مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی‌ام/شماره ۲۱۶/هفته دوم بهمن ماه ۱۳۹۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۸/۱۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۰/۹

تهیه‌ی فیلم مخاط چسب واژینال آهسته‌رهش میکونازول نیترات و ارزیابی ویژگی‌های فارماسیوتیکس آن

دکتر رحیم بحری نجفی[۱]، زهرا مغروری[۲]، دکتر محمد پیکان‌پور[۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: یکی از سیستم‌های داورسانی جدید که در سال‌های اخیر مورد توجه زیادی قرار گرفته است، فراورده‌های دارویی مخاط چسب می‌باشد. این فراورده‌ها به اشکال مختلف قرص، فیلم، پچ و ژل ارائه شده‌اند. هدف اصلی از عرضه‌ی این اشکال، آزادسازی موضعی دارو به منظور افزایش حضور و جذب دارو در محل مورد نظر می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه طراحی و ساخت فیلم مخاط چسب واژینال مایکونازول نیترات بود که به دلیل ماندگاری بیشتر در موضع و آزادسازی طولانی دارو در واژن، بتواند تأثیر بیشتری بر کاندیدیاز واژنی داشته باشد.

روش‌ها: فیلم پلیمری تهیه‌شده دارای ۱۰ میلی‌گرم مایکونازول نیترات، پلیمرهای مخاط چسب HPMC 6cps، HPMC k15m، کیتوزان و یودراژیت RL100 و همچنین پروپیلن گلیکول به عنوان حلال و پلاستی سایزر بود. از روش Casting برای ساخت فیلم‌ها استفاده شد. فیلم‌ها از نظر ویژگی‌های ظاهری و فارماسیوتیکسی مانند زمان آزادسازی، زمان از هم‌پاشیدگی، ضخامت، تورم‌پذیری، pH سطحی، مقدار بارگیری دارو در فیلم، قدرت چسبندگی و اثر ضد قارچی فیلم‌ها در محیط In vitro بر روی کاندیدا آلبیکنس و مقایسه‌ی آن با کرم واژینال مایکونازول نیترات مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: فیلم‌های مورد قبول ابعاد ۲ × ۱ سانتی‌متر، میانگین وزنی ۰/۰۲۲ گرم و میانگین ضخامت ۱۴۸ میکرون داشتند. بیشترین میزان بارگیری مایکونازول در فیلم‌ها حدود ۹/۵ میلی‌گرم بود. فیلم‌ها از نظر شکل ظاهری یکنواخت و دارای قدرت استحکام و چسبندگی قابل قبولی بودند.

نتیجه‌گیری: مناسب‌ترین الگوی آزادسازی در فرمولاسیون دارای پلیمر HPMC k15m دیده شد.

واژگان کلیدی: کاندیدیاز واژنی، مایکونازول نیترات، فیلم مخاط چسب

ارجاع: بحری نجفی رحیم، مغروری زهرا، پیکان‌پور محمد. **تهیه‌ی فیلم مخاط چسب واژینال آهسته‌رهش میکونازول نیترات و ارزیابی ویژگی‌های فارماسیوتیکس آن.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۱؛ ۳۰ (۲۱۶): ۲۱۱۲-۲۱۰۳

مقدمه

در سال‌های اخیر توسعه‌ی اشکال دارویی مخاط چسب برای اتصال به مخاط موکوسی با استفاده از پلیمرهای زیست چسب مورد توجه قرار گرفته است. این اشکال دارویی می‌توانند در محل‌های مختلف مانند چشم، بینی، مقعد، دهان و واژن برای ایجاد اثر موضعی و سیستمیک داروها استفاده شوند (۱). این فراورده‌ها به شکل‌های گوناگون قرص، ژل، پماد، پچ

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای داروسازی به شماره‌ی ۳۸۹۴۴۱ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی و مرکز تحقیقات دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشجوی داروسازی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی و مرکز تحقیقات دارویی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکترای داروسازی، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده‌ی داروسازی و مرکز تحقیقات دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر رحیم بحری نجفی
Email: bahrir@pharm.mui.ac.ir

