

## تهیه و بررسی فیلم مخاط چسب آهسته رهش تریامسینولون استوناید برای درمان آفت و بیماری‌های التهابی دهان

دکتر رحیم بحری نجفی<sup>۱</sup>، دکتر قدمعلی خدارحمی<sup>۲</sup>، الناز یزدانیان<sup>۳</sup>، دکتر محمد پیکان پور<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

#### چکیده

**مقدمه:** سیستم‌های دارورسانی مخاط چسب می‌توانند اثر عبور اول کبدی را کاهش دهند و غلظت بالاتری از دارو را در خون ایجاد کنند. این فیلم‌ها می‌توانند به مخاط دهان بچسبند و سبب محافظت از زخم‌ها و کاهش درد و التهاب در دهان شوند. هدف مطالعه‌ی حاضر، ساخت فیلم دو لایه‌ی تریامسینولون برای درمان آفت بود.

**روش‌ها:** فیلم مخاط چسب تریامسینولون با استفاده از روش Solvent casting تهیه شد. در تهیه‌ی لایه‌ی اول پلیمرهای مختلفی مانند کیتوزان، HPMC K4M (Hydroxypropyl methylcellulose)، HPMC K15M و یودرژیت RL100 و همچنین گلیسرین و پروپیلن گلیکول به عنوان پلاستی‌سایزر و در تهیه‌ی لایه دوم از اتیل سلولز استفاده شد. فیلم‌ها از نظر ویژگی‌های فارماسیوتیکال و سایر پارامترها مانند یکنواختی، ضخامت، تورم‌پذیری، زمان از هم پاشیدن، قدرت چسبندگی و زمان آزادسازی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** فرمولاسیون‌های حاوی کیتوزان دارای انعطاف‌پذیری بالا و بیشترین چسبندگی به مخاط بودند، اما میزان Shrink آن‌ها زیاد بود. بیشترین میزان MDT (Mean dissolution time) به فرمول‌های دارای HPMC K15M و یودرژیت مربوط می‌شد. الگوی رهش دارو در فرمول‌های دارای HPMC از مدل درجه‌ی صفر نوع دوم و در فرمول‌های حاوی کیتوزان از مدل درجه‌ی صفر غیر فیکتی تبعیت می‌کرد. سرعت آزادسازی در فرمولاسیون‌های دارای پروپیلن گلیکول و گلیسرین مشابه بود. چسبندگی یودرژیت به مخاط از کیتوزان و HPMC کمتر بود. آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های دارای یودرژیت از مدل Supper case II پیروی می‌کرد.

**نتیجه‌گیری:** یودرژیت به دلیل داشتن بیشترین MDT و چسبندگی و آزادسازی مناسب و اتیل سلولز به دلیل کاهش سرعت آزادسازی در غلظت‌های کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم بهترین نتیجه را داشتند.

**واژگان کلیدی:** مخاط چسب، فیلم دارویی، تریامسینولون استوناید، آفت، یودرژیت

**ارجاع:** بحری نجفی رحیم، خدارحمی قدمعلی، یزدانیان الناز، پیکان پور محمد. تهیه و بررسی فیلم مخاط چسب آهسته رهش تریامسینولون

استوناید برای درمان آفت و بیماری‌های التهابی دهان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۱؛ ۳۰ (۲۲۰): ۲۴۳۱-۲۴۱۹

\* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای داروسازی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه شیمی دارویی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشجوی داروسازی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- داروساز، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: bahrir@pharm.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر رحیم بحری نجفی

## مقدمه

در سال‌های اخیر استفاده از سیستم‌های دارورسانی مخاط‌چسب پلیمری افزایش یافته است (۱-۲). اشکال دارویی مخاط‌چسب می‌توانند در محل‌های مختلف مانند چشم، بینی، مقعد، واژن و دهان به منظور ایجاد اثرات سیستمیک و موضعی مورد استفاده قرار گیرند (۳-۴). از میان اشکال دارویی مختلف مخاط‌چسب، شکل دهانی مزایایی از قبیل شروع اثر سریع‌تر، کاهش اثر عبور اول کبدی و سطح خونی بالاتر و پذیرش بهتر بیماران را دارد. این فرآورده‌ها در اشکال مختلف قرص، ژل، پماد، پیچ و فیلم موجود هستند (۵، ۶). فیلم‌های دهانی مخاط‌چسب، نازک و قابل انعطاف هستند و به دلیل استفاده‌ی آسان‌تر، نسبت به قرص‌های مخاط‌چسب ارجحیت دارند. همچنین نسبت به ژل‌ها که به سرعت توسط بزاق شسته می‌شوند و از موضع اثر حذف می‌شوند، مدت زمان ماندگاری بیشتری بر روی بافت دارند. این فیلم‌ها می‌توانند به مخاط دهان بچسبند و سبب محافظت از زخم‌ها، کاهش درد و درمان ضایعات التهابی دهان شوند (۷-۹، ۱۰-۱۲).

آفت یکی از بیماری‌های شایع دهان است. آفت‌ها به صورت زخم‌های کوچک سفید رنگ، غیر کراتینه، اغلب فرورفته و بسیار دردناک هستند. بیماری به سه شکل مینور، ماژور و هرپتی فرم تقسیم‌بندی می‌شود. فرم مینور با شیوع بیش از ۸۰ درصد موارد، شایع‌ترین نوع ضایعات در بیماران مبتلا به آفت است (۸-۹). مکانیزم ایجاد آفت مشخص نیست، اما به نظر می‌رسد واکنش‌های ایمنی بدن در ایجاد آن دخیل هستند. به علاوه آنمی، کمبود ویتامین‌ها، استرس، سابقه‌ی فامیلی و تروما یا آسیب به مخاط دهان از

جمله عوامل مستعدکننده‌ای هستند که در ایجاد بیماری نقش دارند. این ضایعات همچنین می‌توانند بخشی از یک بیماری گسترده مانند سندرم بهجت، بیماری کرون، کولیت اولسراتیو و ایدز باشند (۱۱-۱۰، ۸). درمان آفت به طور معمول علامتی است و شامل کاهش درد و اندازه‌ی ضایعات و بهبود سریع‌تر آن می‌باشد (۱۲). بدین منظور درمان‌های دارویی مختلف مانند استفاده از دهان‌شویه‌ها، کورتیکواستروئیدهای سیستمیک و موضعی مانند بتامتازون، تریامسینولون و پردنیزولون، آنتی‌بیوتیک‌ها مانند تتراسایکلین، نیستاتین و در شرایط حاد، ایمونوساپرسنت‌ها (کلشی‌سین، آزاتیوپورین) به کار برده می‌شوند (۱۳). استفاده‌ی موضعی از داروها برای درمان آفت و بیماری‌های التهابی مخاط عوارض کمتری به همراه دارد (۱۴).

