



ساخت فرمولاسیون فیلم ترانس درمال مونته‌لوکاست‌سديم با بهبود پایداری شیمیایی و رهش طولانی مدت دارو

چکیده

مونته‌لوکاست‌سديم¹ (MK) آنتاگونیست گیرنده لکوترین² است، داروی خوراکی است که عموماً برای کنترل علائم آسم مزمن تجویز می‌شود. هدف این تحقیق ارائه انتقال از طریق پوست این دارو در پروفایل رهایش کنترل شده به‌عنوان روش بهتر دارورسانی، به ویژه برای کودکان و سالمندان می‌باشد. تحویل پوستی دارو نه تنها زیست‌فراهمی³ دارو را بهبود می‌بخشد، بلکه غلظت دارو را در پلاسما بدون افزایش دفعات دوز دارو نیز حفظ می‌نماید. فرمولاسیون فیلم ترانس‌درمال با استفاده از آلژینات‌سديم⁴ (SA) و اسید لیگنوسولفونیک⁵ (LS) به‌عنوان ماتریس و PEG-400 یا گلیسرین⁶ (Gly) به‌عنوان نرم‌کننده ایجاد شد. ارزیابی‌های مختلف ویژگی‌های فیزیکی‌وشیمیایی فیلم‌های فرمول‌شده انجام شد، و نشان داد که فرمول با گلیسرین به‌عنوان نرم‌کننده دارای سطح صاف و انعطاف‌پذیر است. مشاهده شد که این فرمول دارای بالاترین ظرفیت جذب رطوبت و کمترین ظرفیت از دست دادن رطوبت در مقایسه با دو فرمولاسیون دیگر بود. همچنین مشاهده شد که فرمول باریم‌کلرید دارای پیوند شبکه‌ای دارای شاخص تورم بالاتری در مقایسه با فیلم‌های پیوندی کلریدکلسیم بود. pH سطح همه فرمول‌ها حدود 7/5 کنترل شد. در مطالعات رهاسازی آزمایشگاهی، فیلم‌های دارای پیوند شبکه‌ای در مقایسه با فیلم‌های غیر شبکه‌ای، رهاسازی کنترل‌شده‌ای را در طول 36 ساعت نشان دادند. بر اساس مشاهدات و نتایج، فرمول فیلم شبکه‌ای

¹ Montelukast Sodium

² Leukotriene

³ Bioavailability

⁴ Sodium alginate

⁵ Lignosulphonic acid

⁶ Glycerine

آزادسازی بهتری از دارو را نشان داد و به طور بالقوه می‌تواند فراهمی زیستی آن را افزایش دهد. تجزیه و تحلیل TGA¹ از مخلوط پلیمری پایداری حرارتی مخلوط SA را نشان داد که انعطاف پذیری مخلوط SA/LS با گلیسرین را افزایش داد. XRD² نمونه‌ها ماهیت آمورف آمیزه‌های SALS با Gly را تایید نمود که بر انعطاف پذیری آمیخته تاثیر می‌گذارد. ترکیبات بیشتر برای مورفولوژی با استفاده از SEM³ مورد بررسی قرار می‌گیرند تا سازگاری آنها با دارو آزمایش گردد.

کلمات کلیدی: پوسته تخم مرغ، لیگنوسولفونیک اسید؛ مونته-لوکاست سدیم، آمیخته‌های پلیمری، آلژینات سدیم، تحویل دارو از طریق پوست.

نتیجه‌گیری

مشاهده شد که فیلم‌های ترانس‌درمال با داروی مونته‌لوکاست سدیم با استفاده از آلژینات سدیم و اسید لیگنوسولفونیک بارگذاری شده‌اند که کاندیدای بالقوه برای انتقال مونته‌لوکاست سدیم از طریق پوست هستند. فیلم ترانس‌درمال به‌عنوان مخزن برای رهاسازی کنترل شده دارو عمل می‌نماید. برهمکنش بین اجزای مختلف فیلم با کمک نتایج FTIR⁴ تایید شد. هدف از این مطالعه بهبود پایداری شیمیایی فرمولاسیون، مورد بررسی قرار گرفت. مشخص شد ویژگی‌هایی مانند TGA کامپوزیت Gly با آمیخته SA/LS برای تخریب حرارتی نسبتاً پایدار است که نشان دهنده بهبود پایداری شیمیایی است. تصاویر SEM هیچ جداسازی فازی را در آمیخته‌های SA/LS با Gly نشان نمی‌دهند، که نشان‌دهنده توزیع یکنواخت است، که می‌تواند آمیخته ایده‌آل برای بارگیری داروهای MK برای کاربردهای TDD باشد. نقطه ضعف اصلی آمیخته SA/LS پایداری ضعیف آن بود زیرا مشاهده شد که آمیخته SA/LS به راحتی در آب متلاشی می‌گردد. پایداری فرمول با ترکیب عوامل پیوند شبکه‌ای مانند کلرید باریم و کلرید کلسیم بهبود یافت. یکی دیگر از معایب اصلی، ماهیت شکننده این مخلوط بود که می‌توانست مانع از کاربرد فرمول گردد. این مشکل با فرمولاسیون با گلیسرین به‌عنوان نرم‌کننده حل گردید که در مقایسه با دو فرمولاسیون دیگر انعطاف پذیرترین است. با توجه به پایداری