و فیلم‌های زیست چسب ارائه شده‌اند (۲). فراورده‌های واژنی مخاط چسب به عنوان اشکال جدید کنترل رهش برای درمان‌های موضعی و سیستمیک معرفی شده‌اند. برای داروهایی که به اسید معده حساس هستند و یا عوارض گوارشی ایجاد می‌کنند و یا متابولیسم بالای کبدی دارند، اشکال زیست چسب واژنی مزایای بسیار زیادی نسبت به اشکال خوراکی آن‌ها دارند. مهم‌ترین مزیت آن‌ها امکان ماندگاری در واژن برای مدت طولانی در روز و شب است و بنابراین سبب کاهش تکرار دوز دارو می‌شوند (۳). فرمولاسیون‌های متداول واژنی (سوسپانسیون، کرم، محلول و ژل) نمی‌توانند غلظت مؤثری از دارو را برای مدت زمان طولانی در حفره‌ی واژن ایجاد نمایند. همچنین قرص‌ها و ژل‌های واژنی به دلیل نشت و انتقال آن از واژن باعث ناراحتی و دردسر بیماران می‌شوند و سبب پذیرش ضعیف بیماران و از دست دادن تأثیر درمانی دارو می‌شود. این محدودیت‌ها با سیستم‌های جدید دارورسانی مخاط چسب واژنی بر طرف شده است (۴). از بین اشکال مخاط چسب، فیلم‌های واژنی به دلیل انعطاف‌پذیری مناسب، قابلیت حمل و نقل آسان، استفاده‌ی راحت بدون نیاز به اپلیکاتور، امکان تولید در مقیاس زیاد، اتصال پایدار به مخاط واژن نسبت به ژل‌ها و عدم خروج از حفره‌ی واژن و وجود جنبه‌های زیبایی آن ترجیح دارند (۵، ۲).

پلیمرهای مخاط چسب مختلفی برای تهیه‌ی اشکال دارویی مورد استفاده قرار گرفته‌اند که بیشتر آن‌ها را ترکیبات و مشتقات سلولزی مانند HPMC (Hydroxy propyl methyl cellulose)، HEC (Hydroxyethyl cellulose)، CMC (Carboxymethyl cellulose) و ترکیبات آکریلیک اسید مانند کاربوپول‌ها و ترکیبات متاکریلات مانند یودراژیت‌ها و نیز کیتوزان تشکیل می‌دهد. این ترکیبات علاوه بر مخاط چسبی بر روی سرعت آزادسازی دارو نیز مؤثر هستند.

از این پلیمرها HPMC 6cps، HPMC k15m، کیتوزان و یودراژیت مورد استفاده قرار گرفته‌اند، اما با توجه به سازگاری بیشتر با اجزای فرمولاسیون و نیز اهداف فیلم مخاط چسب، HPMC k15m به عنوان پلیمر مطلوب انتخاب گردیده است.

عفونت قارچی واژن یکی از شایع‌ترین علل مراجعه‌ی زنان به پزشک متخصص زنان و زایمان است. حدود ۷۵ درصد زنان بالغ دست کم یک بار در عمرشان عفونت واژینال را تجربه می‌کنند و حداقل ۵۰ درصد آن‌ها یک یا چند بار به عفونت کاندیدیاز واژنی مبتلا می‌شوند. کاندیدا آلبیکنس علت ۹۰ درصد نمونه‌های قارچی واژن است (۴). کاندیدا آلبیکنس یکی از فلورهای طبیعی بدن است که به طور معمول در شرایطی مانند دیابت، بارداری، کاهش سیستم ایمنی، رادیوتراپی در افراد سرطانی و یا بعد از درمان با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، به صورت بیماری‌زا در می‌آید و باعث شیوع واژینیت کاندیدایی می‌شود. در گزارش‌ها یکی از مهم‌ترین علل مرگ و میر در افراد مبتلا به سرطان ابتلا به کاندیدیاز دهانی و واژنی بیان شده است (۵، ۲). علایم عفونت شامل خارش، سوزش و ترشحات واژن می‌باشد که گاهی به دلیل شدت، مانع از انجام امور و فعالیت‌های معمول روزانه می‌گردد (۴).

برای درمان عفونت کاندیدیاز از داروهای ضد قارچی مانند کلوتریمازول، فلوکونازول،

کتوکونازول، نیستاتین، ایتراکونازول و مایکونازول استفاده می‌گردد (۶).

مایکونازول یکی از ضد قارچ‌های آزولی وسیع‌الطیف است که به طور گسترده در خط اول درمان و یا پیشگیری کاندیدیاز دهانی و واژنی استفاده می‌شود (۲). مایکونازول با محدود کردن سنتز ارگوسترول در غشای سلولی قارچ به وسیله‌ی آنزیم سیتوکروم p-۴۵۰، سبب مهار ۱۴ آلفا دمتیلاسیون استرول می‌شود. همچنین روی سنتز تری‌گلیسریدها و اسیدهای چرب نیز مؤثر است و سبب مهار آنزیم‌های اکسیداتیو و پراکسیداتیو قارچ می‌شود. فعالیت In vitro وسیع مایکونازول علیه گونه‌های مختلف کاندیدا شامل C. albicans، C. glabrata و C. krusei گزارش شده است. مقاومت اولیه نسبت به مایکونازول بسیار کم است و در درمان‌های طولانی مدت به میزان ۱۷ برای آلبیکنس و ۴۵ درصد برای بقیه‌ی گونه‌ها دیده شده است، اما به دلیل داشتن حداقل غلظت مهارکننده‌ی (Minimum inhibitory concentration یا MIC) ۱۲ برابر کمتر از فلوکونازول و مقاومت کمتر نسبت به آن و همچنین فعال بودن ضد گونه‌های مقاوم به فلوکونازول و جذب سیستمیک بسیار کم از راه‌های موضعی، به نظر می‌رسد برای تهیه‌ی فیلم انتخاب مناسبی باشد (۷).