تریامسینولون استوناید یک گلوکوکورتیکوئید متوسط‌الاثربا اثرات ضد التهاب است که با مهار تولید عوامل التهابی در بدن علائم بیماری را به سرعت بهبود می‌بخشد و به صورت سیستمیک و موضعی در بسیاری از اختلالات سیستمیک و پوستی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۵). در حال حاضر برای درمان آفت دهان از خمیر مخاط‌چسب ۰/۱ درصد آن استفاده می‌شود که ماندگاری طولانی آن بر روی مخاط دهان بسیار مشکل است، توسط بزاق و حرکات زبان شسته می‌شود و دوز درمانی آن در موضع اثر به شدت کاهش می‌یابد (۱۴، ۱۶). با توجه به خصوصیات فیلم‌های دارویی باید ذکر نمود که تمایزی که فیلم‌های مخاط‌چسب از قرص‌های مخاط‌چسب دارند این است که با توجه به ضخامت کم فیلم‌ها وجود آن‌ها در دهان آزاردهنده نیست و

ایران بود.

### رسم منحنی استاندارد تریامسینولون استوناید در

#### محیط بافر فسفات با $\text{pH} = 6/8$

برای رسم منحنی استاندارد، ابتدا غلظت‌های مختلف از محلول استاندارد ساخته شد؛ بدین ترتیب که ۱۰ میلی‌گرم تریامسینولون استوناید در بافر فسفات حل و به حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر رسانده شد تا محلولی با غلظت ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر به دست آید. سپس با برداشتن حجم‌های معینی از این محلول و به حجم رسانیدن با بافر فسفات، محلول‌هایی با غلظت ۴، ۸، ۱۶، ۲۴، ۳۲، ۳۶ و ۴۰ میکروگرم در میلی‌لیتر تهیه شد. جذب هر یک از این محلول‌ها در مقابل شاهد بافر فسفات توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر در طول موج ۲۴۱ نانومتر خوانده شد. برای اطمینان هر محلول ۳ بار در روز و در ۳ روز متوالی خوانده و میانگین جذب تعیین شد. سپس منحنی جذب این محلول‌ها در مقابل غلظت آن‌ها رسم گردید.

### روش کلی تهیه‌ی فیلم مخاط چسب تریامسینولون

#### استوناید

برای تهیه‌ی فیلم مخاط چسب تریامسینولون استوناید به روش Solvent casting، از تریامسینولون استوناید به عنوان ماده‌ی مؤثر، به همراه پلیمرهای مخاط چسب شامل کیتوزان، HPMC K4M، HPMC K15M، یودراژیت و اتیل سلولز در نسبت‌های مختلف و گلیسرین و پروپیلن گلیکول به عنوان پلاستی‌سایزر استفاده شد. مقدار مورد نظر از پلیمرها در نصف حجم حلال حاوی پلاستی‌سایزر افزوده و به وسیله‌ی همزن مغناطیسی مخلوط شد. تریامسینولون استوناید نیز در باقیمانده‌ی حلال حل و پس از انحلال کامل به

حتی برای خوردن و آشامیدن بیمار هم ممانعتی ایجاد نمی‌کند. بنابراین ماندگاری آن‌ها در دهان برای مدت زمان طولانی مشکلی ایجاد نمی‌کند. هدف مطالعه‌ی حاضر تهیه‌ی فیلم مخاط چسب تریامسینولون استوناید بود که به مخاط دهان بچسبد و داروی خود را به صورت آهسته و در طی ۴ تا ۶ ساعت آزاد نماید تا نیاز به دفعات مصرف دارو کاهش یابد.

### روش‌ها

مواد مورد استفاده در این مطالعه شامل پودر تریامسینولون استوناید (شرکت ایران دارو)، پودر HPMC K4M (Hydroxypropyl methylcellulose) (شرکت Dow آمریکا)، کیتوزان و HPMC K15M (شرکت Dow آمریکا)، کیتوزان (شرکت SIGMA آلمان)، یودراژیت RL100 (Rohm GmbH & Co.kG آلمان)، اتیل سلولز با ویسکوزیته‌ی ۱۰ و ۱۰۰ سانتی‌پواز یا cps (شرکت Dow آمریکا)، گلیسرین (شرکت MERCK آلمان)، پروپیلن گلیکول، استون و اتانول ۹۶ درجه بود.

دستگاه‌های مورد استفاده در این مطالعه شامل اسپکتروفوتومتر uv/vis تک پرتویی Shimadzu مدل CE-۱۲۴۰ ساخت ژاپن، ترازوی Sartorius portable مدل GC 803S ساخت آلمان، دستگاه بن‌ماری گردان KBLee2020 daiki orbital water bath ساخت کره، دستگاه pH Meter 632 Metrohm ساخت شرکت Metrohm Herisau سوئیس، دستگاه اتوکلاو EHRET Gmbh 783 Emmendingen-kollmarsreute، دستگاه Calper digital micrometer 0-25 mm مدل GB/T14899-94 ساخت چین، دستگاه استیرر مدل IKA RH basic 2 ساخت برزیل و دستگاه Santam STM Series machine control ساخت

گردید تا مخلوطی به طور کامل یکنواخت حاصل شود. در نهایت محلول نهایی به پلیت شیشه‌ای سیلیکونه منتقل و تا زمان خشک شدن در آن نگهداری شد. لایه ی دوم با حل نمودن اتیل سلولز در الکل تهیه و ۱/۵ میلی‌لیتر از آن بر روی لایه‌ی اول ریخته شد و با گذاشتن در آن خشک گردید. فرمولاسیون‌ها مطابق جداول ۱ و ۲ طراحی گردید.

#### تعیین مقدار تریامسینولون استوناید موجود در هر فیلم

فیلم‌ها به گونه‌ای طراحی شد که هر قطعه‌ی  $1/7 \times 1/8$  سانتی‌متری از آن‌ها دارای ۲ میلی‌گرم دارو باشد. هر یک از قطعات در ۱۰۰ میلی‌لیتر بافر فسفات با  $\text{pH} = 6/8$  در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد شناور و به هم زده شد تا به طور کامل حل گردید. جذب محلول با استفاده از اسپکتروفوتومتر UV/Vis در طول موج ۲۴۱ نانومتر اندازه‌گیری شد (۳).

