر است. همچنین ثابت میزان جریان‌یابی (J_{ss} (mg/cm²sec) در این فرمول برای اریترومايسين ۱/۸۰۹ و برای ترتینوئين ۰/۰۱۵۵ محاسبه شده است. نتایج نشان می‌دهد که روند آزادسازی در مورد این ژل از قانون هیگچی 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 این رو 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.

Summary

Formulation of Erythromycin and Tretinoin in a Topical Gel Base

Khazaeli P, PhD,¹ Ansari M., PhD,¹ Saryazdi S, MD,² and Amin B, Pharm. D.³

1. Assistant Professor of Pharmaceutics, Pharmacy School, 2. Associate Professor of Dermatology, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran 3. Pharmacist

Acne vulgaris is a chronic and prevalent usually self-limited disorder. Topical medication is the main route for acne therapy. In this disorder the most widely used topical preparations are antibiotics such as Erythromycin and keratolytic agents such as Tretinoin. Excellent results with minimal side effects may be achieved by a fixed combination of Tretinoin and Erythromycin. This combination therapy increases efficacy and a faster response in the treatment of acne may be achieved. The purpose of this work was to assess a suitable formulation of Erythromycin and Tretinoin in a topical gel base. UV spectrophotometer analysis was chosen for Erythromycin and Tretinoin assay. This method was adapted to assay Erythromycin and Tretinoin in their combination. The proposed method for Erythromycin was the formation of a complex with O-nitrobenzaldehyde, in glacial acetic acid and in the presence of hydrochloric acid, which manifested

maximum absorbance at 486nm. For the measurement of Tretinoin, the absorption peak at 355nm in acidic Ethanol-Water-Iso Propyl alcohol (IPA) mixture was suitable. In order to formulate the Tretinoin and Erythromycin in a gel base, gelling agents, plasticizers, solvents, cosolvents such as Carbopol, HPC, HPMC, Ethanol, Propylene Glycol (PG), Isopropyl Alcohol (IPA) and Water have been used. By using tertiary diagrams, the most proportionate percentage of gel constituents have been determined. The formulations have been controlled for rheological, organoleptic properties and physical and chemical stability under several conditions (4, 25, 40 °C). The release of drugs from the gels was studied using Franz diffusion cell and the best formulations were chosen. Drug release rates followed Higuchi's law. The results indicated that Erythromycin and Tretinoin could be formulated in a gel base with a suitable release profile and presented to pharmaceutical market.

Key words: Acne, Erythromycin, Tretinoin, Combination therapy, Assay
Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2004; 11(3): 178-187

منابع

1. سریزدی، سیمین: آکنه «غرور جوانی». انتشارات مرکز کرمان‌شناسی، کرمان، چاپ اول، ۱۳۷۷، صص ۱۳۶-۱۲۸، ۱۴۶-۱۴۷، ۱۵۲-۱۵۱، ۱۶۷-۱۶۶.
2. قلی‌پور، حمیدرضا: بررسی پارامترهای مؤثر در فرمولاسیون قرص اریتروماکسین. پایان‌نامه دکترای داروسازی، شماره ۳۲۲، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ۱۳۷۱-۱۳۷۰، صص ۲۰-۵.
3. کمالی اردکانی، علی: فرمولاسیون لیپوزومال تریتینوئین برای کاربرد موضعی. پایان‌نامه دکترای داروسازی، شماره ۲۵۹، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ۱۳۷۸-۱۳۷۷، صص 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: Erythromycin. 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 tretinoin 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 / isotretinoin gel. *Clin Ther* 2001; 23(2): 205-212.
 17. The United States 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: Dermatological 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.