هدف اصلی این مطالعه، ساخت فیلم‌های مخاط چسب واژنی آهسته رهش مایکونازول نیترات برای درمان موضعی کاندیدیاز واژنی بود. برای ساخت فیلم، فرمولاسیون‌های متعددی تهیه شد و با انجام آزمایش‌ها، مقدار بارگیری دارو در فیلم، زمان آزادسازی، زمان از هم‌پاشیدگی، ضخامت، تورم‌پذیری، pH سطحی و قدرت چسبندگی در محیط In vitro مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش‌ها

مواد

مواد استفاده شده شامل پودر مایکونازول نیترات (شرکت بهوزان، رشت، ایران)، پودر HPMC 6cps و HPMC k15m (شرکت Dow آمریکا)، پودر کیتوزان (شرکت SIGMA آلمان)، پودر یودراژیت RL100 (Rohm GmbH & Co.kG آلمان)، دی‌بوتیل فتالیات، پروپیلن گلیکول، لاکتیک اسید، استون و اتانول ۹۶ درجه با درجه‌ی داروسازی بود.

روش ساخت فیلم

فیلم‌های مخاط چسب واژنی مایکونازول با روش Casting و در پلیت‌های شیشه‌ای تهیه شد. برای ساخت این فیلم‌ها، در حدود ۴۰ فرمولاسیون، با تهیه‌ی محلول ویسکوز از مخلوط مایکونازول نیترات، مقادیر متفاوتی از پلیمرهای مخاط چسب مانند HPMC با دو درجه‌ی ۶ و ۱۵۰۰۰cps، کیتوزان و یودراژیت RL100 و نیز پروپیلن گلیکول به عنوان حلال و پلاستی سایزر، آماده گردید.

محلول پلیمری حاصل توسط هیتر استیرر (IKA RH basic 2، برزیل) حدود یک ساعت با دور کم به هم زده شد تا این که ژل یکنواختی به دست آمد. این مخلوط یک شب بر روی هیتر با دمای ۳۵ درجه‌ی سانتی‌گراد باقی ماند. سپس ژل بدون حباب به پلیت شیشه‌ای تمیز پارافین‌زده منتقل شد و در آون ۵۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت تا خشک شدن کامل فیلم‌ها نگهداری گردید. از بین فیلم‌ها ۸ فرمولاسیون نتایج قابل قبول‌تری داشتند (بدین

معنی که فیلم‌ها از لحاظ ظاهری دارای سطحی یکنواخت، نرم و بدون حباب بودند تا آنالیزهای فارماسیوتیکسی روی آن‌ها انجام شود) که در جدول ۱ قابل مشاهده می‌باشد.

ارزیابی فیلم‌های مایکونازول نیترات

تعیین مقدار مایکونازول نیترات موجود در هر فیلم

از فیلم‌های تهیه‌شده‌ی قابل قبول، قطعات ۲ × ۱سانتی‌متری تهیه و وزن شد. قطعات در ۱۰۰ میلی‌لیتر بافر فسفات با pH ۴/۸ (معادل pH واژن) و دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد غوطه‌ور شدند و تا حل شدن کامل فیلم، به هم زده شدند. از محلول حاصله نمونه‌برداری انجام گرفت و با اسپکتروفوتومتر UV/Vis (UV-1650 PC، شرکت شیماتزو، ژاپن) در طول موج ۲۱۹/۱ نانومتر اندازه‌گیری شد (۸).

اندازه‌گیری آزادسازی دارو در محیط In vitro

آزادسازی دارو با استفاده از سل فرانز (Gallenkamp thermostirrer100، آلمان) اندازه‌گیری شد. تکه‌های ۲ × ۱ سانتی‌متری فیلم‌های تهیه شده، بر روی فیلتر دارای منافذ ۰/۴۵ میکرون قرار داده شد. دارو از پلیمر به محیط بافر فسفات مشابه واژن با pH ۴/۸ که در داخل سل فرانز قرار داشت، منتقل گردید. در فواصل زمانی معین ۰، ۵، ۱۵، ۲۵، ۵۵، ۸۵، ۱۱۵، ۱۴۵، ۱۷۵، ۲۰۵، ۲۳۵، ۲۶۵، ۲۹۵ و ۳۲۵ دقیقه نمونه‌های ۱ میلی‌لیتری برداشته و با بافر فسفات جایگزین شد. سپس نمونه‌ها با اسپکتروفتومتر UV-Vis در طول موج ۲۱۹/۱ نانومتر تعیین شد (۹).