مخلوط پلیمری اضافه شد و سپس به طور کامل مخلوط گردید. به منظور جلوگیری از ایجاد حباب، محلول چند ساعت در دمای اتاق نگهداری شد و سپس به پلیت شیشه‌ای منتقل گردید. از آن جایی که فیلم‌ها برای داشتن قابلیت استفاده و انتقال باید خشک می‌شد و فرمولاسیون خشک شده زمان بیشتری برای تورم یافتن و آزاد کردن دارو به خود اختصاص می‌دهد و سرعت رهش دارو با خشک شدن کاهش می‌یابد، پلیت‌های حاوی محلول در آن با دمای ۵۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۴۸ ساعت خشک گردید.

ساخت فیلم یودراژیت متفاوت از روش فوق بود. پلیمر در مخلوطی از استون و الکل حاوی پلاستی سایزر حل شد و تریامسینولون استوناید پس از انحلال در حلال به آرامی به مخلوط یودراژیت اضافه

جدول ۱. فرمولاسیون‌های تهیه شده با پلیمرهای HPMC K15M, HPMC K4M و کیتوزان

کد فرمولاسیون	HPMC 4000 cps (میلی‌گرم)	HPMC 15000cps (میلی‌گرم)	کیتوزان (میلی‌گرم)	گلیسرین (میلی‌لیتر)	پروپیلن گلیکول (میلی‌لیتر)
F۱	۵۰۰	-	-	۰/۵	-
F۲	۶۰۰	-	-	۰/۵	-
F۳	۵۰۰	-	-	۱	-
F۴	۶۰۰	-	-	۱	-
F۵	-	۴۰۰	-	۰/۵	-
F۶	-	۵۰۰	-	۰/۵	-
F۷	-	-	۵۰۰	۰/۵	-
F۸	-	-	۶۰۰	۰/۵	-
F۹	-	-	۵۰۰	-	۰/۵
F۱۰	-	-	۶۰۰	-	۰/۵

HPMC; Hydroxypropyl methylcellulose

جدول ۲. فرمولاسیون‌های تهیه شده با پلیمرهای یودراژیت و اتیل سلولز

کد فرمولاسیون	Eu RL 100 (میلی گرم)	E.C 10cps (میلی گرم)	E.C 100cps (میلی گرم)	Glycerin (میلی لیتر)	P.G (میلی لیتر)
F11	۶۰۰	-	-	۰/۵	-
F12	۸۰۰	-	-	۰/۵	-
F13	۱۰۰۰	-	-	۰/۵	-
F14	۱۲۰۰	-	-	۰/۵	-
F15	۱۴۰۰	-	-	۰/۵	-
F16	۱۰۰۰	-	-	-	۰/۵
F17	۱۲۰۰	-	-	-	۰/۵
F18	۱۰۰۰	-	-	۱	-
F19	۱۰۰۰	۱۰۰	-	۰/۵	-
F20	۱۲۰۰	۱۰۰	-	۰/۵	-
F21	۱۰۰۰	۲۰۰	-	۰/۵	-
F22	۱۲۰۰	۲۰۰	-	۰/۵	-
F23	۱۰۰۰	۴۰۰	-	۰/۵	-
F24	۱۰۰۰	۵۰۰	-	۰/۵	-
F25	۱۰۰۰	-	۱۰۰	۰/۵	-
F26	۱۲۰۰	-	۱۰۰	۰/۵	-
F27	۱۰۰۰	-	۲۰۰	۰/۵	-
F28	۱۲۰۰	-	۲۰۰	۰/۵	-

E.C: Ethyl cellulose

Eu: Eudragit

P.G: Propylene glycol

که در فواصل زمانی مشخص فیلم‌های متورم شده، از آون خارج شد و به طور مجدد توزین گردید. اندکس تورم‌پذیری با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد (۱۴):

$$\text{درصد تورم پذیری فیلم} = \frac{Wt - W0}{W0} \times 100$$

در این فرمول Wt وزن فیلم در زمان t و W0 وزن اولیه‌ی فیلم در زمان صفر است.

#### اندازه‌گیری آزادسازی دارو در محیط *In vitro*

آزادسازی دارو با استفاده از دستگاه سل فرانز در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و در محیط بافر فسفات با pH = ۶/۸ تعیین گردید.

فیلم‌ها در ابعاد  $1/7 \times 1/8$  سانتی‌متر روی فیلتر ۰/۴۵ میکرون در سطح دستگاه سل فرانز قرار داده و سپس در فواصل زمانی ۱۵، ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۵۰،

#### تعیین زمان از هم‌پاشیدگی در محیط *In vitro*

فیلم‌ها در ۱۰۰ میلی‌لیتر بافر فسفات با pH = ۶/۸ و دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، در بن‌ماری گردان با سرعت ۵۰ دور در دقیقه قرار گرفت. زمان از هم‌پاشیدن با مشاهده‌ی از هم‌پاشیدگی کامل فیلم و انحلال آن، مشخص گردید (۱۴).

#### تعیین ضخامت و تورم‌پذیری فیلم‌های

##### تریامسینولون استوناید

ضخامت فیلم‌ها با میکرومتر دیجیتالی در ۵ نقطه‌ی متفاوت اندازه‌گیری شد.

تورم‌پذیری فیلم‌ها با قرار دادن فیلم‌های وزن شده روی سطح پلیت آگار ۲ درصد و انکوبه کردن در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد به دست آمد؛ به طوری

ثابت سرعت آزادسازی دارو است (۱۳-۱۲).

### بررسی کارایی انحلال و میانگین زمان انحلال در فرمولاسیون‌ها

پارامترهای درصد کارایی انحلال (DE) یا (Dissolution efficiency) و میانگین زمان انحلال (Mean dissolution time یا MDT) برای مقایسه‌ی آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌ها مورد استفاده قرار گرفت. مطابق جدول ۳ مقدار عددی n نشان دهنده‌ی نوع انتشار می‌باشد (۱۶).

جدول ۳. مقایسه‌ی نمای انتشار و مکانیسم آزادسازی دارو

n	مکانیسم آزادسازی دارو
۰/۵	انتشار فیک
$0/5 < n < 1$	انتشار غیر فیک (آنومالوس)
۱	انتقال Cass II (درجه‌ی صفر)
$n > 1$	انتقال Super Case II

$$DE\% = \left( \int_0^t y \cdot dt / y100 \times t \right) \times 100$$

$$MDT = \left( \sum_{i=1}^n t_{mid} \times \Delta M \right) / \sum_{i=1}^n \Delta M$$

در این فرمول‌ها y100 کل داروی بارگیری شده، tmid میانگین دو زمان متوالی t1 و t2 و  $\Delta M$  اختلاف داروی آزاد شده بین دو زمان متوالی هستند.

