

ارزیابی بالینی اثر بی‌حس‌کنندگی دیفن‌هیدرامین در پایه موسیلاژ به‌دانه

زهرا عطایی^۱، قربان عابدینی^۲، راضیه السادات رضوانی‌نژاد^۳، مهدی انصاری^{۴*}

خلاصه

مقدمه: اثرات بی‌حس‌کننده موضعی دیفن‌هیدرامین همراه با ترکیباتی مانند آلومینیوم و منیزیم هیدروکساید به عنوان حامل، سال‌های متمادی در طب رایج مورد استفاده قرار گرفته است. ماندگاری اندک دهان‌شویه‌های بی‌حس‌کننده به علت شسته شدن سریع با بزاق و افزایش روزافزون توجه به مواد گیاهی و طبیعی در دارودرمانی بیماری‌ها، انگیزه اصلی فرمولاسیون دیفن‌هیدرامین در پایه موسیلاژ به‌دانه و بررسی خصوصیات برون‌تنی آن و ارزیابی بالینی اثرات بی‌حسی موضعی فرمولاسیون در این تحقیق بود.

روش: مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی دو سوکور و آزمایشگاهی-توصیفی بود که در آن چهار فرمولاسیون مشتمل بر دیفن‌هیدرامین در موسیلاژ به‌دانه، دیفن‌هیدرامین و آلومینیوم ام‌جی، دیفن‌هیدرامین ساده و الگزیر دیفن‌هیدرامین و آلومینیوم ام‌جی بر روی ۱۲ نفر داوطلب سالم مذکر در فاصله سنی ۲۰-۳۰ سال انجام شد. فرمولاسیون‌ها از نظر آزادسازی دیفن‌هیدرامین با استفاده از غشای سلولزی در سل انتشار Franz مورد بررسی قرار گرفت. بررسی بالینی به صورت طول مدت اثر دهان‌شویه با تجویز دهان‌شویه جهت داوطلبان سالم به مدت ۲ دقیقه و کنترل دوام اثر در زمان‌های ۱۰، ۲۰ و ۳۰ دقیقه بعد از مصرف دهان‌شویه با سؤال از بیمار و ثبت در پرسش‌نامه انجام گرفت. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های Kruskal-Wallis و Mann-Whitney تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: یافته‌های مطالعه حاکی از افزایش طول مدت اثر دهان‌شویه ترکیبی دیفن‌هیدرامین و موسیلاژ به‌دانه به میزان حداقل سه برابر فرآورده‌های دیفن‌هیدرامین ساده با آلومینیوم و الگزیر دیفن‌هیدرامین و آلومینیوم ام‌جی بود. همچنین، بررسی‌های آزمایشگاهی نشان داد که ضریب انتشار دیفن‌هیدرامین در حامل موسیلاژ به‌دانه تفاوت معنی‌داری با محلول دیفن‌هیدرامین و ترکیب دیفن‌هیدرامین و آلومینیوم ام‌جی داشت ($P < 0/010$)، اما بین ترکیب الگزیر دیفن‌هیدرامین و آلومینیوم ام‌جی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P = 0/204$).

نتیجه‌گیری: نتایج بررسی‌های بالینی و آزمایشگاهی نشان داد که ترکیب حاوی دیفن‌هیدرامین و موسیلاژ به‌دانه، قادر به آزادسازی کنترل شده دیفن‌هیدرامین می‌باشد و این ترکیب می‌تواند جایگزین ترکیب دیفن‌هیدرامین و آلومینیوم ام‌جی شود.

واژه‌های کلیدی: موسیلاژ به‌دانه، دیفن‌هیدرامین، آلومینیوم ام‌جی، بی‌حسی موضعی

۱- دانشیار، گروه بیماری‌های دهان، دانشکده دندان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران ۲- دندان‌پزشک ۳- دستیار، گروه بیماری‌های دهان، دانشکده دندان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران ۴- استاد، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی و سنتی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

