

دراسة تأثير نوعية السواغات الداخلة بتركيب المراهم الماصة للماء على تحرر ديكلوفيناك الصوديوم (In vitro release system)

الدكتورة بسمة فاضل عبود*

(تاريخ الإيداع 19 / 10 / 2009. قُبل للنشر في 25 / 1 / 2010)

□ ملخص □

تمت مقارنة معدل التحرر (Release Rate) لمادة ديكلوفيناك الصوديوم باستخدام طريقة الديليزة من خلال استخدام غشاء سيللوزي يحوي المادة الفعالة ضمن وعاء بيشر من الماء المقطر محاط بحمام مائي. ذلك من خلال استخدام 4 أنماط من المراهم الدسمة المحبة للماء ومقارنتها بالمرهم الشاهد (مرهم كاره للماء) وهي:

A- الشاهد ويحوي الفازلين وزيت البارفين

B- بارفين صلب +شمع النحل + غول سيتيلي + فازلين

C- لانولين مائي + فازلين

D- غول سيتيلي + لانولين + فازلين

E- شمع استحلابي + زيت البارفين + فازلين

كان تركيز المادة الفعالة (Sodium Diclofenac) 1% في كافة المراهم المدروسة.

بينت النتائج أن تحرر المادة الفعالة (Sodium Diclofenac) كان أفضل ما يمكن بالعينة E (الشمع الاستحلابي) حيث بلغ تركيزها 0.084 mg/ml بعد ساعتين من بداية عملية التحرر (In Vitro) ، بالمقابل انخفض تركيزها إلى أدنى مستوى في العينة الشاهد حيث بلغ 0.028 mg/ml . في حين بلغ تركيز المادة الفعالة في العينات (B,C & D) القيم: (B= 0.043 ,C= 0.048 & D= 0.067mg/ml) وذلك بعد ساعتين من بداية عملية التحرر.

الكلمات المفتاحية: السواغات - المراهم - معدل التحرر- ديكلوفيناك الصوديوم.

*مدرسة - قسم الصيدلانيات وتكنولوجيا الصيدلة - كلية الصيدلة- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

The Effect of Excipients in Hydrophilic Ointments on The Release Rate of Sodium Diclofenac in Vitro Release System

Dr. Bassmeh Fadel Aboude *

(Received 19 / 10 / 2009. Accepted 25 / 1 / 2010)

□ ABSTRACT □

The release rate of sodium diclofenac has been studied in vitro dialysis system. The substance was suspended in a cellulosic bag into shaken and thermostatic water. 4 hydrophilic ointments were compared to control treatment (non-hydrophilic ointment). The Excipients in different ointments were:

- A- Control Treatment contains Vaseline + Vaseline oil
- B- Solid Paraffin + Bee Wax + Acetyl Alcohol + Vaseline
- C- Hydrous Lanoline + Vaseline
- D- Acetyl Alcohol + Vaseline + Lanoline
- E- Wax Anionic Emulsifying+ Liquid Paraffin + Vaseline

The drug concentration was 1% in all treatments. The release rates of the drug were: 0.028, 0.043, 0.048, 0.067, 0.084 mg/ml/2h. For the treatments A, B, C, D & E, successively. Drug releasing was higher in treatment E (0.084 mg/ml/2h.), whereas this releasing was lower in treatment A-Control (0.028 mg/ml/2h.).

Keywords: Hydrophilic Ointments, Release Rate, Sodium Diclofenac, in vitro

* Assistant Professor, Pharmaceutical Department, Faculty of Pharmacy, University of Tishreen, Lattakia, Syria.