### یافته‌ها

نتیجه‌ی به دست آمده از بررسی قانون Beer-Lambert جهت رسم منحنی استاندارد تریامسینولون استوناید در بافر فسفات با pH = ۶/۸ نشان داد که منحنی استاندارد تریامسینولون استوناید در محدوده‌ی غلظتی ۴ تا ۴۰ میکروگرم در میلی لیتر، در محیط بافر فسفات با pH = ۶/۸ خطی بود. نتایج

۱۸۰، ۲۱۰، ۲۴۰، ۲۷۰، ۳۰۰، ۳۳۰ و ۳۶۰ دقیقه نمونه های یک میلی لیتری از آن برداشته و با بافر فسفات هم دما جایگزین شد. جذب نمونه‌ها با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر UV-Vis در طول موج ۲۴۱ نانومتر گزارش و نتایج آن در جدول ۳ بیان شده است. لازم به ذکر است که برای هر فرمولاسیون سه نمونه فیلم مورد بررسی قرار گرفت و میانگین نتایج گزارش گردید. همچنین انحراف معیار مربوط روی منحنی‌ها نمایش داده شد (۱۵).

### اندازه‌گیری قدرت چسبندگی فیلم در شرایط Ex vivo

برای اندازه‌گیری قدرت چسبندگی بین فیلم و سطح مخاط از دستگاه سنتام استفاده شد. در ابتدا یک قطعه از گونه‌ی گاو به ابعاد  $1/8 \times 1/7$  بریده و به فک ثابت دستگاه سنتام متصل می‌شود. بعد از مرطوب کردن غشای موکوسی با آب مقطر، فیلم دارویی به فک متحرک چسبانده شد و به مدت دو دقیقه در تماس با غشای موکوسی قرار گرفت. سپس فک متحرک با سرعت ۱۰ میلی متر در دقیقه به طرف بالا حرکت کرد تا لحظه‌ای که فیلم از غشای موکوسی جدا شود. قدرت چسبندگی بر حسب نیوتن گزارش گردید. آزمایش برای هر قطعه فیلم، سه مرتبه تکرار شد و مقدار میانگین گزارش گردید.

### تعیین پارامترهای مربوط به کینتیک آزادسازی دارو

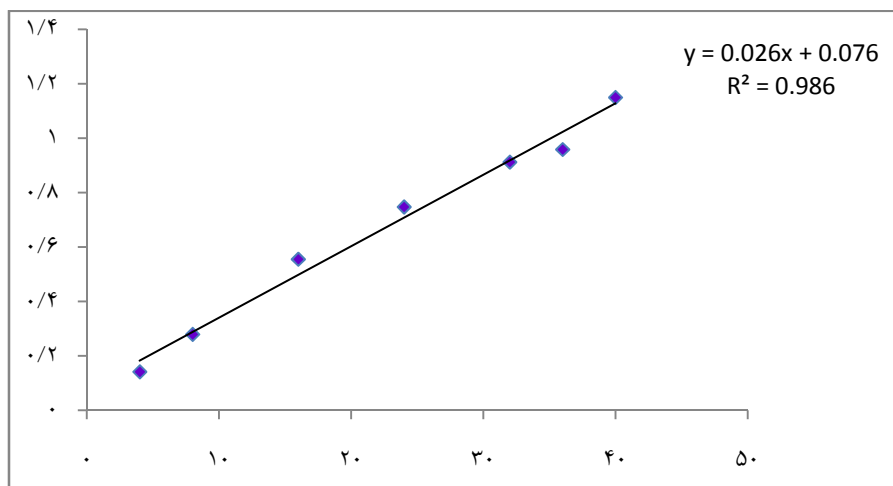
برای تعیین مکانیسم انتشار دارو از معادله‌ی korsmeyer-peppas استفاده شد. فرمول معادله به این صورت است:

$$\text{Log} (M_t/M_\infty) = \log k + n \text{Log } t$$

در این فرمول  $M_t$  مقدار داروی آزاد شده در زمان t،  $M_\infty$  مقدار داروی آزاد شده در زمان بی نهایت (مقدار داروی بارگیری شده)، t زمان نمونه گیری و K

F10 بین ۷۲/۱۱ تا ۹۱/۰۳ اندازه‌گیری شد. همچنین اوزان فیلم‌ها کمابیش در یک دامنه قرار داشت و از ۰/۴۳ تا ۰/۷۲ گرم متغیر بود. فیلم‌های کیتوزان حتی با گذشت زمان بیش از ۶ ساعت نیز دچار از هم‌پاشیدگی نمی‌شد و ساختار کلی فیلم در محیط بافر فسفات حفظ می‌شد.

حاصل در شکل ۱ آورده شده است. نتایج اندازه‌گیری میزان تام داروی آزاد شده، زمان از هم‌پاشیدن، قدرت چسبندگی، وزن، ضخامت و درصد تورم‌پذیری در زمان‌های ۳۰ و ۶۰ دقیقه، برای هر فرمولاسیون در جداول ۴ و ۵ گزارش شده است. درصد آزادسازی دارو در فرمولاسیون‌های F1 تا



شکل ۱. منحنی استاندارد مربوط به داروی تریامسینولون استوناید در بافر فسفات با  $\text{pH} = 6/8$  در طول موج ۲۴۱ نانومتر

