(مقالهٔ پژوهشی)

تهیهٔ ژل آنتی‌سلولیت آمینوفیلین و بررسی اثر جذب‌افزایی دی_لیمونن و اتانول بر میزان جذب پوستی دارو در مدل پوست مار

مریم کوچک[1*]، آرمیتا امیدی[2]، نگین نصیرآبادی[3]

۱- دانشیار گروه فارماسیوتیکس.
۲- دکترای عمومی داروسازی.
۳- کارشناس آزمایشگاه فارماسیوتیکس.

۱- مرکز تحقیقات فن‌آوری نانو، گروه فارماسیوتیکس، دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۲ و۳- گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی ،دانشگاه علوم پزشکی جندی-شاپور اهواز، اهواز، ایران.

* نویسندهٔ مسؤول:
مریم کوچک؛ مرکز تحقیقات فن‌آوری نانو، گروه فارماسیوتیکس، دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی-شاپور اهواز، اهواز، ایران.
تلفن: ۰۰۹۸۹۱۶۳۱۳۰۲۰۴
Email: koochekm@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: هدف از این مطالعه، تهیهٔ ژل‌های آمینوفیلین و بررسی اثر اتانول و دی-لیمونن بر افزایش جذب پوستی دارو از پوست مار می‌باشد.

روش بررسی: ژل آمینوفیلین ۲ درصد با استفاده از تئوفیلین و اتیلن دی‌امین به‌عنوان مواد تشکیل‌دهندهٔ آمینوفیلین و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز F4M و پروپیلن گلیکول به‌ترتیب به‌عنوان عوامل ژل‌کننده و کمک حلال تهیه گردید. اتانول یا دی-لیمونن ۵ درصد به فرمولاسیون اضافه گردید. اثر این افزاینده‌های جذب بر پارامترهای عبورپذیری دارو شامل سرعت دیفوزیون(J)، ضریب نفوذپذیری (Kp) و فاکتور جذب‌افزایی(EF) از غشای پلیمری و پوست مار مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: هر دو جذب‌افزا به‌طور معناداری ($P<۰/۰۵$) سبب افزایش جذب آمینوفیلین از پوست مار گردیدند، اما این دو ماده سبب کاهش عبورپذیری دارو از غشای پلیمری شدند. افزایش جذب پوستی توسط دی-لیمونن ($EF=۲/۹۱\pm۰/۰۲$) برای آمینوفیلین که یک داروی هیدروفیل است نسبت به اتانل ۶۰ درصد ($EF=۶/۶۱\pm۱/۰۵$) به‌طور معناداری کمتر بود($P<۰/۰۵$). دی-لیمونن و اتانول هر دو اثر جذب‌افزایی پوستی خود را با یک زمان تأخیر ایجاد نمودند.

نتیجه‌گیری: دی-لیمونن و اتانول هر دو قادر به افزایش جذب آمینوفیلین از پوست مار هستند. با توجه به اثر کاهندهٔ آنها در سرعت عبور دارو از غشای سلولزی، قدرت جذب‌افزایی این دو ماده را می‌توان به تغییر وابسته به زمان در ساختمان لایهٔ شاخی پوست و کاهش مقاومت آن نسبت داد.

کلیدواژگان: آمینوفیلین، آنتی‌سلولیت، جذب‌افزا، دی- لیمونن، اتانول، پوست مار.

دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۴/۳۰ **دریافت مقالهٔ اصلاح‌شده: ۱۳۹۲/۱۰/۱۶** **اعلام قبولی: ۱۳۹۲/۱۱/۲۰**

مجلهٔ علمی پزشکی جندی‌شاپور، دورهٔ ۱۳، شمارهٔ ۳، ۱۳۹۳

مقدمه

سلولیت تجمع توده‌های چربی زیر جلدی و بافت همبند است که در ۸۰–۹۸ درصد زنان بالغ به‌خصوص در نواحی کمر، باسن و ران دیده می‌شود. اصطلاح سلولیت جهت توصیف حالت پوست پرتقالی یا Cottage Cheese در پوست نواحی کمر، باسن و ران به‌کار می‌رود(۱–۳). سلولیت سبب آسیب و یا مرگ نمی‌شود؛ پس نمی‌توان آن را یک حالت پاتولوژیک نامید. به‌نظر می‌رسد که یک علت هورمونی در به‌وجود آمدن سلولیت نقش اساسی را ایفا می‌کند (۴).