تعیین زمان از هم‌پاشیدگی در محیط In vitro

قطعات ۲ × ۱ سانتی‌متری فیلم‌ها در پتری‌دیش حاوی بافر فسفات با pH ۴/۸ قرار گرفت و در حمام آب گرم چرخان (KBLee2020 Daiki، کره‌ی جنوبی) با سرعت ۵۰ دور در دقیقه و دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد گذاشته شد. زمان از هم‌پاشیدن به وسیله‌ی چشم تشخیص داده شد و زمانی که فیلم به طور کامل از هم پاشیده شد، ثبت گردید (۱۰).

تعیین ضخامت و تورم‌پذیری فیلم‌ها

ضخامت فیلم‌ها به وسیله‌ی میکرومتر دیجیتالی (GB/T14899-94، چین)، در ۵ نقطه‌ی مختلف اندازه‌گیری شد و میانگین آن‌ها ثبت شد.

جدول ۱. فرمولاسیون‌های تهیه‌شده با پلیمرهای HPMC 6cps، Chitosan، Eudragit RL100 و HPMC k15m

فرمولاسیون	PG (% w/w)	HPMC k15m (% w/w)	Eudragit RL100 (% w/w)	Chitosan (% w/w)	HPMC 6cps (% w/w)
F0	۶۰	۲/۴	-	–	–
F1	۱۴/۵	-	-	–	۲/۸
F2	۲۲	-	-	–	۲/۵
F3	۵۲	-	-	۱/۷	-
F4	۲۰	-	۲	–	-
F5	۱۹	-	۲/۹	–	-
F6	۴۳	۱/۷	–	-	-
F7	۴۸	۱/۹	–	-	-
F8	۶۰	۲/۴	–	-	-

F0 و F8: نمونه‌ی بلانک (نمونه‌ی بدون مایکونازول نیترات)

برای اندازه‌گیری میزان تورم‌پذیری فیلم‌ها، نمونه‌های فیلم وزن‌شده روی سطح پلیت شامل ۲ درصد آگار قرار گرفتند و در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه شد. سپس فیلم‌های متورم‌شده در فواصل معین وزن شدند تا به حداکثر وزن خود رسیدند و وزنشان ثابت شد. شاخص تورم‌پذیری فیلم‌ها با فرمول زیر محاسبه شد (۱۰):

درصد تورم‌پذیری فیلم = $[(W_t - W_0) / W_0] \times 100$

W_t وزن فیلم در زمان t و W_0 وزن فیلم در زمان صفر بود.

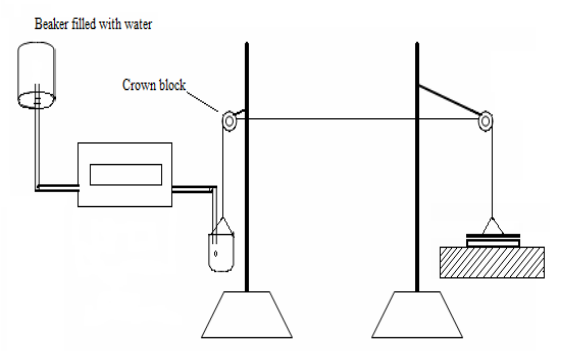
تعیین pH سطحی فیلم

pH سطحی فیلم‌ها به منظور ارزیابی امکان تحریک مخاط توسط فیلم تعیین شد. به این ترتیب نمونه‌ی فیلم در ۵ میلی‌لیتر بافر فسفات با pH ۴/۸ گذاشته شد و pH در فواصل زمانی ۲، ۴ و ۶ ساعت توسط قرار دادن الکترود pH سنج (pH Meter 632 METROHM، سوئیس) بر سطح فیلم متورم‌شده، اندازه‌گیری شد (۲).

اندازه‌گیری قدرت چسبندگی فیلم در محیط In vitro

روش‌های In vitro متعددی برای اندازه‌گیری قدرت چسبندگی فیلم‌ها وجود دارند که اغلب بر پایه‌ی اندازه‌گیری نیروی مورد نیاز برای جدا کردن فیلم از یک سطح صاف، استوار هستند. در این مطالعه نیز از سیستمی همانند آن چه که در شکل ۱ آمده است، استفاده گردید (۱۱).