جدول ۴. ویژگی‌های فارماسیوتیکال فرمولاسیون‌های دارای کیتوزان یا HPMC

کد فرمولاسیون	زمان از هم‌پاشیدن (دقیقه)	میزان تام داروی آزادشده (درصد)	ضخامت (میکرومتر)	قدرت مخاط‌چسبی (نیوتن)	وزن (گرم)	درصد تورم‌پذیری پس از ۳۰ دقیقه	درصد تورم‌پذیری پس از ۶۰ دقیقه
F1	۵۵	۹۱/۰۳	۸۶	۰/۴۶۴	۰/۴۳	۲۲/۳	۳۴/۷۲
F2	۶۸	۸۳/۲۲	۹۳	۰/۵۲۳	۰/۵۸	۲۰/۳۲	۲۶/۸۰
F3	۵۰	۹۰/۳۵	۸۰	۰/۴۴۳	۰/۴۵	۲۰/۸۵	۳۲/۵۴
F4	۶۱	۸۵/۹۳	۱۰۰	۰/۴۸۳	۰/۶۱	۱۹/۴۵	۲۵/۲۲
F5	۷۳	۷۲/۱۱	۱۶۴	۰/۴۱۵	۰/۵۹	۱۷/۸۶	۲۳/۱۷
F6	۸۴	۷۶/۶۸	۲۰۲	۰/۴۲۲	۰/۶۸	۱۸/۶۸	۲۷/۶۵
F7	*	۸۵/۹۰	۲۱۲	۰/۶۲۴	۰/۶۳	۲۵/۳۸	۳۵/۰۶
F8	*	۸۲/۳۷	۲۲۸	۰/۶۴۳	۰/۶۷	۲۴/۱۳	۳۳/۴۲
F9	*	۸۷/۰۶	۲۰۲	۰/۶۰۷	۰/۶۱	۱۸/۲۵	۳۵/۱۰
F10	*	۸۱/۲۸	۲۳۶	۰/۶۳۷	۰/۷۲	۲۳/۶۷	۳۲/۸۰

\*: زمان از هم‌پاشیدن بیش از ۳۶۰ دقیقه

جدول ۵. ویژگی‌های فارماسیوتیکی فرمولاسیون‌های یودراژیت و اتیل سلولز

کد فرمولاسیون	زمان از هم پاشیدن (دقیقه)	میزان تام داروی آزادشده (درصد)	ضخامت (میکرومتر)	قدرت مخاط چسبی (نیوتن)	وزن (گرم)	درصد تورم پذیری پس از ۳۰ دقیقه	درصد تورم پذیری پس از ۶۰ دقیقه
F11	۲۴۳	۹۴/۳۲	۱۰۴	۰/۲۵۰	۰/۶۲	۲۷/۲۳	۳۴/۶۴
F12	۲۵۸	۹۱/۱۸	۱۲۴	۰/۲۵۵	۰/۷۹	۳۰/۱۲	۳۶/۵۴
F13	۲۷۳	۹۰/۰۴	۱۳۵	۰/۲۴۸	۱/۰۳	۳۱/۲۴	۳۷/۸۸
F14	۲۸۷	۸۸/۱۷	۱۷۵	۰/۲۳۷	۱/۱۲	۲۸/۶۸	۳۵/۶۵
F15	۳۰۳	۸۱/۰۶	۲۰۳	۰/۲۳۹	۱/۳۲	**	**
F16	*	۹۰/۶۸	۱۳۷	۰/۲۷۸	۰/۹۵	۳۰/۴۵	۳۷/۹۴
F17	*	۸۷/۶۵	۱۶۹	۰/۲۶۵	۱/۰۶	۲۶/۲۲	۳۳/۱۴
F18	۳۰۷	۹۱/۱۴	۱۴۲	۰/۲۶۶	۰/۹۲	۳۲/۴۳	۳۸/۱۰
F19	۲۸۷	۸۸/۳۸	۱۸۸	۰/۲۵۴	۱/۱۳	۳۱/۲۰	۳۷/۶۷
F20	۳۰۲	۸۵/۴۷	۲۱۰	۰/۲۴۸	۱/۲۲	۳۲/۶۵	۳۷/۸۷
F21	۳۱۸	۸۷/۲۳	۲۰۲	۰/۲۴۳	۱/۱۰	**	**
F22	۳۲۶	۸۵/۹۹	۲۳۸	۰/۲۳۰	۱/۳۱	**	**
F23	۳۱۴	۸۶/۱۰	۲۵۷	۰/۲۲۵	۱/۳۵	**	**
F24	۳۲۴	۸۴/۰۸	۲۷۸	۰/۲۲۰	۱/۴۱	**	**
F25	۳۷۴	۹۴/۶۰	۲۱۲	۰/۲۵۰	۱/۰۱	۳۳/۴۳	۳۸/۵۴
F26	۳۶۸	۸۶/۱۲	۲۳۹	۰/۲۵۵	۱/۲۰	۳۴/۲۱	۳۹/۸۰
F27	۳۵۸	۸۴/۰۹	۲۴۳	۰/۲۴۰	۱/۰۵	**	**
F28	۳۶۳	۸۵/۲۸	۲۵۱	۰/۲۳۴	۱/۳۶	**	**

\*: زمان از هم پاشیدن بیش از ۳۶۰ دقیقه

\*\*: غیر قابل اندازه‌گیری

برای تعیین مکانیسم آزادسازی دارو مطابق با معادله‌ی کورسمیر-پاس نمودارهای مربوط ترسیم و مقادیر عددی  $n$  و  $R^2$  محاسبه و در جدول ۶ آورده شد.

آزاد سازی تریامسینولون استوناید از ۷ فرمولاسیون HPMC با یکدیگر کمابیش مشابه بود و دارای یک الگو بود که نمونه‌ی آن‌ها F6 می‌باشد. آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های حاوی کیتوزان با یکدیگر کمابیش مشابه و دارای یک الگو بود که نمونه‌ی آن‌ها F8 می‌باشد. آزادسازی از فرمولاسیون‌های حاوی یودراژیت نیز کمابیش با

درصد آزادسازی دارو در فرمولاسیون‌های F11 تا F28 بین ۸۱/۰۶ تا ۹۴/۶۰ اندازه‌گیری شد. همچنین اوزان فیلم‌ها از ۰/۶۲ تا ۱/۴۱ گرم متغیر بود. همچنین درصد تورم‌پذیری برای فیلم‌های حاوی بیش از ۱۲۰۰ میلی‌گرم یودراژیت و فیلم‌های دارای بیش از ۱۰۰ میلی‌گرم اتیل سلولز با گریدهای ذکر شده قابل اندازه‌گیری نبود؛ چرا که این فیلم‌ها از نظر بافت اولیه و ظاهری بسیار نامناسب و شکننده بودند.

آزمایش آزادسازی دارو در محیط *In vitro* برای فرمولاسیون‌های منتخب انجام شد و پروفایل‌های آزادسازی دارو در شکل ۲ رسم گردید.