روش‌های درمانی بسیاری جهت کنترل و یا کاهش سلولیت به‌کار رفته‌اند. در این زمینه می‌توان به کاهش عوامل تشدیدکننده، درمان‌های فیزیکی و مکانیکی نظیر لیپوساکشن، ماساژ–ساکشن، لیپولیز با لیزر، تزریق فسفاتید کولین و استفاده از عوامل فارماکولوژیک مانند گزانتین‌ها، رتینوئیدها، لاکتیک اسید و فرآورده‌های گیاهی اشاره نمود (۵). محصولات تجاری بسیاری به نام آنتی‌سلولیت به‌صورت غیر نسخه‌ای به فروش می‌رسند که نیاز به مطالعات جامعی در مورد اثربخشی آنها احساس می‌شود. در این میان، اثربخشی آمینوفیلین و رتینوئیدها مورد تأیید قرار گرفته است (۶).

آمینوفیلین مانند کافئین یکی از مشتقات گزانتین است که با مهار آنزیم فسفو دی استراز و در نتیجه کاهش cAMP، و همچنین با مسدود کردن گیرنده‌های آدنوزین، سبب تسریع روند لیپولیز در سلول‌های چربی می‌شود (۷).

فرآورده‌های موضعی بسیاری از گزانتین‌ها به‌خصوص آمینوفیلین و کافئین به‌صورت ژل، کرم و یا پچ جهت درمان سلولیت به بازار عرضه شده است (۷، ۸).

بزرگ‌ترین مانع در موفقیت درمان موضعی آنتی‌سلولیت، ناتوانی مواد مؤثره به نفوذ قابل توجه در پوست است (۵).

افزایش‌دهنده‌های جذب، موادی هستند که به‌طور موقت، نفوذپذیری پوست را افزایش می‌دهند. این افزایش از راه‌های گوناگونی مانند: ایجاد آسیب برگشت‌پذیر در استراتوم کورنئوم، بالا بردن فعالیت ترمودینامیکی، انتشار و یا حلالیت دارو در حامل، برداشتن چربی پوست و غیره امکان‌پذیر است. در انتخاب یک افزایش‌دهنده علاوه بر خاصیت افزایش‌دهندهٔ نفوذپذیری، عدم سمیت پوستی و سازگاری فیزیکوشیمیایی آن با اجزای دیگر سیستم نیز اهمیت دارند (۹–۱۱).

هدف از انجام این تحقیق، تهیهٔ ژل آنتی‌سلولیت آمینوفیلین و بررسی اثر افزایش‌دهنده‌های جذب مختلف بر عبور پوستی دارو از ژل در مدل پوست مار می‌باشد.

روش بررسی

مواد مورد استفاده شامل: هیدروکسی پروپیل‌متیل سلولز (DOW CHEMICHAL, USA) 50 cps، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز F4M (COLORCON Company)، تئوفیلین انیدر، اتیلن دی‌آمین، پتاسیم هیدروژن فسفات، سدیم سولفیت، پروپیلن گلیکول، دی–لیمونن، (MERCK,

(Germany، اتانول (شرکت اصطلک، ایران)، پوست دگردیسی‌شدهٔ مار افعی Vipera lebetina (اهدایی سرم‌سازی رازی) می‌باشد.

تهیهٔ ژلHPMC بدون دارو

برای تعیین نوع و غلظت مناسب HPMC برای تهیهٔ ژل، از غلظت‌های ۲، ۳ و ۵ درصد وزنی-وزنی HPMC F4M و غلظت‌های ۲، ۳، ۴، ۵ و ۶ درصد وزنی-وزنی HPMC 50 استفاده گردید. بدین‌منظور، حدود ۲۵ درصد از آب فرمول تا دمای ۸۰ درجهٔ سانتی‌گراد حرارت داده شد و مقادیر مورد نیاز از پلیمر توزین و ضمن هم زدن در زیر همزن برقی به آب گرم اضافه گردید و پس از ایجاد پراکندگی کامل پلیمر در آب با آب سرد به وزن مورد نظر رسانده شد. نمونه‌های ساخته‌شده از نظر خصوصیات ظاهری مانند یکنواختی، شفافیت، قوام و گسترش‌پذیری روی پوست، به‌طور چشمی مورد بررسی قرار گرفتند.