¹ Thermogravimetric analysis

² X-Ray diffraction

³ Scanning electron microscopy

⁴ Fourier-transform infrared spectroscopy

فرمول بر اساس مطالعات ظرفیت رطوبت، فرمول با PEG-400 به- عنوان نرم‌کننده در مقایسه با دو فرمول دیگر پایدارتر است. هدف دیگری از مطالعه که با هدف رهایش طولانی مدت دارو انجام شد نیز با موفقیت به دست آمد که با نتایج به‌دست‌آمده از مطالعات رهاسازی آزمایشگاهی مشخص می‌گردد. در مورد مطالعات رهایش، فرمولاسیون با گلیسرین به‌عنوان نرم‌کننده، در مقایسه با دو فرمول دیگر، دارو را به شیوه‌ای کنترل شده‌تر آزاد نمودند. فیلم‌های بدون پیوند شبکه‌ای فقط می‌توانستند دارو را به مدت 3 تا 5 ساعت آزاد نمایند، در حالیکه دارو به صورت کنترل‌شده تا 36 ساعت با استفاده از فیلم‌های پیوند متقابل منتشر شد. می‌توان نتیجه گرفت که عوامل پیوند شبکه‌ای می‌توانند بر رهاسازی دارو از فرمولاسیون تاثیر بگذارند. مشاهدات حاصل این امکان را پیشنهاد می‌نماید که فیلم‌های ترانس‌درمال فرموله‌شده می‌توانند فراهمی زیستی دارو را افزایش دهند زیرا می‌توان از اولین عبور متابولیسم کبدی جلوگیری نمود و همچنین غلظت دارو را می‌توان برای مدت طولانی‌تری بدون افزایش فرکانس دوز دارو حفظ نمود. بر اساس نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه، می‌توان نتیجه گرفت که با استفاده از عوامل پیوند دهنده مانند کلریدباریم و کلریدکلسیم و نرم‌کننده‌هایی مانند گلیسرین و PEG-400، پایداری و رهایش طولانی‌تر دارو از فرمولاسیون می‌تواند پیشرفت نماید. علاوه بر این، فرمول را می‌توان برای سمیت آن، مورد آزمایش قرار داد که پس از آن می‌توان آزمایش *in-vivo* را انجام داد.

Reference:

Reddy SG, Kumar BS, Prashanthi K, Murthy HA. Fabricating transdermal film formulations of montelukast sodium with improved chemical stability and extended drug release. *Heliyon*. 2023 Mar 1;9(3).

DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e14469.

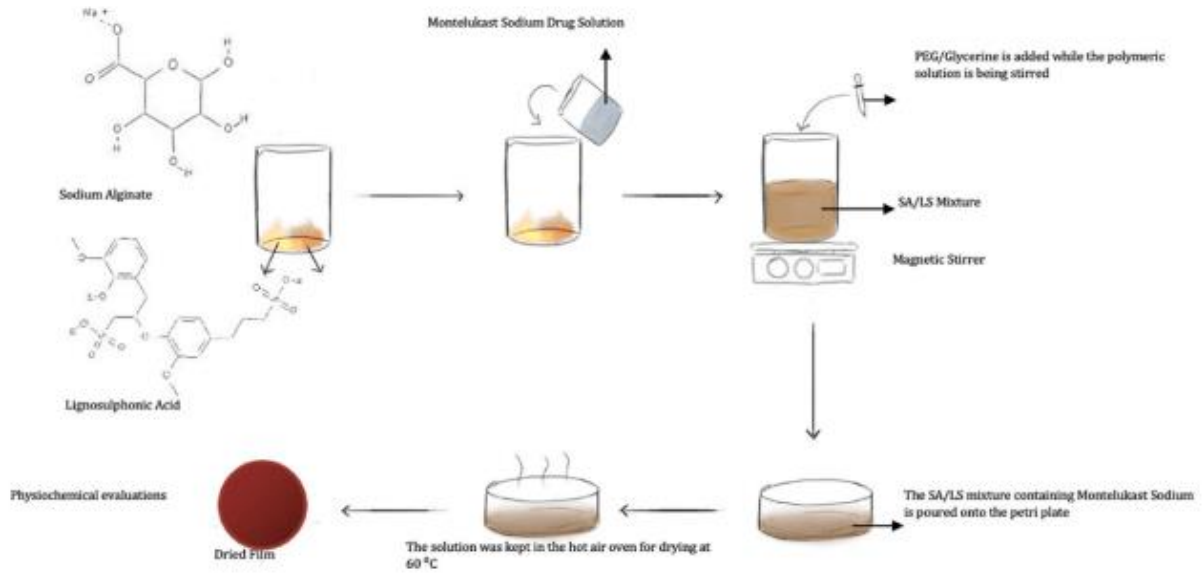


Fig. 2. The diagram depicts the preparation steps of the Montelukast Sodium loaded transdermal films.

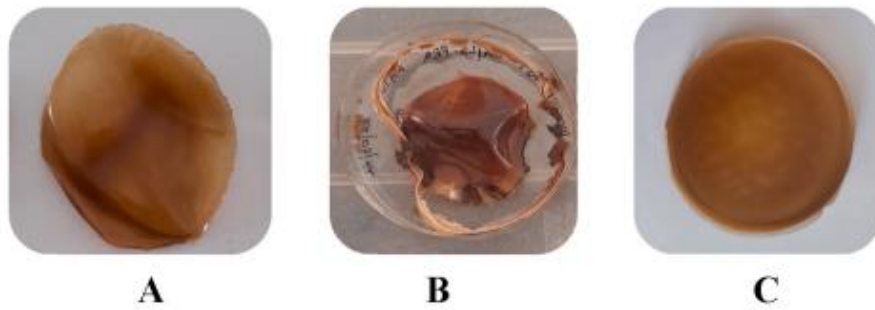


Fig. 3. Transdermal drug-loaded film: (A) SALS/MK, (B) SALS/PEG-400/MK (C) SALS/Gly/MK.