مقدمة:

إن تقدير التوافر الحيوي (Bioavailability) للدواء في الكائنات الحية (in vivo) يستلزم امكانيات كبيرة ويأخذ كثيراً من الوقت. لذلك تم تطوير تقنيات عديدة لقياس الجهوية الحيوية مخبرياً (in vitro). ففي حالة اختبار تحرر مركبات الديكلوفيناك Diclofenac Derivatives من سواغات متعددة، قامت دراسات عديدة في تقدير الانحلالية والامتصاص مخبرياً، فقد بين Parsaee et al (2002) في مقارنته لتحرر مادة Diclofenac diethylammonium مخبرياً (in vitro) من تركيبات مختلفة على اساس زيتي (Lipid-Based Formulation) والتي تتألف من:

1- Diclofenac aquose gel الذي يحتوي (Sodium cholate: egg lecithin 0.55)

2- Diclofenac Lotion الذي يحتوي (Soya lecithin +Ethanol+Buffer solution)

3- Diclofenac Lipogel الذي يحتوي (egg lecithin)

حيث وجد أن معامل الانتشار المادة الدوائية (Coefficient of Diffusion)

1- $D=5.308 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{S}$ في حالة Diclofenac Lotion

2- $D=2.102 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{S}$ في حالة Diclofenac Lipogel

3- $D=0.966 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{S}$ في حالة Diclofenac aquose gel

أي أن الانتشار الدوائي كان أفضل مايمكن بحالة Diclofenac Lotion .

كما بين (Ralphe 2005) أن تحرر الديكلوفيناك يتعلق ب pH ال gel وتركيب وسط التحرر إضافة الى تركيز المادة الفعالة. وفي هذا المجال أشار (Parojcic et al 2005) أن تحرر المادة الفعالة المدروسة : Diclofenac diethylammonium من مستحلبات متعددة ماء/زيت/ماء (W/O/W)، كان أفضل ما يمكن عندما كان تركيز المادة الفعالة: 2.4% W/W وذلك في دراسته للتحرر واستمرارية التحرر لفترة أطول (Prolonged Drug Release).

في حين أشار (Al-hamami et al 2007) بدراسته تحرر ساليسيلات الصوديوم من أساس زيتي: (In vitro release rate of Sodium Salicylate) أن استخدام Aluminium Stearate قد أخرج تحرر الساليسيلات بينما أدى إضافة السكر الى تحفيز التحرر.

من جهة أخرى، بين (Spacca G et al 2005) أن تدعيم مادة - Diclofenac epolamine (2hydroxyethyl-pyrrolidine)(DHEP) بعامل استحلابي اللسيتين بمعدل 1.3% (lecithin-enriched gel 1.3% DHEP) أثر إيجاباً في تسكين الألم .

سنعمد في هذا البحث الى دراسة معدل التحرر (Release Rate) مادة Sodium diclofenac مخبرياً باستخدام التحال (In vitro dialysis system) وذلك من خلال استخدام 4 سواغات مختلفة من نمط (ماصة للماء) ومقارنتها بالشاهد (سواغ فازلين كاره للماء).

أهمية البحث وأهدافه:

إن مادة Sodium diclofenac هي مضاد التهاب غير ستيروئيدي يستعمل لمعالجة التهاب المفاصل وأمراض الروماتيزم. قد يؤدي استعماله عن طريق الفم إلى التهاب غشاء المعدة إضافة إلى تأثيراته السلبية على وظائف الكلى، لذلك تم تطوير عدة أشكال صيدلانية جلدية، لتطبيق تلك المادة مباشرة على الجلد (مراهم - كريمات...).

إن الهدف من هذه الدراسة هو تحضير واختبار مجموعة مستحضرات جلدية باستخدام مراهم ماصة للماء تحوي سواغات مختلفة، حيث يتم اختبار مدى تحرر مادة Sodium diclofenac من تلك السواغات المختلفة وتحديد السواغ الأفضل في تحرير تلك المادة مخبرياً (In vitro release rate)، وبذلك يكون المرهم الحاوي على هذا السواغ هو الأكثر فعالية من بين الصيغ المدروسة في التطبيقات الجلدية لتلك المادة.