تهیهٔ ژل آمینوفیلین ۲ درصد در HPMC F4M ۳درصد آمینوفیلین مطابق روش ذکرشده در کتاب مرجع رمینگتون از واکنش سادهٔ تئوفیلین و اتیلن دی‌آمین تهیه گردید(۱۲). در تهیهٔ ژل ۲ درصد آمینوفیلین از اجزا و مقادیر موجود در جدول ۱ استفاده شد. ابتدا به حدود ۲۵ درصد از آب فرمول مقادیر لازم پروپیلن گلیکول (کمک حلال)، تئوفیلین و اتیلن دی‌آمین افزوده شد، سپس محلول تا دمای ۸۰ درجه حرارت داده شد و HPMC به‌صورت تدریجی و در زیر همزن به آن اضافه شد. پس از یکنواخت شدن، ژل حاصل به وزن رسانده شد.

تهیهٔ ژل‌های آمینوفیلین حاوی ۵ درصد دی-لیمونن

ژل به روش بالا تهیه و قبل از به وزن رساندن دی-لیمونن به میزان ۵ درصد فرمول به آن اضافه شد. کلیهٔ نمونه‌ها در ۳ نوبت تهیه و مورد ارزیابی قرار گرفتند.

ژل‌های آمینوفیلین حاوی اتانول

این ژل‌ها مطابق فرمول جدول ۱ تهیه گردید، ولی به-جای آب از اتانول ۶۰ درصد استفاده شد. جهت اختلاط مواد ابتدا به بخشی از محلول اتانولی تئوفیلین و اتیلن دی آمین افزوده گردید. HPMC با پروپیلن گلیکول در دمای ۴۰ درجه حرارت داده شده و به بقیهٔ محلول اضافه و پس از هم خوردن به وزن رسانده شد.

از هر کدام از فرمول‌ها حداقل ۳ نمونه تهیه گردید و از نظر خصوصیات فیزیکی و ظاهری نظیر رنگ، یکنواختی، ویسکوزیته و گسترش‌پذیری مورد بررسی قرار گرفت. همچنین عبورپذیری دارو از خلال پوست مار مورد بررسی قرار گرفت.

بررسی عبورپذیری دارو از غشای پلیمری

تست عبورپذیری توسط سلول‌های انتشاری یک محفظه‌ای در دمای ۳۷ درجه و از خلال غشای استات سلولز (cut-off =12K, Millipore ,USA) و در فاز گیرنده بافر فسفات pH=۷/۴ صورت گرفت.

غشا، ۲۴ ساعت قبل از تعبیه شدن بر روی سلول انتشاری در بافر فسفات pH=۷/۴ قرار گرفت تا با فاز گیرنده، هیدراته شده و به تعادل برسد. یک گرم از ژل شاهد و یا ژل‌های حاوی جذب‌افزا روی سطح بیرونی غشا (۱۵/۲ cm^2) قرار گرفت و در فواصل زمانی معین از فاز گیرنده نمونه‌برداری شد و با حلال تازه جایگزین گردید. جذب نمونه‌ها در طول موج ۲۷۲ نانومتر خوانده و غلظت‌ها محاسبه گردید.

بررسی عبورپذیری دارو از خلال پوست مار

به‌عنوان غشا از پوست پشت مار (Dorsal) افعی Vipera Lebetina پوست‌اندازی‌شده (Shed Snake) که از مرکز تحقیقات و سرم‌سازی رازی واقع در کرج تهیه گردیده بود، استفاده شد. پوست‌ها در مدت نگهداری در فریزر قرار می‌گرفتند و در زمان کاربرد از فریزر خارج و در آب مقطر دمای ۴۰ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه غوطه‌ور می‌شدند تا هیدراته شده و آمادهٔ استفاده شوند. سپس نمونه‌های با ابعاد $4 \times 4\ cm^2$ از آن بریده و پس از اطمینان از سالم بودن و یکدست بودن غشا روی دهانهٔ سلول‌های انتشاری تعبیه می‌شدند. روش کار کاملاً مشابه قبل تکرار گردید.

در انتهای آزمایش برای اطمینان از سالم بودن غشا بر روی آن یک قطره متیلن بلو ریخته می‌شد و در صورت آبی شدن رنگ فاز گیرنده نتایج آن سلول حذف می‌شد.

تعیین سرعت نفوذپذیری از پوست

طبق قانون اول فیک، در شرایط پایا و در صورت برقراری شرایط سینک، میزان مادهٔ نفوذ کرده از واحد سطح نسبت به زمان (dQ/dt) برابر است با:

$$dQ/dt = Cd \cdot kp \qquad \text{معادلهٔ ۱}$$

که در آن Cd غلظت در بخش گیرنده و kp ضریب نفوذپذیری می‌باشد. Q برابر m/s یعنی مقدار داروی عبورکرده بر واحد سطح غشای در تماس با نمونهٔ دارویی می‌باشد. dQ/dt همان سرعت دیفوزیون (J_{ss}) است که از شیب نمودار مقدار داروی آزاد شده در واحد سطح در مقابل زمان بدست می‌آید (۱۳).

