دراسة تأثير نوعية الكريمات (O/W-م/ز أو م/ز- W/O) على تحرر ديكلوفيناك الصوديوم (In vitro release system)

الدكتورة بسمة فاضل عبود*

(تاريخ الإبداع 15 / 4 / 2010. قُبِلَ للنشر في 8 / 11 / 2010)

□ ملخص □

قورن 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 باستخدام 4 أنماط من الكريمات (A+B م/ز - C+D ز/م) وهي :

A - أبيض البال + شمع أبيض + بارا فين سائل + ماء + بورات الصوديوم.

B - أبيض البال + فازلين + شمع أبيض + سبان + زيت الفازلين + ماء.

C - حمض الشمع + غول سيتيلي + تري ايتانول أمين + بور أكس + ماء.

D - غول سيتيلي + فازلين أبيض + توين 80 + ماء.

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

بينت النتائج أن تحرر المادة الفعالة (Sodium Diclofenac) كان أفضل ما يمكن بالعينتين D+C (ز/م) حيث

بلغ 0.25 mg/ml + 0.20 mg/ml بعد 80 دقيقة من بداية عملية التحرر (In Vitro) ، بالمقابل انخفض تركيزها

إلى أدنى مستوى في العينتين A+B (م/ز) حيث بلغ 0.097 و0.104 mg/ml على الترتيب بعد 80 دقيقة من

بداية عملية التحرر (In Vitro) ،

الكلمات المفتاحية: الكريمات (O/W-م/ز أو م/ز- W/O) ، معدل التحرر، ديكلوفيناك الصوديوم.

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

Effect of Creams Type (O/W & W/O) on Release Rate of Sodium Diclofenac in vitro release system

Dr. Basmeh Fadel Abboud*

(Received 15 / 4 / 2010. Accepted 8 / 11 / 2010)

□ ABSTRACT □

The release rate of sodium diclofenac has been studied in vitro dialysis system. The substance was suspended in cellulosic bag, intoshaked & thermostatic water. 4 types of creams (A+B: W/O & C+D: O/W) were compared. The composition of different creams were:

- Sperma cite + White wax + Liquid Paraffin + Water + Borax,
- Sperma cite + White wax + Liquid Paraffin + Water + Span,
- Stearic Acid + Cetyl alcohol + Triethanolamin + Water + Borax, and
- Cetyl alcohol + White vaselin + Water + Twwen 80.

The drug concentration is 1% in all treatments.

The release rates of the drug was higher in the case of O/W cream type.

These release rates of the drug were: 0.104, 0.097, 0.25, 0.20 mg/ml/80 min, for the treatments A,B,C & D successively.

Drug releasing was higher in treatment C, O/W type, (0.25mg/ml/80 min), whereas this releasing was lower in the treatment B, W/O type,(0.097 mg/ml/ 80 min).

Keywords: Cream, O/W, W/O, Release Rate, Sodium Diclofenac, in Vitro.

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

مقدمة:

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

- 1- Diclofenacaquose gel الذي يحتوي (Sodium cholate: egg lecithin 0.55%)
- 2- Diclofenac Lotion الذي يحتوي (Soya lecithin +Ethanol+Buffer solution)
- 3- LipogelDiclofenac الذي يحتوي (egg lecithin)

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

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

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

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

أي إن الانتشار الدوائي كان أفضل ما يمكن بحالة Diclofenac Lotion . كما أكد ذلك كل من Gültén Kantarciet al (2007), KM Manjunatha et al (2007)

كما بين (2005) Ralphe (أن تحرر الديكلوفيناك يتعلق ب pH ال gel وتركيب وسط التحرر فضلاً عن تركيز المادة الفعالة. وفي هذا المجال أشار (2005) Parojcic et al أن تحرر المادة الفعالة المدروسة: Diclofenacdiethylammonium 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 (2007) Al-hamami et al بدراسته تحرر سالييلات الصوديوم من أساس زيتي: (In vitro release rate of Sodium Salicylate) أن استخدام Aluminium Stearate قد أخرج تحرر السالييلات بينما أدت إضافة السكروز الى تحفيز التحرر.