طرائق البحث ومواده:**1- تحضير المراهم المختلفة المدروسة**

1-1 - تركيب المراهم المستخدمة في التجربة:

تم مقارنة 4 أنماط من المراهم (محببة للماء) مع مرهم (كاره للماء)

93 g	1 - فازلين أبيض	A- مرهم (كاره للماء) ويتركب من:
3 g	2- زيت البارافين	
3 g	3- ماء	
1 g	4- ديكلوفيناك الصوديوم	
86 g	1- فازلين أبيض	B- مرهم محب للماء ويتركب من:
3 g	2- بارافين صلب	
2 g	3- شمع النحل	
5 g	4- غول سيتيلي	
3 g	5- ماء	
1 g	6- ديكلوفيناك الصوديوم	
49g	1- فازلين أبيض	C- مرهم محب للماء ويتركب من:
50g	2- لانولين مائي	
	(اللانولين المائي = 75% لانولين + 25% ماء)	
1g	3- ديكلوفيناك الصوديوم	

82g	1- فازلين أبيض	D- مرهم محب للماء ويتركب من:
10g	2- لانولين	
5 g	3- غول سيتيلي	
3g	4- ماء	
1g	5- ديكلوفيناك الصوديوم	
46 g	1- فازلين أبيض	E - مرهم محب للماء ويتركب من :
20g	2- بارافين سائل	
30g	3- شمع استحلابي	
(الشمع الاستحلابي = غول سيتيلي 90 جزء + لوريل سلفات الصوديوم 10 جزء + ماء 4 جزء)		
3g	4- ماء	
1g	5- ديكلوفيناك الصوديوم	

2-1 طريقة تحضير المراهم المدروسة :

ترطب مادة ديكلوفيناك الصوديوم بواسطة 3 مل ماء ثم يضاف اليها باقي المكونات، المسخنة لدرجة 65، تدريجياً مع التحريك المستمر حتى تبريد المكونات بشكل كامل.

2- طريقة اختبار تحرر المادة الفعالة (ديكلوفيناك الصوديوم) من المراهم المختلفة بواسطة جهاز الديلز:

تم استخدام جهاز ، صمم في المختبر، ويتألف من:

حمام مائي يحوي بيشر سعته 1 لتر يحوي بدوره 700 مل ماء مقطر بدرجة 35 م، وقد جهز البيشر بمزج يدور بسرعة 250 دورة /دقيقة كماجهز بحامل ي حمل في نهايته كيس مصنوع من غشاء سيللوزي يحوي بداخله 30غ من العينة المراد دراسة تحررها ، كما يحوي على كرتين زجاجيتين . يتحرك الكيس السيللوزي بشكل مستمر نتيجة تحريك ماء البيشر بفعل دوران المزج.

يتم اعتماد الوقت اللازم لظهور الديكلوفيناك في المحلول خارج كيس الديلز كمؤشر لتقييم معدل التحرر . حيث تم أخذ عينات من الماء الموجود ضمن البيشر بمعدل 2 مل كل 15 دقيقة، مع مراعاة إضافة 2مل من الماء المقطر مباشرة بعد كل أخذة وذلك للمحافظة على كمية 700 مل من السائل ضمن البيشر .

وقد تم تقدير تركيز مادة (ديكلوفيناك الصوديوم) باستخدام جهاز تحليل الطيف الضوئي (Spectrophotometer) على طول موجة (276 nm)

3- التحليل الإحصائي:

تم التحليل الإحصائي للنتائج باستخدام برامج (SPSS) حيث تم تقدير الإنحراف المعياري (Std. Deviation) لمتوسطات الأخذات الثلاثة المأخوذة كل 15 دقيقة من جهاز الديلز لكافة المراهم المدروسة. كما تم تقدير الفروقات المعنوية ($P \leq 0.01$) بين التراكيز المختلفة لمادة (ديكلوفيناك الصوديوم) بعد ساعتين من بدء عملية التحرر في جهاز الديلز.