میزان تأثیر جذب‌افزا نیز با مقایسهٔ سرعت نفوذپذیری در حضور جذب‌افزا و بدون آن و از طریق فاکتور جذب-افزایی (Enhancement Factor) که از معادلهٔ ۲ محاسبه می‌شود، تعیین می‌گردد (۱۴).

$$EF = J_{enhaner} / J_{without} \qquad \text{معادلهٔ ۲}$$

که در آن $J_{without}$ سرعت نفوذپذیری بدون حضور جذب‌افزا و $J_{enhaner}$ سرعت نفوذپذیری در حضور جذب‌افزا می‌باشد. نتایج k_p به‌دست آمده از هر جذب‌افزا از طریق تست رگرسیون آماری آنووا (ANNOVA) با نمونه‌های بدون جذب‌افزا مقایسه گردید. برای تعیین معنادار بودن اختلاف EF جذب‌افزاها از تست توکی استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز به‌عنوان پلیمر تشکیل‌دهندهٔ هیدروژل مورد استفاده قرار گرفت و دو نوع تجاری آن با درجهٔ ویسکوزیتهٔ مختلف مورد مقایسه قرار گرفتند. ژل‌های تهیه‌شده از HPMC۵۰ در غلظت‌های کمتر از ۵ درصد کم‌قوام بوده و حالت ژلی مناسبی تشکیل نمی‌دادند. غلظت‌های ۵ و ۶ درصد نیز قوامی مشابه ژل ۳ درصد HPMC F4M داشتند، اما استعمال این نمونه‌ها بر روی پوست که با تبخیر حلال همراه بود، ایجاد جرم‌هایی ناخوشایند می‌نمود که از روی پوست جدا می‌شد. با توجه به وزن مولکولی پایین این پلیمر نسبت به F4M، علت این امر احتمالاً بالا بودن غلظت مورد نیاز از این پلیمر برای ایجاد ویسکوزیتهٔ

مطلوب است که سبب به‌جای گذاشتن جرم زیادی روی پوست می‌شود.

با توجه به نتایج مربوطه، ژل ۳درصد F4M HPMC به‌عنوان ژل پایه برای کاربرد در نمونه‌های دارویی انتخاب شد.

ژل‌های دارویی حاوی و فاقد جذب‌افزا از یکنواختی، شفافیت، قوام و گسترش‌پذیری مناسبی بر روی پوست برخوردار بوده و در مدت ۱۰ و ۶۰ روز پس از نگهداری در دمای اتاق، هیچ‌گونه تغییر خصوصیات ظاهری و یا کریستالیزاسیون در آن مشاهده نگردید.

رنگ ژل‌های حاوی دی-لیمونن کمی به سمت کرم رنگ متمایل بود، ولی سایرین بی‌رنگ بودند. هیچ‌کدام از نمونه‌ها بر روی پوست ایجاد سوزش نمی‌نمود و جرمی به‌جای نمی‌گذاشت.

نتایج بررسی عبورپذیری آمینوفیلین از غشای پلیمری

نتایج مربوط به عبورپذیری آمینوفیلین از غشای پلیمری در نمودار ۱ آمده است. عبورپذیری دارو از غشای پلیمری بسیار خوب بود؛ به‌طوری‌که در عرض ۳ ساعت بعد از تجویز ژل بدون جذب‌افزا ۲/۳۵±۷۰ درصد از دارو از غشا عبور نمود. افزودن اتانول و یا دی-لیمونن به‌عنوان جذب‌افزا نه تنها اثری بر افزایش عبورپذیری دارو نداشت، بلکه هر دو جذب‌افزا سرعت عبور را تا حد معناداری ($P<0/05$) کاهش دادند. بالا بودن سرعت عبور دارو می‌تواند ناشی از قابلیت نفوذپذیری زیاد دارو از این غشای پلیمری باشد. حلالیت در آب آمینوفیلین نیز گرادیان غلظتی بالایی به‌عنوان نیروی محرکه دیفوزیون ایجاد نموده است. آمینوفیلین در اتانول نامحلول است و شاید علت کم شدن سرعت عبور، کاهش فعالیت ترمودینامیکی دارو در فاز دهنده باشد. دی-لیمونن نیز یک ترپن لیپوفیل است که ممکن است با اثرگذاری بر حلالیت دارو (کاهش حلالیت) در ژل سرعت عبور را کاهش می‌دهد.