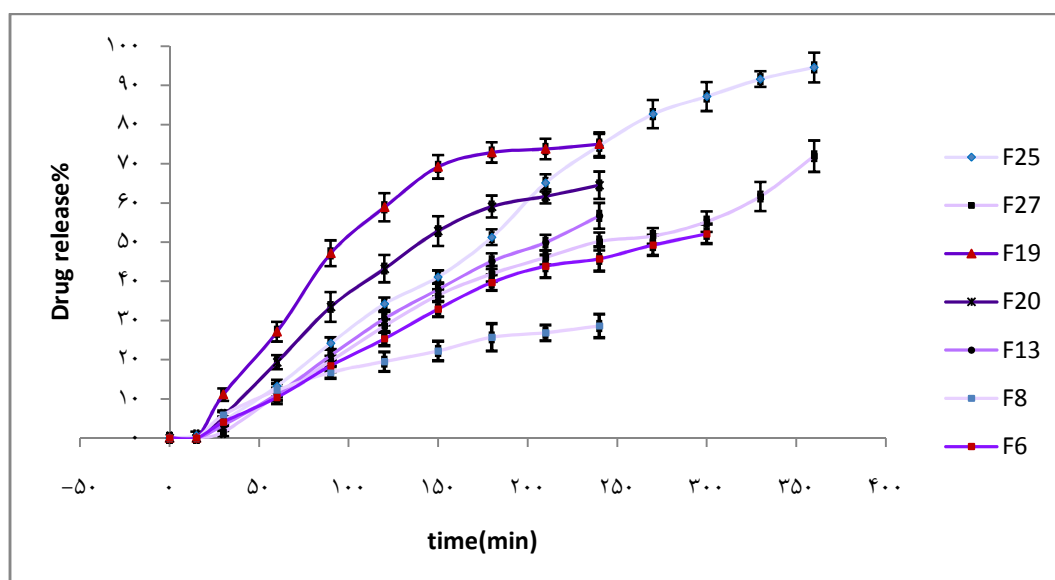


(DE%) محاسبه گردید که نتایج در جدول ۶ آورده شده است.

به طور کلی بررسی‌های آماری انجام گرفته با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۷ (version 17, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون One-way ANOVA بیانگر مناسب بودن فرمولاسیون‌های یودراژیت از لحاظ آماری بود و در مجموع یودراژیت به عنوان بهترین فرمولاسیون برای لایه‌ی اول انتخاب شد.

یکدیگر مشابه بود و الگوی نزدیک به یکدیگر داشت که نمونه‌ی آن‌ها F۳ می‌باشد. الگوی آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های دو لایه‌ای یودراژیت و اتیل سلولز 10cps به صورت F۱۹ و F۲۰ و در فرمولاسیون‌های حاوی یودراژیت و اتیل سلولز 100cps بر حسب مقدار اتیل سلولز به صورت F۲۵ و F۲۷ می‌باشد که در شکل ۲ نمایش داده شده است.

پارامترهای مربوط به انحلال دارو شامل متوسط زمان انحلال (MDT) و درصد کارایی انحلال



شکل ۲. پروفایل آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های F۶، F۸، F۱۳، F۱۹، F۲۰، F۲۵ و F۲۷ (با محاسبه‌ی انحراف معیار)

جدول ۶. نتایج بررسی پارامترهای کینتیکی مربوط به آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های منتخب

کد فرمولاسیون	MDT (دقیقه)	DE (درصد)	نمای انتشار (n)	R <sup>2</sup>
F۶	۱۲۴/۲۹	۷۳/۳۰	۱/۱	۰/۹۴۹
F۸	۹۰/۹۸	۵۶/۲۸	۰/۶۸	۰/۹۹۴
F۱۳	۱۲۰/۹۰	۶۸/۱۴	۱/۳۶	۰/۹۷۶
F۱۹	۸۲/۰۱	۸۹/۳۶	۰/۹۳	۰/۹۳۵
F۲۰	۹۷/۶۶	۷۸/۲۶	۱/۱۵	۰/۹۴۴
F۲۵	۱۶۴/۶۵	۹۱/۳۴	۱/۴۷	۰/۹۶
F۲۷	۱۷۶/۶۹	۷۶/۶۳	۱/۳۵	۰/۹۰۵

## بحث

در سال‌های اخیر، روند استفاده از اشکال مخاط‌چسب به عنوان سیستم‌های دارورسانی جدید رو به افزایش بوده است که این اشکال به صورت قرص، ژل و فیلم وجود دارند. در مطالعه‌ی Jimenez-Castellanos و همکاران به نمونه‌هایی از این کاربردها اشاره شده است (۱). این سیستم‌ها به علت توانایی چسبیدن به مخاط و سهولت مصرف و باقی ماندن بر سطوح مخاطی و آزادسازی آهسته و پیوسته‌ی دارو، مزایای قابل توجهی دارند. از میان اشکال دارویی مختلف شکل دهانی مخاط‌چسب، مزایایی از قبیل شروع اثر سریع‌تر، کاهش اثر عبور اول کبدی و سطح خونی بالاتر و پذیرش بهتر بیماران را دارد. این فرآورده‌ها در اشکال مختلف قرص، ژل، پماد، پیچ و فیلم موجود هستند. در مطالعه‌ی Rathbone و Hadgraft مکانیسم جذب و اثرگذاری داروها در گذر از مخاط دهان به طور کامل مورد بحث قرار گرفته است (۵).

پلیمرهای زیست‌چسب متداولی در طی بررسی‌های جامع و توأم با داروهای مختلفی مانند مایکونازول، دکسترومتورفان، پیوگلیتازون و فنی‌توین در تهیه‌ی فرآورده‌های مخاط‌چسب استفاده شده‌اند که مقالات متعددی از آن‌ها به چاپ رسیده است. مطالعه‌ی Salamat-Miller و همکاران به توصیف کامل این پلیمرهای مخاط‌چسب پرداخته است (۱۷). فیلم‌های دهانی مخاط‌چسب، نازک و قابل انعطاف هستند و به دلیل استفاده‌ی آسان‌تر، نسبت به قرص‌های مخاط‌چسب ارجحیت دارند. همچنین نسبت به ژل‌ها که به سرعت توسط بزاق شسته می‌شوند و از موضع اثر حذف می‌شوند، مدت زمان

ماندگاری بیشتری بر روی بافت دارند. Kumar و همکاران در مطالعه‌ی خود استانداردهای فیلم‌های مخاط‌چسب را بیان کرده‌اند (۱۵).