النتائج والمناقشة:

تشير النتائج (جدول-1- شكل -1)، أن مدى تحرر المادة الفعالة (Sodium Diclofenac Release) كان أكبر مايمكن في العينة E ($P \leq 0.01$) الحاوية على السواغ : شمع استحلابي + زيت البارافين + فازلين . حيث بلغ تركيزها في وسط التحرر: 0.084 غ/ل بعد ساعتين من الديلزة، مقابل 0.028 غ/ل للعينة A الحاوية على السواغ: الفازلين وزيت البارفين. في حين سجل معدل التحرر بالعينة D الحاوية على السواغ (غول سبتيلي + لانولين + فازلين) القيمة 0.067 غ/ل مقابل 0.048 و 0.043 غ/ل لكل من العينتين C و B على الترتيب، حيث كان القارق معنويا ($P \leq 0.01$) بين العينة D من جهة والعينتين B,C من جهة أخرى، في حين لم تكن الفروق معنوية بين العينة B و C ($P \geq 0.05$) . أما بالنسبة لسرعة التحرر، فكانت أكبر ما يمكن في العينات A-D حيث بلغ تركيز المادة الفعالة بعد ساعتين من الديلزة 4 أضعاف تركيزها عن 15 دقيقة من بداية الديلزة ($A=0.028/0.0066=4.24$ g/L)

في حين انخفضت تلك السرعة لتبلغ الضعف فقط في العينات B-C ($B=0.043/0.021=2$) و ($C=0.048/0.019=2.5$) جدول 1 شكل 1,2,3,4,5,6 .

تشير تلك النتائج إلى أن المراهم المحبة للماء والحاوية على عامل استحلابي (العينة E) تؤدي إلى انتشار أفضل للمادة الفعالة وتتوافق تلك النتائج مع نتائج Parsaee et al (2002) الذي وجد أن معامل انتشار المادة الدوائية كان أفضل ما يمكن بحالة اللوسيون (Diclofenac Lotion) الذي يحتوي على (Soya lecithin + Ethanol + Buffer solution) . بالمقابل لم تتوافق نتائجنا مع نتائج Parojcic, J et al (2005) الذي وجد أن أفضل تركيز للمادة الفعالة كان 2.4% w/w وذلك للانتشار في مستحلبات W/O/W مقابل تركيز 1% في تجاربنا.

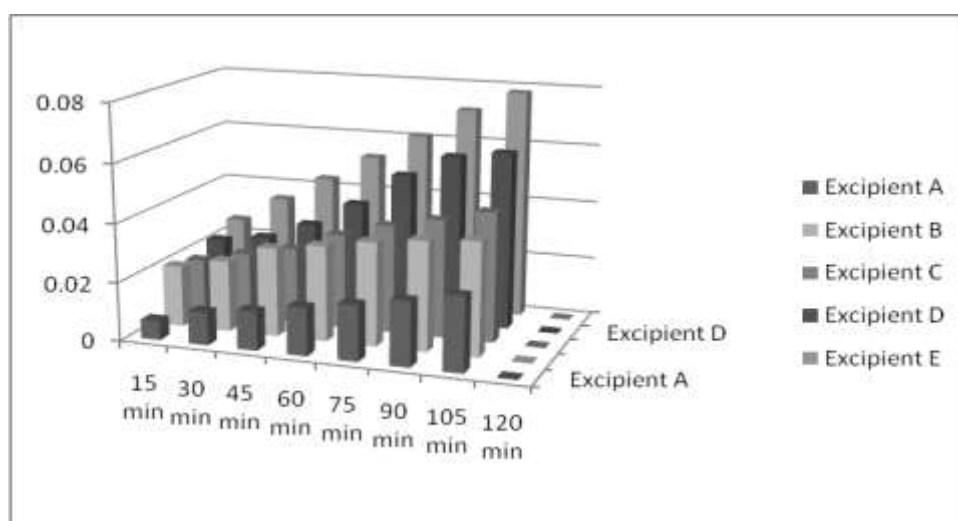
من ناحية أخرى، تشير الجداول (2,3,4,5,6) التي تبين قيم الإنحرافات المعيارية (Std. Deviation) لمتوسطات تراكيز مادة Sodium diclofenac للمراهم المختلفة (A,B,C,D,E). تبين تلك الجداول بشكل عام انخفاض قيم الانحرافات المعيارية (Std. Deviation) في كافة العينات المدروسة.