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

سنعمد في هذا البحث إلى دراسة معدل التحرر (Release Rate) مادة Sodium diclofenac مخبرياً باستخدام التحال (In vitro dialysis system) وذلك من خلال استخدام 4 أنماط من الكريمات (A+B) م/ز - (C+D) م/ز .

أهمية البحث وأهدافه:

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

إن الهدف من هذه الدراسة هو تحضير واختبار مجموعة مستحضرات جلدية باستخدام كريمات من نمط (م/ز) أو من نمط (ز/م)، حيث يتم اختبار مدى تحرر مادة Sodium diclofenac من تلك الكريمات المختلفة وتحديد الكريم الأفضل في تحرير تلك المادة مخبرياً (In vitro release rate)، وبذلك يكون هذا الكريم هو الأكثر فعالية من بين الصيغ المدروسة في التطبيقات الجلدية لتلك المادة.

طرائق البحث ومواده:

1- تحضير الكريمات المختلفة المدروسة

التركيب : تم تحضير 4 أنماط من الكريمات (A+B م/ز - C+D ز/م) وهي :

A - أبيض الببال 12.5 غ + شمع أبيض 12,5 غ + بارا فين سائل 56 غ + ماء 18.5 غ + بورات الصوديوم 0.5 غ

B - أبيض الببال 15 غ + فازلين 17 غ + شمع ابيض 8 غ + سبان 5 غ + زيت الفازلين 35 غ + ماء 20 غ

C - حمض الشمع 15 غ + غول سيتيلي 0,5 غ + تري ايتانول أمين 1.2 غ + بور اكس 0.36 غ + ماء

(م ك حتى 100 مل)

D - غول سيتيلي 17 غ + فازلين أبيض 25 غ + توين 80 (7 غ) + ماء (م ك حتى 100 مل)

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

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

استخدم جهاز، صمم في المخبر، ويتألف من :

حمام مائي يحوي بيشر سعته 1 ليتر يحوي بدوره 700 مل ماء مقطر بدرجة 35 م ، وقد جهز البيشر بمازج

يدور بسرعة 250 دورة /دقيقة كماجهز بحامل يحمل في نهايته كيس مصنوع من غشاء سيللوزي يحوي بداخله 30 غ

من العينة المراد دراسة تحررها، كما يحوي على كرتين زجاجيتين . يتحرك الكيس السيللوزي بشكل مستمر نتيجة تحرك

ماء البيشر بفعل دوران المازج.

يتم اعتماد الوقت اللازم لظهور الديكلوفيناك في المحلول خارج كيس الديليزة كمؤشر لتقييم معدل التحرر. حيث

تم أخذ عينات من الماء الموجود ضمن البيشر بمعدل 2مل كل 15 دقيقة ، مع مراعاة إضافة 2مل من الماء المقطر

مباشرة بعد كل أخيدة 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

أجري التحليل الإحصائي للنتائج باستخدام برامج (SPSS) حيث تم تقدير الانحراف المعياري

(Std. Deviation) لمتوسطات الأخيدات الثلاثة المأخوذة كل 10 دقيقة من جهاز الديليزة لكافة الكريمات المدروسة.

كما تم تقدير الفروقات المعنوية ($P \leq 0.01$) بين التراكيز المختلفة لمادة (ديكلوفيناك الصوديوم) بعد 80 دقيقة من بدء عملية التحرر في جهاز الديليزة.

النتائج والمناقشة:

تشير النتائج (جدول-1)، أن مدى تحرر المادة الفعالة (Sodium Diclofenac Release) كان أكبر ما يمكن في العينتين C و D: (Cream C+D) وهما كريم (ز/م) ويفارق معنوي ($P \leq 0.01$) مقارنة بكل من العينتين (A+B) وهما كريم (م/ز) حيث بلغ تركيزها في وسط التحرر: 0.247 غ/ل و 0.197 غ/ل في حالة (Cream C+D) مقابل 0.104 غ/ل و 0.097 غ/ل للعينتين (C+D) على الترتيب بعد 80 دقيقة من الديليزة . في حين لم يكن الفارق معنويًا ($P \geq 0.01$) بين العينتين (A,B) وكذلك لم يكن الفارق معنويًا ($P \geq 0.01$) بين العينتين (C,D). أما نسبة سرعة التحرر فكانت أكبر ما يمكن في العينة D- حيث تضاعف تركيز المادة الفعالة بين 10 دقيقة و 20 دقيقة من الديليزة (0.089/ 0.043 = 2.07) وكذلك بلغ تركيز المادة الفعالة في العينة D- 4 أضعاف في الدقيقة 80 من الديليزة (4.58 = 0.043/0.197) في حين انخفضت تلك السرعة لتبلغ 3 أضعاف تقريبًا في العينات B-CA (B=0.097/0.03=3.23) و (C=0.246/0.066= 3.69) و (A= 0.104/0.033=3.15) جدول 1 .

تشير تلك النتائج إلى أن الكريمات من نمط (زيت/ماء- ز/م) والحماية على عامل استحلابي Tween 80 (العينة D) 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 (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) التي تبين قيم الانحرافات المعيارية (Std. Deviation) لمتوسطات تراكيز مادة Sodium diclofenac للكريمات المختلفة (A,B,C,D) . انخفاض قيم تلك الانحرافات المعيارية (Std. Deviation) في كافة العينات المدروسة.

جدول (1) تحرر المادة الفعالة Sodium Diclofenac (g/L) من 10 حتى 80 دقيقة

مخبرياً (In vitro release system) بحالة الكريمات المختلفة (A,B,C,D)

Release Time	Different Creams			
	Cream A	Cream B	Cream C	Cream D
10 min	0.033	0.03	0.066667	0.043333
20 min	0.042	0.039	0.096667	0.089333
30 min	0.053667	0.049333	0.123333	0.12
40 min	0.060667	0.056667	0.143333	0.13
50 min	0.071	0.066333	0.166667	0.14
60min	0.081333	0.076667	0.196667	0.156667
70 min	0.094	0.088667	0.226667	0.176667
80 min	0.104667 ^a	0.097667 ^a	0.246667 ^b	0.196667 ^c

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

SPSS- Analysis of Variances- Compare Means

جدول (2) مدى تحرر المادة الفعالة Sodium Diclofenac خلال 80 دقيقة مخبريا

A مقدر (In vitro release system) باستخدام المستحلب

SD	M	S3	S2	S1	
0.004	0.033	0.035	0.033	0.031	10 m
0.006	0.042	0.044	0.042	0.04	20m
0.003931	0.053667	0.056	0.054	0.051	30m
0.006208	0.060667	0.063	0.061	0.058	40m
0.005238	0.071	0.073	0.071	0.069	50m
0.003055	0.081333	0.084	0.082	0.078	60m
0.002	0.094	0.096	0.094	0.092	70m
0.001528	0.104667	0.106	0.105	0.103	80m

S1-S2-S3 مكررات العينات المأخوذة خلال فترات مختلفة (10-80 دقيقة)

m متوسطات العينات - SD(Standard Deviation) الانحراف المعياري

جدول (3) مدى تحرر المادة الفعالة Sodium Diclofenac خلال 80 دقيقة مخبريا

B مقدر (In vitro release system) باستخدام المستحلب

SD	M	S3	S2	S1	دقيقة
0	0.03	0.03	0.03	0.03	10
0.001732	0.039	0.041	0.038	0.038	20
0.001528	0.049333	0.051	0.048	0.049	30
0.001155	0.056667	0.058	0.056	0.056	40
0.001528	0.066333	0.068	0.066	0.065	50
0.001528	0.076667	0.078	0.077	0.075	60
0.002082	0.088667	0.091	0.088	0.087	70
0.001528	0.097667	0.099	0.098	0.096	80