نتایج بررسی عبورپذیری آمینوفیلین از خلال پوست مار

در مطالعات برون‌تن حیوانی، جهت ارزیابی میزان جذب پوستی داروها از پوست جداشدهٔ حیوانات استفاده می‌شود. مدل‌های پوست حیوانی بر اساس تراکم فولیکول‌های مو به سه نوع پرمو، پرزدار و بدون مو تقسیم می‌شوند. از بین پوست‌های متعددی که به‌کار می‌روند، پوست مار و خوک اهلی مدل‌های مناسب‌تری هستند. پوست مار ضخامت و محتوای چربی مشابه پوست انسان دارد و از این نظر جایگزین مناسبی به‌شمار می‌رود (۱۵، ۱۶).

نمودار ۲ عبورپذیری آمینوفیلین از خلال پوست مار به‌دنبال استفاده از ژل‌های مختلف را نشان می‌دهد. همچنان‌که مشاهده می‌گردد عبورپذیری دارو از ژل فاقد جذب‌افزا به شدت پایین است و بعد از ۶ ساعت کمتر از ۱ درصد دارو عبور نموده است. این تفاوت در سرعت عبورپذیری نشان‌دهندهٔ مقاومت بالای سد لایه شاخی در مقابل عبور داروهای پلار است. جذب آمینوفیلین به‌دلیل ماهیت یونیزهٔ آن از پوست مار بسیار کم است. هر دو جذب‌افزای به‌کار رفته در این مطالعه سبب افزایش جذب آمینوفیلین گردیدند.

جدول ۲ مقایسهٔ اثر جذب‌افزاها بر سرعت و پارامترهای عبورپذیری دارو از خلال پوست مار را نشان می‌دهد. مقایسهٔ پارامترهای Jss، Kp و EF کلیهٔ نمونه-های حاوی جذب‌افزا و فاقد آن از طریق آنالیز واریانس ANOVA-Single Factor بیانگر وجود اختلاف آماری معنادار بود (P<۰/۰۵). همچنان‌که مشاهده می‌شود قدرت جذب‌افزایی اتانول (EF=۶/۶۱±۱/۰۵) نسبت به دی‌لیمونن (EF=۲/۹۱±۰/۰۲) بیشتر است. دی لیمونن اثر خود را با یک زمان تأخیر ایجاد نمود که می‌تواند به‌دلیل تغییر ساختمانی وابسته به زمان لایه شاخی باشد.

دی-لیمونن یک ترپن حلقوی لیپوفیل است. ترپن‌ها روغن‌های فرار استخراج‌شده از مواد طبیعی هستند که در غلظت‌های ۱-۵ درصد توان قابل توجهی در افزایش نفوذپذیری پوست دارند و برخلاف بسیاری از جذب-افزاها که به‌دلیل عوارض ناخواسته مصرفشان محدود شده است، از تحریک‌کنندگی کمی برخوردارند (۱۷). ترپن‌ها با تغییر ساختمان لیپیدی لایهٔ شاخی به عبورپذیری داروها از این سد پوستی کمک می‌کنند. آنالیزهای DSC لیپیدهای لایهٔ شاخی بیانگر تغییرات بیشتر انتروپی لیپیدهای پوست بعد از مجاورت با دی- لیمونن در مقایسه با ترپن‌های هیدروفیلی چون ۱-۸-سینئول، منتون و نرولیدول می‌باشد. این تغییر سیالیت و کاهش لیپیدهای پوست در دمای اتاق را نشان می‌دهد. همچنین مؤید اثر کاهش نقطهٔ انجماد این لیپیدها است. اگرچه این تغییر ساختمانی در حضور دی-لیمونن بیشتر بوده، اما جذب پوستی 5-FU که یک داروی پلار است را فقط ۴ برابر نموده است؛ در حالی‌که ترپن‌های هیدروفیل توانسته‌اند سرعت جذب را تا ۲۴ برابر افزایش دهند (۱۸). بنابراین تغییر سیالیت یا کاهش لیپید در ساختمان لایهٔ شاخی تنها مکانیسم افزایش جذب برای داروهای پلار نمی‌باشد. سایر مطالعات نشان داده است که دی-لیمونن برخلاف ترپن‌های هیدروفیل توانایی جذب‌افزایی پوستی داروهای لیپوفیل را بیش از هیدروفیل دارد (۱۷). در این مطالعه نیز این جذب‌افزا برای آمینوفیلین که یک داروی پلار است، قدرت جذب‌افزایی محدودی را نشان داد.