الجدول (1) تحرر المادة الفعالة Sodium Diclofenac (g/L) من 15 حتى 120 دقيقة
بحالة السواغات المختلفة للمراهم (A,B,C,D,E)

Release Time	Different Excipients				
	Excipient A	Excipient B	Excipient C	Excipient D	Excipient E
15 min	0.006633	0.021	0.019	0.022333	0.026
30 min	0.011333	0.024333	0.022667	0.024667	0.035
45 min	0.013333	0.030333	0.026	0.030667	0.043667
60 min	0.016333	0.032667	0.032333	0.039333	0.052667
75 min	0.019	0.035333	0.037	0.050667	0.061333
90 min	0.022	0.037333	0.040333	0.058333	0.071333
105 min	0.025333	0.038667	0.044333	0.060667	0.078333
120 min	0.028 ^a	0.042667 ^b	0.047667 ^b	0.067 ^c	0.083667 ^d

تشير الأحرف المختلفة إلى وجود فرق معنوي ($P \leq 0.01$) - وذلك تطبيقاً لبرنامج :

SPSS- Analysis of Variances- Compare Means



الشكل (1) يبين تحرر المادة الفعالة Sodium Diclofenac (g/L) من 15 حتى 120 دقيقة
بحالة السواغات المختلفة للمراهم (A,B,C,D,E)

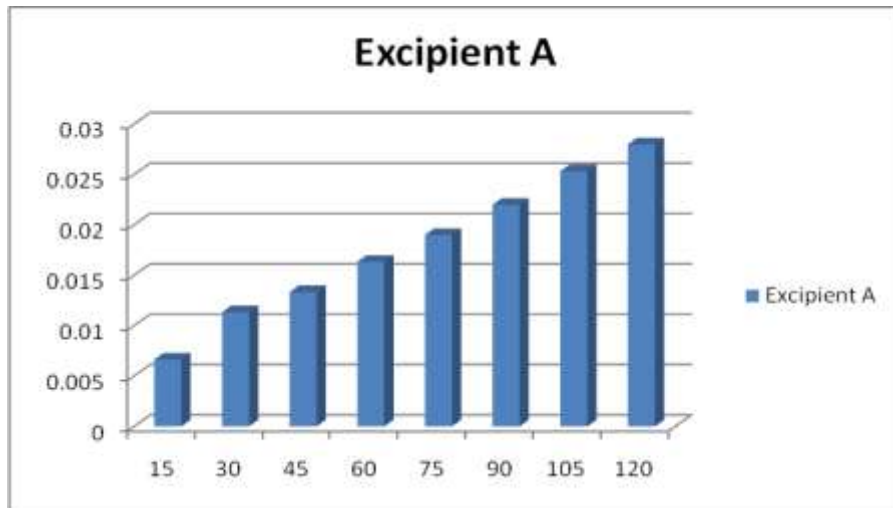
- A- الشاهد ويحوي الفازلين وزيت البارفين
- B- بارفين صلب +شمع النحل + غول سبنبلي + فازلين
- C- لانولين مائي + فازلين
- D- غول سيتيلي + لانولين + فازلين
- E- شمع استحلابي + زيت البارفين + فازلين

الجدول (2): تحرر المادة الفعالة Sodium Diclofenac (غ/ل) من 15 حتى 120 دقيقة بحالة السواغ A

Sample A

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
VAR00001	3	.000900	.010000	.00663333	.004990324
VAR00002	3	.010000	.012000	.01133333	.001154701
VAR00003	3	.012000	.014000	.01333333	.001154701
VAR00004	3	.014000	.019000	.01633333	.002516611
VAR00005	3	.017000	.021000	.01900000	.002000000
VAR00006	3	.021000	.023000	.02200000	.001000000
VAR00007	3	.024000	.026000	.02533333	.001154701
VAR00008	3	.026000	.029000	.02800000	.001732051
Valid N (listwise)	3				