S3,S2,S1 مكررات العينات المأخوذة خلال فترات مختلفة (10-80 دقيقة)

m متوسطات العينات - SD(Standard Deviation) الانحراف المعياري

جدول (4) مدى تحرر المادة الفعالة Sodium Diclofenac خلال 80 دقيقة مخبريا

C مقدر (In vitro release system) باستخدام المستحلب

SD	M	S3	S2	S1	دقيقة
0.003055	0.066667	0.064	0.066	0.07	10
0.005774	0.096667	0.09	0.1	0.1	20
0.005774	0.123333	0.12	0.12	0.13	30
0.005774	0.143333	0.14	0.14	0.15	40
0.005774	0.166667	0.17	0.16	0.17	50
0.005774	0.196667	0.2	0.19	0.2	60
0.005774	0.226667	0.23	0.22	0.23	70
0.005774	0.246667	0.25	0.24	0.25	80

S3,S2,S1 مكررات العينات المأخوذة خلال فترات مختلفة (10-80 دقيقة)

m متوسطات العينات - SD(Standard Deviation) الانحراف المعياري

جدول (5) مدى تحرر المادة الفعالة Sodium Diclofenac خلال 80 دقيقة مخبريا

D مقدر (In vitro release system) (g/l) باستخدام المستحلب

SD	M	S3	S2	S1	دقيقة
0.001155	0.043333	0.044	0.044	0.042	10
0.000577	0.089333	0.09	0.089	0.089	20
0	0.12	0.12	0.12	0.12	30
0	0.13	0.13	0.13	0.13	40
0	0.14	0.14	0.14	0.14	50
0.005774	0.156667	0.16	0.16	0.15	60
0.005774	0.176667	0.18	0.18	0.17	70
0.011547	0.196667	0.19	0.21	0.19	80

S3,S2,S1 مكررات العينات المأخوذة خلال فترات مختلفة (10-80 دقيقة)

متوسطات العينات - SD(Standard Deviation) الانحراف المعياري

الإستنتاجات والتوصيات:

أشارت النتائج إلى أن أفضل تحرر للمادة الفعالة Sodium Diclofenac-(In Vitro) - كان بحالة الكريم (D) وهو كريم من نمط (زيت/ماء- ز/م) ويتركب من: غول سيتيلي 17 غ + فازلين أبيض 25 غ + توين 80 (7 غ) + ماء (م ك حتى 100 مل) والمادة الفعالة Sodium Diclofenac بتركيز 1%. وقد يعود ذلك إلى عاملين اثنين: الأول - أن الكريمات من نمط ز/م (O/W) يتم بها تحرر المادة الفعالة بشكل أفضل من النمط م/ز (W/O). والعامل الثاني: هو احتواء هذا الكريم على العامل الاستحلابي غير المتشرد (Tween - 80) إذ إن تحرر المادة الفعالة يتم بشكل أفضل باستخدام العوامل الاستحلابية غير المتشردة. وبذلك قد يكون هذا الكريم (D) 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. Gülten Kantarcı, ¹Işık Özgüney, ²H. Yeşim Karasulu, ²Sevgi Arzık, ³and Tamer Güneri ² *Comparison of Different Water/Oil Microemulsions Containing Diclofenac Sodium: Preparation, Characterization, Release Rate, and Skin Irritation Studies*. AAPS PharmSciTech. 2007; 8(4): Article 91. DOI: [10.1208/pt0804091](https://doi.org/10.1208/pt0804091)
3. 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.
4. KM MANJUNATHA¹, MV RAMANA², D Satyanarayana² *Design and evaluation of diclofenac sodium controlled drug delivery systems*. Indian Journal of pharmaceutical sciences, 69(3), 2007, 384-389.

5. SIAMAK PARSAEE, A.; MOHAMMAD, N.; SARBOLOUKI, A.; 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.
6. RALPH NII OKAI TETTEY-AMLALO. *IN VITRO RELEASE OF KETOPROFEN FROM PROPRIETARY AND EXTEMPORANEOUSLY MANUFACTURED GELSA*
Thesis Submitted to Rhodes University in Fulfilment of the Requirements for the Degree of MASTER OF SCIENCE (PHARMACY) December 2005,15-125.
7. SPACCAG; CACCHIOA; MONTEFORTEP; ROVETTAG. *Analgesic efficacy of a lecithin-vehiculateddiclofenacepolamine gel in shoulder periarthritis and lateral epicondylitis: a placebo-controlled, multicenter, randomized, double-blind clinical trial*. Drugs ExpClin Res.;31 (4): 2005,147-54.