بدین منظور جهت محاسبه‌ی حداقل نیروی چسبندگی ایجاد شده بین فیلم و مخاط، ابتدا قطعه‌ای از مخاط گونه‌ی گاو (نمونه‌ی داخلی) که در ابعاد ۲ × ۱ سانتی‌متر برش داده شده بود، روی سطح شیشه‌ی پایه چسبانده شد. پس از آن که مخاط مربوط با آب مقطر هیدراته شد، فیلم مورد نظر که به صفحه‌ی شیشه‌ای کوچک متصل شده بود، روی سطح مخاط فشار داده شد و به مدت یک دقیقه در تماس با آن باقی ماند. سپس آب با سرعتی معادل ۳ میلی‌لیتر در دقیقه و به صورت قطره‌ای به ظرف جمع‌کننده وارد شد. پس از آن که فیلم از سطح مخاط جدا گردید، بلافاصله افزودن آب متوقف شد و قدرت چسبندگی محاسبه گردید. این آزمایش برای هر فیلم سه بار انجام شد و عدد میانگین آن گزارش گردید (۳).



شکل ۱. دستگاه محاسبه‌ی چسبندگی فیلم

مطالعات اثر ضد قارچی فیلم‌ها در محیط In vitro

الف) تهیه‌ی سابوراد دکستروز آگار

محیط کشت سابوراد دکستروز آگار به وسیله‌ی حل کردن ۱۶/۲۵ میلی‌گرم پودر سابوراد دکستروز در ۲۵۰ میلی‌لیتر آب دیونیزه تهیه و سپس حرارت داده شد تا به جوش آمد و محلول شفافی حاصل گردید. محلول حاصل به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۱۲۱ درجه‌ی سانتی‌گراد و فشار ۱۵ پوند بر اینچ مربع (psi) در اتوکلاو (EHRET Gmbh 783 Emmendingen-Kollmarsreute، آلمان) استریل شد. محیط استریل‌شده به پتری‌دیش منتقل گردید و اجازه داده

شد تا سرد شود و برای کشت کاندیدا آلبیکنس آماده باشد.

ب) تعیین اثرات ضد قارچی فیلم‌های منتخب مایکونازول نیترات علیه کاندیدا آلبیکنس

تأثیر فیلم‌های منتخب علیه کاندیدا آلبیکنس در مقایسه با بلانک (فیلم بدون دارو، فرمولاسیون F0) و رفرانس (کرم واژینال مایکونازول نیترات ۲ درصد)، مطالعه شد. این مطالعه با قرار دادن ۰/۰۱ گرم از رفرانس که دارای ۰/۲ میلی‌گرم مایکونازول نیترات بود و قطعات ۰/۲۸۲ سانتی‌متر مربعی از فیلم‌ها بر روی محیط کشت سابوراد دکستروز آگار حاوی کاندیدا آلبیکنس، انجام شد. نمونه‌ها به مدت ۴۸ ساعت در آون با دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داده شد و بعد از این زمان قطر هاله‌ی عدم رشد اندازه‌گیری گردید (۲).

داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۷ (version 17, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون One-way ANOVA و با در نظر گرفتن سطح معنی‌داری ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

نتایج میزان مایکونازول، زمان از هم پاشیدگی، قدرت چسبندگی، وزن، ضخامت، pH سطحی و قطر هاله‌ی عدم رشد برای تأثیر ضد قارچی، درصد تورم‌پذیری در هر قطعه ۲ × ۱ متری از فیلم مایکونازول با فرمولاسیون‌های مختلف در جدول ۲ نشان داده شده است.

نمودار درصد آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های قابل قبول در شکل ۲ رسم شده است.

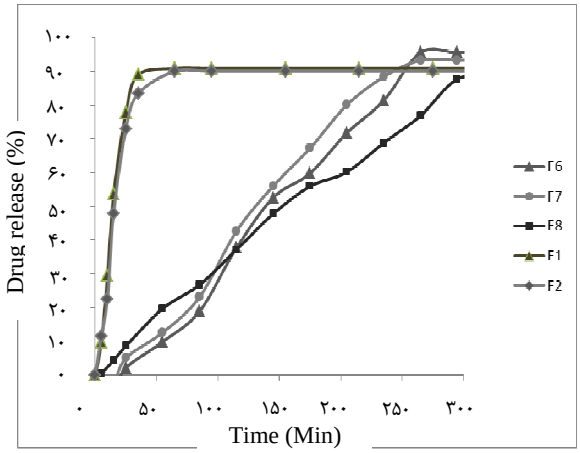
نتایج بررسی پارامترهای کینتیکی مربوط به آزادسازی دارو از فیلم‌های F1، F2، F6، F7 و F8 نیز در جدول ۳ بیان شده است.