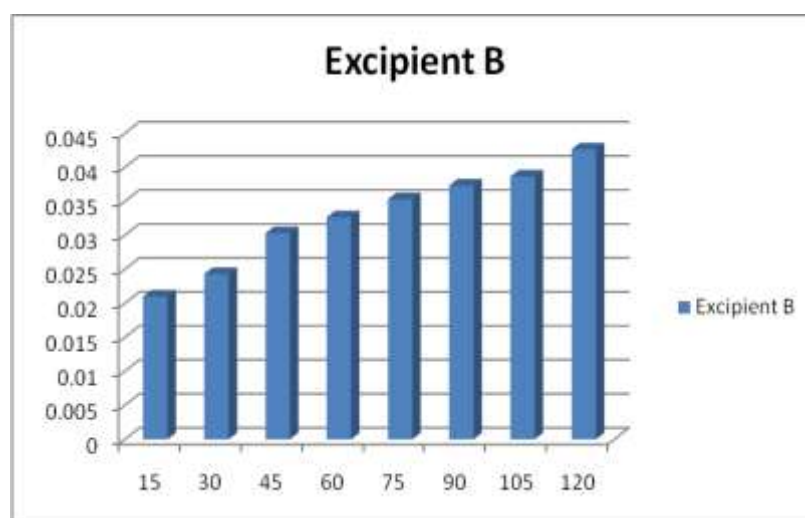
شكل (2) تحرر المادة الفعالة Sodium Diclofenac (g/L) من 15 حتى 120 دقيقة

الجدول (3): تحرر المادة الفعالة Sodium Diclofenac (غ/ل) من 15 حتى 120 دقيقة بحالة السواغ B

Sample B

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
VAR00001	3	.020000	.022000	.02100000	.001000000
VAR00002	3	.024000	.025000	.02433333	.000577350
VAR00003	3	.030000	.031000	.03033333	.000577350
VAR00004	3	.032000	.033000	.03266667	.000577350
VAR00005	3	.035000	.036000	.03533333	.000577350
VAR00006	3	.037000	.038000	.03733333	.000577350
VAR00007	3	.038000	.040000	.03866667	.001154701
VAR00008	3	.042000	.044000	.04266667	.001154701
Valid N (listwise)	3				



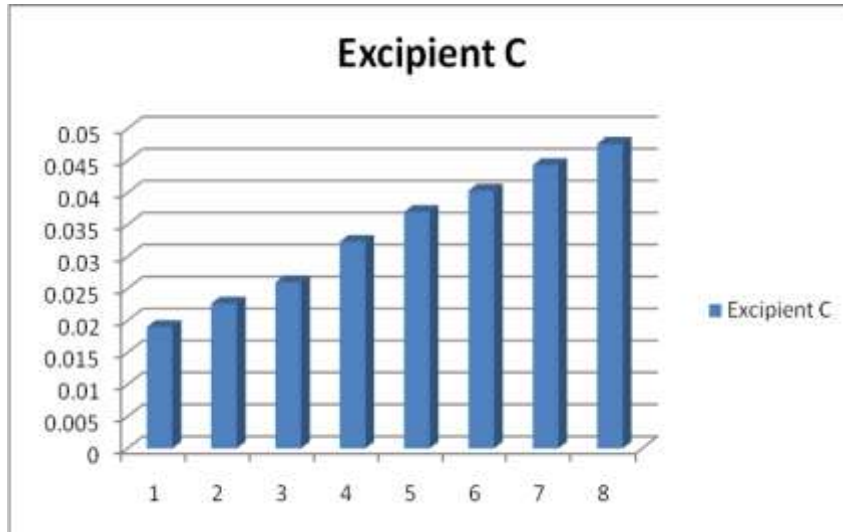
الشكل (3) :تحرر المادة الفعالة Sodium Diclofenac (g/L) من 15 حتى 120 دقيقة بحالة السواغ B

الجدول (4): تحرر المادة الفعالة Sodium Diclofenac (غ/ل) من 15 حتى 120 دقيقة بحالة السواغ C