کاربرد اتانول در مطالعهٔ حاضر باعث افزایش قابل توجهی در سرعت نفوذ دارو ($mcg.cm^{-2}.hr^{-1}$ ۱۳/۲۲±۲/۱۰۵) از پوست مار گردید. البته این افزایش عبورپذیری با زمان تأخیری معادل ۰/۶۲±۰/۰۷۷ ساعت صورت گرفت.

اتانول بر ساختار پروتئینی لایهٔ شاخی اثر می‌گذارد و با کاهش دانسیته پیوندهای کراس لینک در پروتئین‌های پوشش دور سلولی و داخل سلولی از یک طرف مساحت سطح عبور را افزایش داده و از سوی دیگر، مسیر عبور را کوتاه می‌نماید. ترکیباتی چون اتانول و پروپیلن گلیکول می‌توانند جایگزین آب در زنجیره‌های پروتئینی شده و باعث تغییر آرایش پروتئین‌ها از α-Helix به β-Sheet گردند (۱۹،۲۰). این تغییر با کاهش پیچ و خم زنجیرهای پروتئینی مسیر عبور را کوتاه می‌نماید. اتانول همچنین می‌تواند با افزایش حلالیت داروها فعالیت ترمودینامیکی آنها را در فاز دهنده افزایش دهد. این مکانیسم اخیر برای داروهای کم محلول در آب مؤثر است و برای دارویی چون آمینوفیلین که حلالیت بالاتری در آب نسبت به الکل دارد می‌تواند عاملی محدودکننده در سرعت عبورپذیری دارو از پوست محسوب گردد. کم

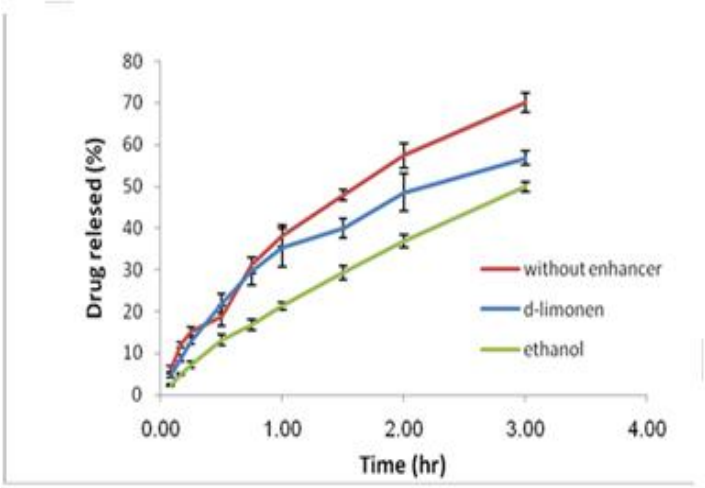
شدن عبورپذیری از غشای پلیمری و همچنین وجود زمان تأخیر در جذب دارو از پوست مار در حضور اتانول، مؤید مطلب فوق و نشان‌دهندهٔ تأثیر تدریجی اتانول بر ساختار لایهٔ شاخی می‌باشد.

جدول ۱: اجزا و مقادیر ژل آمینوفیلین ۲ درصد فاقد جذب‌افزا

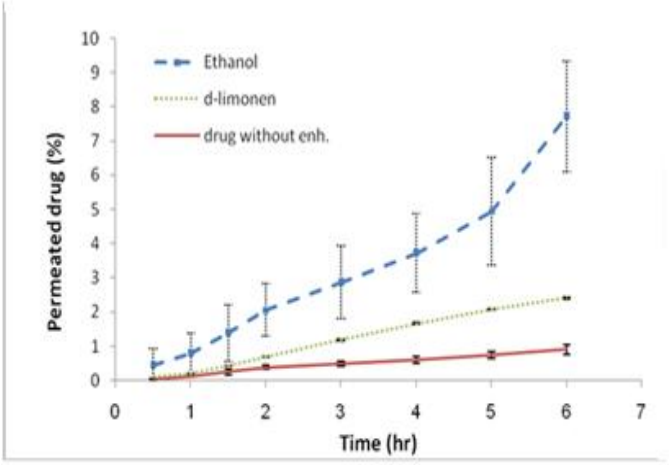
اجزای فرمول	مقادیر (درصد)
هیدروکسی پروپیل متیل سلولز F4M	۳
تئوفیلین	۱/۷
اتیلن دی آمین	۰/۳
پروپیلن گلیکول	۱۵
آب مقطر	به اندازهٔ کافی تا ۱۰۰ گرم