جدول ۲. ویژگی‌های فارماسیوتیکسی فرمولاسیون‌های مختلف

فرمولاسیون	قطر هاله‌ی عدم رشد (میلی‌متر)	pH سطحی	درصد تورم‌پذیری پس از ۳۰ دقیقه	ضخامت (میکرومتر)	وزن (گرم)	قدرت چسبندگی	Load (mg)	زمان از هم پاشیدگی (دقیقه)
F0	۰	۴/۸۸	۳۲/۴۷	۱۲۷	۰/۰۲۵۵	۰/۴۸۵	۰	۱۲۴
F1	–	–	۳۲/۵۲	۱۶۳	۰/۰۲۰۱	۰/۳۹۱	۹/۰۸	۳۲
F2	-	-	۳۰/۷۱	۱۰۸	۰/۰۱۸۱	۰/۳۸۹	۸/۸	۳۰
F3	-	-	Fail	۱۷۶	۰/۰۱۸	Fail	۹/۱۷	Fail
F4	-	-	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail
F5	-	-	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail	Fail
F6	۱۹	۴/۸۶	۲۶/۴	۱۷۱	۰/۰۲۳	۰/۴۸۳	۸/۷۸	۸۲
F7	۲۰	۴/۸۵	۳۱/۱۷	۱۳۴	۰/۰۲۰۵	۰/۴۹	۸/۶۳	۱۰۵
F8	۲۱	۴/۸۲	۳۲/۳۵	۱۵۸	۰/۰۳۲۶	۰/۴۹۶	۹/۵۲	۱۲۵
رفرانس	۱۳	-	-	-	-	-	-	-

F0: فرمولاسیون بلانک (بدون مایکونازول نیترات)

رفرانس: نمونه‌ی رفرانس (کرم واژینال مایکونازول نیترات ۲ درصد)



شکل ۲. نمودار آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های F_1، F_2، F_6، F_8 و F_7

جدول ۳. نتایج بررسی پارامترهای کینتیکی مربوط به آزادسازی دارو از فیلم‌های F_1، F_2، F_6، F_7 و F_8

فرمولاسیون	نمای انتشار n	R^2
F1	۰/۳۹۴	۰/۶۳۲
F2	۰/۴۰۷	۰/۶۹۳
F6	۱/۹۱۴	۰/۹۴۴
F7	۱/۵۲	۰/۹۳۴
F8	۰/۰۶۰۱	۰/۹۸۸

پس از انجام آنالیزهای نهایی و تست آزادسازی مشخص شد که فرمولاسیون‌های F7 و F6 از لحاظ آماری در زمان از هم‌پاشیدگی، مقدار داروی آزادشده، چسبندگی و قطر هاله‌ی عدم رشد به طور معنی‌داری با سایر فرمولاسیون‌ها اختلاف داشتند.

بحث

در سال‌های اخیر توجه بر روی سیستم‌های دارورسانی کنترل‌شده و تکنیک‌های به کار برده‌شده بر روی آن‌ها سبب ارائه‌ی سیستم‌های مؤثر از داروها برای استفاده در مخاط‌های مختلف مانند دهان، بینی، چشم، مقعد و واژن گردیده است. این سیستم‌ها شامل سیستم‌های مخاط چسب طولانی اثر به شکل قرص، پچ و فیلم پلیمری به بازار دارویی ارائه شده‌اند. از بین اشکال مخاط چسب، فیلم‌ها به دلیل انعطاف‌پذیری مناسب، قابلیت حمل و نقل آسان، امکان تولید در مقیاس زیاد، استفاده‌ی راحت بدون نیاز به اپلیکاتور برای اشکال واژنی، اتصال پایدار به مخاط واژن نسبت به ژل‌ها و عدم خروج از حفره‌ی واژن و وجود جنبه‌های زیبایی آن بر اشکال معمول واژنی برتری دارند (۵، ۲).

برای تهیه‌ی فیلم مخاط چسب مایکونازول از پلیمر کیتوزان به منظور درمان برفک و کاندیدیاز دهانی استفاده شده است. مقدار مایکونازول استفاده شده ۰/۵۲۴ میلی‌گرم بر سانتی‌متر مربع گزارش شد. با توجه به مقادیر درمانی بیان‌شده برای کاندیدیاز دهان و واژن در کتب مرجع، به میزان بیشتری از این دارو برای تهیه‌ی فیلم با تأثیر مناسب نیاز بود (۲).