Sample C

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
VAR00001	3	.017000	.021000	.01900000	.002000000
VAR00002	3	.021000	.024000	.02266667	.001527525
VAR00003	3	.024000	.028000	.02600000	.002000000
VAR00004	3	.031000	.033000	.03233333	.001154701
VAR00005	3	.034000	.039000	.03700000	.002645751
VAR00006	3	.039000	.042000	.04033333	.001527525
VAR00007	3	.044000	.045000	.04433333	.000577350
VAR00008	3	.047000	.049000	.04766667	.001154701
Valid N (listwise)	3				



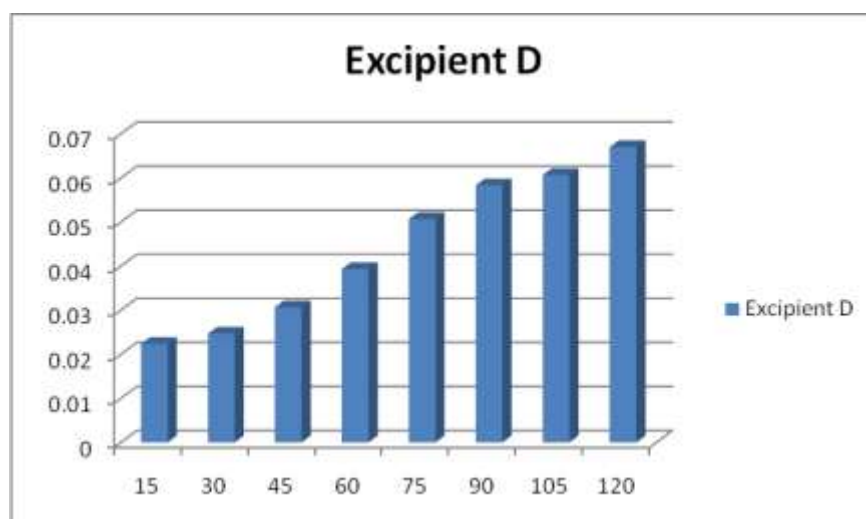
الشكل (4): تحرر المادة الفعالة Sodium Diclofenac من 15 حتى 120 دقيقة بحالة السواغ C

الجدول (5): تحرر المادة الفعالة Sodium Diclofenac (غ/ل) من 15 حتى 120 دقيقة بحالة السواغ D

Sample D

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
VAR00001	3	.021000	.023000	.02233333	.001154701
VAR00002	3	.024000	.026000	.02466667	.001154701
VAR00003	3	.030000	.031000	.03066667	.000577350
VAR00004	3	.038000	.040000	.03933333	.001154701
VAR00005	3	.049000	.052000	.05066667	.001527525
VAR00006	3	.058000	.059000	.05833333	.000577350
VAR00007	3	.060000	.061000	.06066667	.000577350
VAR00008	3	.065000	.069000	.06700000	.002000000
Valid N (listwise)	3				



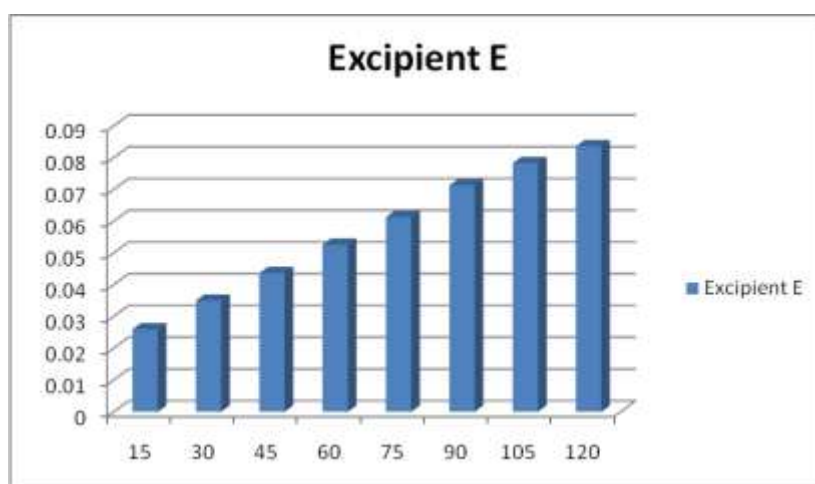
الشكل (5): تحرر المادة الفعالة Sodium Diclofenac (g/L) من 15 حتى 120 دقيقة بحالة السواغ D