جدول۲: مقایسهٔ اثر جذب‌افزاهای مختلف بر سرعت عبورپذیری آمینوفیلین از خلال پوست مار و پارامترهای جذب‌افزایی آنها

جذب‌افزا	J±SD ($mcg.cm^{-2}.hr^{-1}$)	K_P±SD ($10^{-6}cm.hr^{-1}$)	EF±SD
–	۱/۹۹۸±۰/۲۸	۹۹/۹۰±۱۴/۰۲	۱
دی-لیمونن ۵ درصد	۵/۸۲±۰/۰۵	۲۹۱/۱۴±۲/۲۷	۲/۹۱±۰/۰۲
اتانول	۱۳/۲۲± ۲/۱۰۵	۶۶۱/۰۳±۱۰۵	۶/۶۱±۱/۰۵



نمودار ۱: مقایسهٔ سرعت عبور آمینوفیلین از ژل‌های فاقد جذب‌افزا، حاوی دی- لیمونن و حاوی اتانول از خلال غشای پلیمری در محیط بافر فسفات با pH= ۷/۴ (Mean ±SD , n=۴)



نمودار ۲: مقایسهٔ سرعت عبور داروی موجود در ژل آمینوفیلین حاوی ۵ درصد دی- لیمونن، اتانول و فاقد جذب‌افزا از خلال پوست مار در محیط بافر فسفات pH= ۷/۴ (Mean ±SD ,n=۳)

نتیجه‌گیری

پایه ۳ درصد HPMC F4M برای تهیهٔ ژل آمینوفیلین ۲ درصد یکنواختی، شفافیت، قوام و گسترش-پذیری مناسبی بر روی پوست ایجاد می‌نماید و ضمن به-جای نگذاشتن جرم بر روی پوست از پایداری فیزیکی خوبی برخوردار است. اتانول و یا دی- لیمونن را به‌عنوان جذب‌افزاها می‌توان وارد این فرمولاسیون نمود و جذب آمینوفیلین را در محل اثر خود که هیپودرم است افزایش داد. اتانول کارایی بیشتری نشان داد و توانست جذب این ماده هیدروفیل را از لایهٔ شاخی حدود ۶ برابر افزایش دهد. استفاده از این جذب‌افزاها در ژل آنتی‌سلولیت آمینوفیلین می‌تواند اثر درمانی آن را به مقدار قابل توجهی افزایش دهد.

قدردانی

این مقاله منتج از یک طرح پژوهشی با شمارهٔ طرح: u-86063 می‌باشد و معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز حمایت مالی آن را به‌عهده داشته است.

منابع

1-Avram MM. Cellulite: a review of its physiology and treatment. J Cosmet Laser Ther 2004;6(4):181-5.