در حال حاضر برای درمان آفت دهان از ژل مخاط‌چسب استفاده می‌شود که ماندگاری طولانی آن بر روی مخاط دهان بسیار مشکل است و دوز درمانی آن در موضع اثر به شدت کاهش می‌یابد. ساخت فیلم‌های تریامسینولون می‌تواند به ماندگاری طولانی دارو در محل آفت کمک کند و سبب محافظت از زخم‌ها، کاهش درد و درمان ضایعات التهابی دهان شود. Ahn و همکاران نمونه‌های تک لایه‌ی این فیلم که قسمت عمده‌ی دارو را در مدت یک ساعت آزاد نموده است، ساخته‌اند (۲). همچنین Singh و همکاران با استفاده از پلیمر HPMC موفق به ساخت فیلم آهسته‌رهش تک لایه‌ی تریامسینولون استوناید شدند (۳).

در این پژوهش با استفاده از تریامسینولون استوناید و با کمک پلیمرهای گوناگون فیلم مخاط‌چسبی تهیه شد که می‌تواند داروی خود را در مدت زمان طولانی تری آزاد نماید و دفعات مصرف دارو کاهش یابد.

در این پژوهش، ابتدا فیلم‌هایی با پلیمرهای HPMC K4M، HPMC K15M ساخته شد که ویژگی‌های ظاهری مناسبی نداشتند، فیلم‌های مربوط شکنده بودند و بافت یکنواختی نداشتند؛ به طوری که اختلاف ضخامت‌های محاسبه‌شده در ۵ نقطه‌ی مختلف آن بیش از ۱۰ درصد گزارش گردید. همچنین امکان قرار دادن لایه‌ی دوم و دسترسی به آزادسازی هدفمند دارو وجود نداشت. در واقع به دلیل یکنواخت نبودن فیلم‌ها و وجود

دامنه‌ی انحراف معیار یکدیگر قرار داشتند. فیلم‌های ساخته شده با پلیمر یودراژیت از نظر ویژگی‌های ظاهری، چسبندگی و مدت زمان آزادسازی مناسب و بر طبق استانداردهای تعریف شده بودند (۱۱)؛ هر چند میزان چسبندگی یودراژیت به مخاط از میزان چسبندگی کیتوزان و HPMC کمتر بود.

همچنین محاسبه‌ی تورم پذیری برای فرمولاسیون های F15 به دلیل داشتن مقادیر بالای ۱۲۰۰ میلی گرم از یودراژیت، F21 تا F24 و F27 و F28 به دلیل داشتن مقادیر بالاتر از ۱۰۰ میلی گرم اتیل سلولز، قابل انجام نبود. فیلم‌های حاوی یودراژیت بهترین رهش را نسبت به سایر فرمول‌ها داشتند و دارو را در مدت زمان بیشتری آزاد می‌کردند.

ویژگی دیگر فیلم‌های یودراژیت طولانی نبودن زمان لازم برای آماده‌سازی فرمولاسیون‌ها و یکنواخت خشک شدن فیلم‌ها بود. به طور کلی نتایج بررسی‌های آماری نشان داد که فرمولاسیون‌های یودراژیت از لحاظ آماری مناسب بودند و در مجموع یودراژیت به عنوان بهترین فرمولاسیون برای لایه‌ی اول انتخاب شد.

به منظور آزادسازی کنترل شده و هدفمند دارو، لایه‌ی دوم از اتیل سلولز با گریدها و غلظت‌های مختلف تهیه شد. این لایه پس از خشک شدن لایه‌ی اول بر روی آن قرار می‌گیرد. علت انتخاب اتیل سلولز به عنوان لایه‌ی کنترل‌کننده، نفوذپذیری کم آن نسبت به محیط آبی می‌باشد. در مطالعه‌ی Chen و همکاران نیز به این مطلب اشاره شده است (۱۹). استفاده از اتیل سلولز با ویسکوزیته‌ی 10cps در غلظت‌های بالاتر از ۲۰۰ میلی گرم در فرمولاسیون‌ها، به دلیل بسیار کم بودن مقدار داروی آزاد شده از آن‌ها

شکاف‌های بسیار در ساختار آن، لایه‌ی دوم (که با کمک اتیل سلولز و به منظور کاهش سرعت رهش دارو ساخته شد) کارایی مناسبی نداشت و اتصال لازم بین دو لایه برقرار نمی‌شد؛ در حالی که فرمولاسیون‌های تهیه شده از کیتوزان دارای انعطاف پذیری کامل و ظاهری بدون حباب بود، اما میزان جمع‌شدگی (Shrink) آن‌ها زیاد بود، به خصوص هنگامی که از پروپیلن گلیکول به عنوان پلاستی‌سایزر استفاده می‌شد.

همچنین درصد آزادسازی دارو از این فرمولاسیون‌ها کمتر از سایر فرمول‌ها بود. در فرمولاسیون‌های دارای کیتوزان نیز امکان قرار دادن لایه‌ی دوم وجود نداشت. در مطالعه‌ی He و همکاران نیز این مطلب تأیید گردید و به نحوه‌ی از هم‌پاشیدگی بافت فیلم پس از افزودن لایه‌های بعدی اشاره شد (۱۸). بیشترین میزان MDT در پلیمرهای این دسته به فرمول‌های دارای HPMC K15M مربوط می‌شود. در بین پلیمرهای بررسی شده، کیتوزان بیشترین چسبندگی به مخاط را دارد. الگوی رهش دارو در فرمول‌های دارای HPMC از مدل درجه‌ی صفر نوع دوم و در فرمول‌های حاوی کیتوزان بر طبق معادله‌ی Peppas از مدل درجه‌ی صفر غیر فیکتی تبعیت می‌کرد (۱۶).

فیلم‌های F11 تا F28 با کمک یودراژیت، توأم یا بدون استفاده از اتیل سلولز ساخته شد. فیلم‌های تهیه شده با پلیمر یودراژیت با مقادیر مختلف دو پلاستی‌سایزر گلیسرین و پروپیلن گلیکول نشان داد که سرعت آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های دارای پروپیلن گلیکول و گلیسرین مشابه است؛ به طوری که مقادیر حاصل از آزادسازی دارو در دو نمودار در

گرفته است (۱۶). مطالعه‌ی Goudanavar و همکاران نیز مؤید این مطلب بود (۱۴).

### تشکر و قدردانی

هزینه‌های این طرح تحقیقاتی، در قالب پایان‌نامه‌ی دکترای داروسازی، توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین شد. بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه و تکنسین محترم آزمایشگاه فارماسیوتیکس، سرکار خانم مؤذن و همه‌ی کسانی که به نحوی در مراحل مختلف این مطالعه یاری رساندند، قدردانی می‌نمایم.