فرمولاسیون‌های متعددی از کیتوزان با مقدار ۱۰ مایکونازول ساخته شد، ولی با این مقدار از دارو امکان تهیه‌ی فیلم با کیتوزان وجود نداشت و مایکونازول در فیلم رسوب می‌کرد. در این میان تنها فرمولاسیون F_3 شرایط مناسب‌تری داشت که به دلیل وجود جمع‌شدگی (Shrink) و عدم تکرارپذیری در ساخت، این فرمولاسیون نیز رد شد.

برای ساخت فیلم‌های مایکونازولی در حدود ۴۰ فرمولاسیون با پلیمرهای مختلف تهیه شد. اما با توجه به حلالیت مایکونازول و پارامترهای متعددی که در ساخت فیلم‌ها باید رعایت شود و همچنین سازگاری که باید بین اکسیپیان‌ها و دارو وجود داشته باشد امکان تغییرات زیاد در اجزا فرمولاسیون وجود نداشت. به همین دلیل فیلم پلیمری یکنواخت با ویژگی‌های مناسب (یعنی تشکیل فیلم منسجم و

دارای سطحی یکنواخت، نرم و بدون حباب) به چند فرمولاسیون محدود شد.

فرمولاسیون‌های تهیه شده از پلیمر یودراژیت همگی دارای رسوبات غیر یکنواخت مایکونازول بودند. همچنین از لحاظ خصوصیات فیزیکی و ظاهری غیر قابل قبول بودند.

از بین فرمولاسیون‌های تهیه‌شده با HPMC 6cps دو فرمولاسیون F_1 و F_2 از لحاظ ظاهری و خواص مکانیکی شرایط خوبی داشتند اما پس از انجام تست آزادسازی مشخص شد که زمان آزادسازی دارو بسیار کوتاه و در حدود ۳۰ دقیقه بود. مکانیسم آزادسازی دارو برای این دو فرمولاسیون انتشار فیکی بود ($n < ۰/۵$). بنابراین با توجه به هدف مطالعه که تهیه‌ی فیلم‌های مخاط چسب آهسته رهش بود، این فرمولاسیون‌ها نیز رد شدند.

اما در مورد فرمولاسیون‌های تهیه‌شده از HPMC k15M سه فرمولاسیون F8 و F7 و F6 از لحاظ خصوصیات ظاهری و فیزیکی به طور کامل مناسب بودند. همچنین فرمولاسیون‌های تهیه‌شده دامنه‌ی مناسب و قابل قبولی از pH را داشتند که سازگار با pH طبیعی مخاط واژن در افراد سالم (۴/۸) بود. این مسأله بیانگر این است که این فیلم‌ها هیچ گونه اثر تحریکی برای مخاط واژن ایجاد نمی‌کنند.

نتایج نشان دادند که که فرمولاسیون‌های F7 و F6 از لحاظ آماری در زمان از هم پاشیدگی، مقدار داروی آزادشده، چسبندگی و قطر هاله‌ی عدم رشد با سایر فرمولاسیون‌ها اختلاف معنی‌داری داشتند. این تفاوت بیانگر این است که تغییر در میزان پلیمرها باعث تغییرات معنی‌دار در تست‌های مزبور می‌شود.

بنابراین فرمولاسیون F8 فرمول نهایی و ایده‌آل برای فیلم مخاط چسب آهسته رهش واژینال مایکونازول است. نتایج نشان داد که کاندیدا آلبیکنس در مقایسه با نمونه‌ی رفرانس، نسبت به فرمول F8 حساسیت بیشتری نشان داد و بنابراین فعالیت ضد قارچ این فرمولاسیون در مقایسه با بلانک و رفرانس حائز اهمیت بود. نتایج مطالعات ضد قارچی نقش قابل توجه پروپیلن گلیکول را به عنوان حلال در افزایش آزادسازی مایکونازول و در نتیجه اثر بهتر ضد قارچ را تأیید می‌کنند. تهیه‌ی این فرمولاسیون سریع‌تر است، ضخامت و چسبندگی قابل قبول و مناسب و همچنین زمان آزادسازی طولانی‌تر (حدود ۵ ساعت) داشت، که برای هدف ما مناسب بود. مکانیسم آزادسازی دارو از این فرمولاسیون از مدل Supper case II پیروی می‌کرد ($n > ۱$). بنابراین بهترین فرمولاسیون با چسبندگی مناسب و سرعت آزادسازی مورد نظر شامل ۱۰ میلی‌گرم مایکونازول و ۱ گرم HPMC k15M بود که مایکونازول را در طول ۵ ساعت آزاد کرد.