* نویسنده مسؤل، آدرس پست الکترونیک: mansari@kmu.ac.ir

پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۷/۲۲

دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۴/۷/۱۵

دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۴/۲۱

مقدمه

درد و سوزش در مخاط دهان، شکایت شایعی در بیماران دندان‌پزشکی است. این شکایت می‌تواند نشانه (Symptom) طیف وسیعی از ضایعات و بیماری‌های مخاط دهان از جمله زخم‌های عود کننده، بیماری‌های ویروسی و زخم‌های تروماتیک باشد. سوزش شدید مخاط دهان بسیار ناتوان کننده است (High morbidity rate) و می‌تواند بیمار را از انجام فعالیت‌های روزانه مانند خوردن، آشامیدن و حرف زدن بازدارد. برای رفع سوزش زبان، شکاف لثه و کام از بی‌حس‌کننده‌ها به عنوان درمان علامتی (Symptomatic) استفاده می‌شود (۱، ۲). دارویی که در حال حاضر تحت عنوان بی‌حس‌کننده مخاط دهان به طور وسیعی مورد استفاده است، الگزیر دیفن هیدرامین می‌باشد (۳-۵). دیفن هیدرامین از خانواده آنتی‌هیستامین‌ها و به صورت محلول دارای خاصیت بی‌حس‌کننده موضعی است. این محلول به صورت دهان‌شویه بی‌حس‌کننده به تنهایی و یا همراه با سوسپانسیون آلومینیوم ام جی و یا یخ خرد شده و یا کائوپکتات (Kaopectate) استفاده می‌گردد (۳، ۴). ترکیبات ذکر شده به عنوان پایه نگهداری و عامل قابض برای ماندگاری بیشتر محلول دیفن هیدرامین در محیط دهان استفاده می‌شود (۳، ۴، ۶).

با وجود ورود دهان‌شویه‌های جدید از جمله دهان‌شویه‌های بنزیدآمین هیدروکلراید به بازار دارویی، هنوز هم الگزیر دیفن هیدرامین به عنوان دهان‌شویه بی‌حس‌کننده مصرف می‌شود (۳) که برای افزایش ماندگاری و پوشاندگی آن روش‌های مختلفی توصیه شده است. امروزه مصرف هم‌زمان آلومینیوم ام جی و دیفن هیدرامین و یا ترکیب کائولین پکتین با دیفن هیدرامین بیشتر توصیه

می‌شود (۴). برای افزایش مدت اقامت دارو در محل، می‌توان از پلیمرهای صناعی و یا نیمه صناعی، کربومر، متیل سلولز و یا از پلیمرهای طبیعی همچون آلژینات، آگار و یا از موسیلاژهای طبیعی حاصل از دانه‌های گیاهی همچون به‌دانه به عنوان مخاط چسب استفاده نمود (۴-۷).

از جمله فرآورده‌های گیاهی که می‌تواند برای دوام اثر پوشاندگان در مخاط دهان استفاده شود، می‌توان به موسیلاژ حاصل از به‌دانه به اشاره کرد. پوشش خارجی دانه‌های به از سلول‌های خیلی ریز تشکیل شده است که حاوی مقدار زیادی ماده موسیلاژی می‌باشد و به وسیله آب سرد و آب داغ قابل استخراج است. این موسیلاژ در منابع تحت عنوان Cydonia خوانده می‌شود. موسیلاژ به‌دانه خاصیت قابض، چسبنده و پوشاننده دارد و در ترکیب با آب به راحتی یک محلول کلوئیدی چسبنده ایجاد می‌کند (۸). همچنین، این موسیلاژ نرم‌کننده و محافظت‌کننده است و می‌تواند در التهاب مخاط و بافت‌ها مورد استفاده قرار گیرد. در طب سنتی از این خاصیت برای درمان گلودرد استفاده می‌شود. همچنین، از این ویژگی می‌توان برای افزایش ماندگاری ترکیبات دارویی در داخل دهان استفاده نمود (۹-۱۱).

به دلیل شیوع بالای ضایعات و اختلالات ناشی از سوزش مخاط دهان، یک دهان‌شویه بی‌حس‌کننده برای اختلالات مذکور جهت کاهش درد و سوزش مخاط دهان به عنوان درمان علامتی نیاز است (۱۲، ۴، ۳). استفاده از گیاهان دارویی از قدیم رایج بوده است؛ به طوری که بقراط در یونان و بوعلی سینا و رازی در ایران از این گیاهان استفاده می‌کردند. در ایران به علت موقعیت اقلیمی خاص، امکان پرورش انواع گیاهان دارویی وجود دارد و این در حالی است که داروهای صناعی منجر به عوارض مختلف

(شرکت اشک شیشه، ایران) و دستگاه اسپکتروفتومتر (شرکت Shimadzu، ژاپن) بود.