2-Draelos ZD, Marenus KD. Cellulite. Etiology and purported treatment. Dermatol Surg 1997;23(12):1177-81.
3-Rosenbaum M, Prieto V, Hellmer J, Boschmann M, Krueger J, Leibel RL, et al. An exploratory investigation of the morphology and biochemistry of cellulite. Plast Reconstr Surg 1998;101(7):1934-9 .
4-Lotti T, Ghersetich I, Grappone C, Dini G. Proteoglycans in so-called cellulite. Int J Dermatol 1990;29(4):272-4.
5-Alster TS, Tanzi EL. Cellulite treatment using a novel combination radiofrequency, infrared light, and mechanical tissue manipulation device. J Cosmet Laser Ther 2005;7(2):81-5.
6-Rosssi AB, Vergnanini AL. Cellulite: a review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000;14(4):251-62.
7-Kouchak M, Dabbagh MA, Moghbel AH, Ameri AG, Rahimi Z. Preparation and evaluation of some topical formulation of aminophylline for treatment of cellulite [dissertation]. Ahvaz: Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences; 2005. p. 30-3.
8-Deus P. The science of topical fat loss. Available From: URL: Http://www.bodybuilding.com/fun/par6.htm, april 2006. (10/20/2007).
9-Ansel HC, Allen LV, Popvich NG. Pharmaceutical dosage forms & drug delivery systems. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 263-78.
10-Benson HAE. Transdermal Drug Delivery: Penetration Enhancement Techniques. Current Drug Delivery. 2005 //;2(1):23-33.
11-Jaydatt KJ, Sreenivas SA. Review on chemical permeation enhancer used in transdermal drug delivery system. Int J Sci Innov Discov. 2012; 2 (6): 204-217.
12-Gennaro AR, Marderosian AHD, Hanson GR, Medwick T, Popovich NG, Schnaare RL, et al. Remington: The science and practice of pharmacy. 20th ed. Pennsylvania: Mack Publishing Co; 2000. p. 307-10.
13-Sinko PJ. Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences. 5th ed. Philadelphia: Lippincott William& Wilkins; 2006. P. 308-9.
14-Akomeah FK, Martin GP, Brown MB. Short-term iontophoretic and post-iontophoretic transport of model penetrants across excised human epidermis. Int J Pharm 2009;367(1-2):162–8.
15-Moghimipour E, Sajadi Tabassi SA, Kouchak M, Varghaei H. Combination strategies for enhancing transdermal absorption of theophylline through shed snake skin. Asian J Pharm Clin Res 2012;5(2):30-4.
16-Moghimipour E, Sajadi Tabassi SA, Ramezani Mohammad, Lobenberg R. [Enhanced permeability of gentamicin sulfate through shed snake-skin and liposomal membrane by different enhancers]. Iran J Basic Med Sci 2003;6(1):9-19. [In Persian]
17-Williams AC, Barry BW. Terpenes and the lipid-protein-partitioning theory of skin penetration enhancement. Pharm Res 1991;8(1):17–24
18-Sapra B, Jain S, Tiwary AK. Percutaneous permeation enhancement by terpenes: mechanistic view. AAPS J 2008;10(1):120-32.
19-Goates CY, Knutson K. Enhanced permeation and stratum corneum structural alterations in the present of dithiothrietol. Biochem Biophys Acta 1993;1153(2):281-98.
20-Bouwstra JA, Gooris GS, Van der Spek JA, Bras W. Structural investigations of human stratum corneum by small-angle X-ray scattering. J Invest Dermatol 1991;97:1005-12.

Preparation of Aminophylline Anticellulite Gel and Evaluation the Effect of D-limonen and Ethanol on the Permeation Enhancement of Drug through Shed Snake Skin

Maryam Kouchak[1*], Armita Omidi[2], Negin Nasirabadi[3]

1-Associate Professor of Pharmaceutics.
2-Pharmaceutical .
3-Pharmaceutics lab Technician.

1-Nanotechnology Research Center, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
2,3-Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

**Corresponding author:*
Maryam Kouchak; Department of Pharmaceutics, Nanotechnology Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
Tel:+989163130204
Email: koochekm@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: This investigation aimed to prepare aminophylline gel and study the effect of ethanol and di-limonen on the permeation enhancement of drug through shed snake skin.

Subjects and Methods: Aminophylline gels were prepared using theophylline and ethylene diamine as raw materials of aminophylline and hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) F4M and propylene glycol as gelling agent and cosolvent, respectively. Ethanol or di-limonen 5% was added as an enhancer. Drug permeability across polymeric membrane and shed snake skin was evaluated using Franz diffusion cells. Drug permeation parameters including flux (J), permeability coefficient (Kp) and enhancement factors (EFs) of each enhancer were calculated.

Results: Both accelerants significantly enhanced the absorption of aminophylline through skin model in comparison with control group ($P < 0.05$). But they significantly reduced the drug permeability across polymeric membrane. Ethanol 60% showed a significant higher permeation effect (EF=6.61±1.05) in comparison with d-limonen 5% (EF=2.91±0.02). Both increased aminophyllin skin permeability after a lag time.

Conclusion: D-limonen and ethanol are able to increase absorption of aminophylline through shed snake skin. Reduction in drug permeability across non-biological membrane suggests that enhancement effect on the transdermal permeation of the drug can be attributed to time-dependent reconstruction of stratum corneum.

Keywords: Aminophylline, Anticellulite, Absorption enhancer, D-limonen, Ethanol, Snake skin.

►*Please cite this paper as:*
Kouchak M, Omidi A, Nasirabadi N. Preparation of Aminophylline Anticellulite Gel and Evaluation the Effect of D-limonen and Ethanol on the Permeation Enhancement of Drug Through Shed Snake Skin. Jundishapur Sci Med J 2014;13(3):383-292

Received: July 21, 2013 **Revised: Jan 6, 2014** **Accepted: Feb 9, 2014**