تشکر و قدردانی

در پایان نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از تکنسین محترم آزمایشگاه فارماسیوتیکس، سرکار خانم مؤذن، تکنسین محترم آزمایشگاه میکروب‌شناسی، سرکار خانم شفیع‌زاده و همه‌ی عزیزانی که به نحوی در مراحل مختلف اجرای این مطالعه همکاری داشتند، قدردانی نمایند. همچنین از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به دلیل تأمین هزینه‌های این طرح پژوهشی سپاسگزاری می‌نماییم.

References

1. Abolfazli R. Preparation and in vitro assessment of various mucosa-adhesive films for buccal delivery. DARU J Pharm Sci 2000; 8(1-2): 9-18.
2. Bazigha KR, Khan SA. In vitro evaluation of miconazolemucoadhesivebuccal films. Int J Appl Pharm 2010; 2(4): 23-6.
3. Patel Geeta M, Patel Anita P. A novel effervescent bioadhesive vaginal tablet of ketoconazole: formulation and in vitro evaluation. Int J Pharm Tech Res 2010; 2(1): 656-67.
4. Sudeendra BR, Umme H, Gupta RK, Shivakumar HG. Development and characterization of bioadhesive vaginal films of clotrimazole for vaginal candidiasis. Acta Pharm Sci 2010; 52: 417-26.
5. Dobaria NB, Badhan AC, Mashru RC. A novel itraconazole bioadhesive film for vaginal delivery: design, optimization, and physicodynamic characterization. AAPS Pharm Sci Tech 2009; 10(3): 951-9.
6. Shahraz S, Ghaziani T. Iran Pharma: a comprehensive text book of drug information. 2nd ed. Tehran, Iran: Teimourzadeh Publications; 2007. p. 821.
7. Collins CD, Cookinham S, Smith J. Management of oropharyngeal candidiasis with localized oral miconazole therapy: efficacy, safety, and patient acceptability. Patient Prefer Adherence 2011; 5: 369-74.
8. Arya A, Chandra A, Sharma V, Pathak K. Fast dissolving oral films: an innovative drug delivery system and dosage form. Int J Chem Tech Res 2010; 2(1): 576-83.
9. Ankur J, Naveen V, Hemant K. Development of antifungal emulsion based gel for topical fungal infection(s). International Journal of Pharma Research and Development 2011; 2(12): 18-25.
10. Goudanavar PS, Bagali RS, Patil SM, Chandashkhara S. Formulation and in-vitro evaluation of mucoadhesivebuccal films of glibenclamide. Der Pharm Letter 2010; 2(1): 382-7.
11. Kumar SV, Gavaskar B, Sharan G, Rao YM. Overview on fast dissolving films. Int J Pharmacy and Pharm Sci 2010; 2(3): 29-33.

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 30, No. 216, 2nd Week, February 2013

Received: 31.10.2012

Accepted: 29.12.2012

Preparation and Pharmaceutical Evaluation of Miconazole Nitrate Mucoadhesive Films for Vaginal Candidiasis

Rahim Bahri Najafi Pharm D, PhD[1], Zahra Maghrouri[2], Mohammad Peikanpour Pharm D[3]

Original Article

Abstract

Background: Mucoadhesive dosage forms including tablets, gels, ointments, patches, and films have received great attention during recent years. They facilitate the topical release and hence better absorbance of the drug. We tried to design miconazole nitrate mucoadhesive films to affect vaginal candidiasis.

Methods: The prepared polymeric films contained 10 mg miconazole nitrate, mucoadhesive polymers (hydroxypropyl methylcellulose 6cps and K15M, chitosan, and Eudragit RL100), and propylene glycol (PG) as solvent and plasticizer. These films were made by solvent casting method. The films were assessed in terms of various physical and pharmaceutical properties such as thickness, swelling capacity, surface pH, disintegration time, miconazole nitrate loading, in vitro drug release, mucoadhesion, and antifungal effect against *Candida albicans* compared to miconazole vaginal cream.

Findings: The mean weight and thickness of suitable films were 0.022 g and 148 micron, respectively. The highest miconazole nitrate loading was 9.5 mg. Swelling index, time of disintegration, and adhesiveness of films were acceptable.

Conclusion: The films containing hydroxypropyl methylcellulose K15M had a uniform appearance and adequate strength and adhesion with optimum release pattern in five hours.

Keywords: Vaginal candidiasis, Miconazole nitrate, Mucoadhesive film

Citation: Bahri Najafi R, Maghrouri Z, Peikanpour M. **Preparation and Pharmaceutical Evaluation of Miconazole Nitrate Mucoadhesive Films for Vaginal Candidiasis.** J Isfahan Med Sch 2013; 30(216): 2103-12

* This paper is derived from a Pharm D thesis No. 389441 in Isfahan University of Medical Sciences.

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

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

3- Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy AND Pharmaceutical Research Center, Isfahan, Iran

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