الجدول (6) : تحرر المادة الفعالة Sodium Diclofenac من 15 حتى 120 دقيقة بحالة السواغ E

Sample E

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
VAR00001	3	.024000	.028000	.02600000	.002000000
VAR00002	3	.033000	.037000	.03500000	.002000000
VAR00003	3	.042000	.045000	.04366667	.001527525
VAR00004	3	.051000	.055000	.05266667	.002081666
VAR00005	3	.059000	.064000	.06133333	.002516611
VAR00006	3	.070000	.073000	.07133333	.001527525
VAR00007	3	.077000	.080000	.07833333	.001527525
VAR00008	3	.082000	.085000	.08366667	.001527525
Valid N (listwise)	3				



الشكل (6) : تحرر المادة الفعالة Sodium Diclofenac (g/L) من 15 حتى 120 دقيقة

الاستنتاجات والتوصيات:

أشارت النتائج إلى أن أفضل تحرر للمادة الفعالة Sodium Diclofenac –(In Vitro) – كان بحالة المرهم E وهو مرهم محب للماء ويتركب من: 1- فازلين أبيض 2- بارافين سائل 3- شمع استحلابي (الشمع الاستحلابي = غول سيتيلي 90 جزء+لوريل سلفات الصوديوم 10 جزء+ ماء 4 جزء) إضافة إلى الماء والمادة الفعالة Sodium Diclofenac. وقد يعود ذلك إلى احتواء هذا المرهم على أساس ماص للماء من جهة وعلى مادة لوريل سلفات الصوديوم (عامل استحلابي محب للماء) من جهة أخرى. وبذلك قد يكون هذا المرهم

هو الأكثر فعالية في التطبيقات الجلدية من حيث تحرر المادة الفعالة Sodium Diclofenac في معالجة الأمراض الروماتيزمية والتهاب المفاصل.

المراجع:

1. AL HAMAMI, M.O.; NAJAH, H.; AL-JANJBI. *Effect of Pharmaceutical Excipients on the In Vitro Release Rate of Sodium Salicylate from Oily Vehicles.*J.Med.J,41,2, 2007,90-99.
2. JELENA PAROJCIC^A; MARIJA PRIMORAC^A; GORDANA VULETA^A .*An investigation into the characteristics and drug release properties of multiple W/O/W emulsion systems containing low concentration of lipophilic polymeric emulsifier.*International Journal of Pharmaceutics Volume 309, Issues 1-2,. 17 February 2006, 171-177.
3. SIAMAK PARSAEE^A; MOHAMMAD, N.; SARBOLOUKI^A and Mohamad Parnianpour^b. *In-vitro release of diclofenac diethylammonium from lipid-based formulations.* International Journal of Pharmaceutics.Volume 241, Issue 1,. , 8 July 2002, 185-190.
4. RALPH NII OKAI TETTEY-AMLALO. *IN VITRO RELEASE OF KETOPROFEN FROM PROPRIETARY AND EXTEMPORANEOUSLY MANUFACTURED GELS A Thesis Submitted to Rhodes University in Fulfilment of the Requirements for the Degree of MASTER OF SCIENCE (PHARMACY) December 2005.*15-125.
5. SPACCA, G.; CACCHIO, A.; MONTEFORTE, P.; ROVETTA, G. *Analgesic efficacy of a lecithin-vehiculated diclofenac epolamine gel in shoulder periarthritis and lateral epicondylitis: a placebo-controlled, multicenter, randomized, double-blind clinical trial.* Drugs Exp Clin Res.; 31 ,4, 2005,147-54.