در مدت زمان ۲۴۰ دقیقه مطلوب نبود؛ در حالی که لایه‌ی اتیل سلولز با ویسکوزیته‌ی 100cps سبب بهبود مدت زمان آزادسازی دارو تا ۳۶۰ دقیقه شد. در ویژگی‌های ظاهری، انعطاف‌پذیری، تورم‌پذیری و چسبندگی مناسب اتیل سلولز 100cps در غلظت‌های ۱۰۰ میلی‌گرم بهترین نتیجه را داشت. مکانیسم آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های دارای یودراژیت نیز بر طبق نمای انتشار حاصل از معادله‌ی Peppas از مدل Supper case II پیروی می‌کند و مشابه درجه‌ی صفر می‌باشد که تحت تأثیر انتشار، تغییرات زنجیره‌ی پلیمری (Chain relaxation) و پلاستی‌سایزری قرار

### References

- Jimenez-Castellanos NR, Zia H, Rhodes CT. Muco-adhesive drug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm* 1993; 19(1-2): 143-94.
- Ahn JS, Choi HK, Chun MK, Ryu JM, Jung JH, Kim YU, et al. Release of triamcinolone acetonide from mucoadhesive polymer composed of chitosan and poly(acrylic acid) in vitro. *Biomaterials* 2002; 23(6): 1411-6.
- Singh A, Patel P, Bukka R, Patel J. Preparation and evaluation of buccal formulation for triamcinolone. *Int J Curr Pharm Res* 2011; 3(3): 74-80.
- Ahuja A, Khar RH, Ali J. Mucoadhesive drug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm* 1997; 23(5): 489-515.
- Rathbone MJ, Hadgraft J. Absorption of drugs from the human oral cavity. *Int J Pharm* 1991; 74(1): 9-24.
- Abha D, Sheeja K, Bhagyashri J. Design and evaluation of buccal film of diclofenac sodium. *Int J pharm Bio sci* 2011; 1(1): 17-30.
- Sveinsson SJ, Holbrook P. Oral mucosa adhesive ointment containing liposomal corticosteroid. *Int J Pharm* 1993; 95(1-3): 105-9.
- Rodu B, Mattingly G. Oral mucosal ulcers: diagnosis and management. *J Am Dent Assoc* 1992; 123(10): 83-6.
- Petersen MJ, Baughman RA. Recurrent aphthous stomatitis: primary care management. *Nurse Pract* 1996; 21(5): 36-40, 42, 47.
- Fischman SL. Oral ulcerations. *Semin Dermatol* 1994; 13(2): 74-7.
- Schneider LC, Schneider AE. Diagnosis of oral ulcers. *Mt Sinai J Med* 1998; 65(5-6): 383-7.
- Brocklehurst P, Tickle M, Glennly AM, Lewis MA, Pemberton MN, Taylor J. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9(2): 420-5.
- Mohammadi-Samani S, Bahri-Najafi R, Yousefi G. Formulation and in vitro evaluation of prednisolone buccoadhesive tablets. *Farmaco* 2005; 60(4): 339-44.
- Goudanavar PS, Bagali RS, Patil SM, Chandashkhara S. Formulation and in-vitro evaluation of mucoadhesive buccal films of Glibenclamide. *Der Pharm Letter* 2010; 2(1): 382-7.
- Kumar SV, Gavaskar B, Sharan G, Rao YM. Overview on fast dissolving films. *Int J Pharm Pharm Sci* 2010; 3(2): 29-33.
- Peppas NA, Huang Y. Nanoscale technology of mucoadhesive interactions. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56(11): 1675-87.
- Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57(11): 1666-91.
- He P, Davis SS, Illum L. In vitro evaluation of the mucoadhesive properties of chitosan microspheres. *International Journal of Pharmaceutics* 1998; 166(1): 75-88.
- Chen M, Tirol G, Schmitt R, Chien C, Dualeh A. Film forming polymers in fast dissolve oral films. Bound Brook, NJ: The Dow Chemical Company; 2013.

## Formulation and Evaluation of Triamcinolone Acetonide Mucoadhesive Film as Treatment of Aphthous Stomatitis and Oral Inflammatory Diseases

Rahim Bahri-Najafi PharmD, PhD<sup>1</sup>, Ghadam-Ali Khodarahmi PharmD, PhD<sup>2</sup>,  
Elnaz Yazdani<sup>3</sup>, Mohammad Peikanpour PharmD<sup>4</sup>

### Original Article

### Abstract

**Background:** Mucoadhesive drug delivery system can prevent first pass effect and produce high blood level. These films could adhere to oral mucosa and protect wound, reduce pain and also treat oral diseases more effectively. The aim of this study was to formulate bilayer buccal films of triamcinolone acetonide to be used for oral lesions such as recurrent aphthous stomatitis (RAS).

**Methods:** Triamcinolone acetonide mucoadhesive film was prepared by solvent casting method. First layer formulated from different conventional bio-adhesive polymers such as chitosan, HPMC K4M, K15M, eudragit RL100 and glycerin and propylene glycol as the plasticizer. The second layer contained ethyl cellulose. Pharmaceutical properties of film and other parameters such as uniformity, thickness, swelling capacity, disintegration time, mucoadhesion and in vitro drug release were evaluated.

**Findings:** Chitosan-contained formulations had high flexibility and maximum adhesion to the mucosa, but most of them were shrinking. HPMCK15M and eudragit had more amounts of formula-related mean dissolution time (MDT). The pattern of drug release from the HPMC-contained formulations was zero order (case II). Chitosan-contained formulations followed non-fickian zero order. The rate of drug release was same in formulations contained propylene glycol and glycerin. Eudragit adhesion to the mucosa was less than chitosan and HPMC. Drug release model of eudragit-contained formulations contain followed supper case II.

**Conclusion:** The appropriate formulation was made from eudragit and ethyl cellulose (less than 200 mg). This formula has more amounts of MDT and good adhesion and suitable release.

**Keywords:** Mucoadhesive, Film, Triamcinolone acetonide, Recurrent aphthous stomatitis, Eudragit

**Citation:** Bahri-Najafi R, Khodarahmi GA, Yazdani E, Peikanpour M. **Formulation and Evaluation of Triamcinolone Acetonide Mucoadhesive Film as Treatment of Aphthous Stomatitis and Oral Inflammatory Diseases.** J Isfahan Med Sch 2013; 30(220): 2419-31

\* This paper is derived from a PharmD thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

1- Associate Professor, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Student of Pharmacy, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences AND student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Pharmacist, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Rahim Bahri-Najafi PharmD, Email: bahrir@pharm.mui.ac.ir