تهیه موسیلاژ به دانه

۴۴۴ گرم به دانه که خرده‌های زاید آن به وسیله الک جدا شده بود، به دقت توزین گردید و با استفاده از روش ماسراسیون، موسیلاژ از دانه‌های به استخراج شد؛ بدین ترتیب که دانه‌ها در آب دیونیزه خیسانده شد تا استخراج و خروج موسیلاژ از دانه‌ها صورت گیرد (۱۷). پس از جدا کردن تفاله‌ها و دانه‌ها از طریق گذراندن مایع کلوئیدی از یک فیلتر پارچه‌ای، موسیلاژ به دست آمده در ظرف شیشه‌ای پیرکس مسطح در داخل آون با دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت تا به طور کامل خشک گردد. پس از سه روز، موسیلاژ خشک وزن شد که مقدار آن به ۴۲/۵ گرم رسید. سپس، درصد موسیلاژ حاصل از به دانه محاسبه گردید.

فرمولاسیون دیفن هیدرامین در پایه موسیلاژ به دانه و ارزیابی برون‌تنی آن

فرمولاسیون‌های حاوی دیفن هیدرامین در سه غلظت متفاوت از پایه موسیلاژ به دانه (۰/۵، ۱ و ۱/۵ درصد) و از هر غلظت ۳ نمونه تهیه شد. هر یک از نمونه‌ها برای بررسی پایداری فیزیکی و میکروبی در سه دمای یخچال (دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد)، دمای محیط و آون ۴۰ درجه سانتی‌گراد به مدت شش ماه نگهداری شدند و در طول این دوره، پایداری آن‌ها در زمان‌های ۱، ۲ و ۶ ماه بررسی گردید و سرانجام مناسب‌ترین فرمولاسیون برای تهیه دهان‌شویه انتخاب شد. در نهایت، آزادسازی برون‌تنی دارو از فرمولاسیون پایدار، جهت بررسی پروفایل آزادسازی

می‌شوند و حتی عوارض بالقوه‌ای دارند. بنابراین، طب کنونی به دنبال داروهای جایگزین با منشأ گیاهی و با عوارض جانبی کمتری است (۱۶-۱۳). از آنجایی که موسیلاژ دانه به ترکیب گیاهی بی‌ضرری می‌باشد (۱۰) و با توجه به خواص آن، می‌تواند به عنوان عامل قابضی در ترکیب دیفن هیدرامین به کار رود و از سوی دیگر، ترکیب دیفن هیدرامین و آلومینیوم ام جی یا هر ترکیب شیمیایی دیگری که بیمار خود باید به تهیه آن اقدام ورزد، از دوز و ماندگاری قابل قبولی در محل تجویز برخوردار نیست.

با توجه به نیاز اساسی به دهان‌شویه بی‌حس کننده با ماندگاری بیشتر برای درمان علامتی اختلالات مختلف (مانند زخم‌های عود کننده، بیماری‌های ویروسی و زخم‌های تروماتیک) و برای گروه‌های سنی مختلف و با توجه به گسترش طب گیاهی، هدف از تحقیق حاضر آن بود که با تهیه شکل مایع ترکیبی دیفن هیدرامین به همراه پایه‌های مناسب از موسیلاژ به دانه با توجه به خواص آن، ماندگاری آن را در محیط دهان افزایش دهد و تأثیر این افزایش را به صورت برون‌تنی و همچنین، در داوطلبان سالم با ترکیب دیفن هیدرامین و آلومینیوم ام جی مقایسه نماید.

روش بررسی

مواد و ابزار مورد نیاز برای انجام تحقیق شامل به دانه خریداری شده از بازار داخلی، ماده اولیه دیفن هیدرامین (شرکت داروسازی رامین، ایران)، الگزیل دیفن هیدرامین تهیه شده از بازار داخلی (شرکت داروسازی خوارزمی، ایران)، سوسپانسیون آلومینیوم ام جی خریداری شده از بازار داخلی (شرکت داروسازی پورسینا، ایران)، سل انتشار Franz

گردید. به منظور ارزیابی مشابهت پروفایل‌های آزادسازی دیفن هیدرامین از فرمولاسیون‌های مختلف، آزمون F2 مورد استفاده قرار گرفت (۲۲). این آزمون برای بررسی تشابه بین نمودارهای آزادسازی استفاده می‌گردد که نتایج بالاتر از ۵۰، نشان دهنده تشابه و نتایج کمتر از ۵۰، بیانگر اختلاف معنی‌دار بین نمودارها بود.

پس از انجام مطالعات برون‌تنی و تعیین خصوصیات فیزیکی‌شیمیایی فرمول‌های تهیه شده و بررسی آزادسازی ماده مؤثره، فرمول‌های بهینه تهیه گردید. فرمولاسیون‌های ساخته شده در شیشه‌های ۶۰ میلی‌لیتری تیره رنگ به مقدار حدود ۴۰ سی‌سی برای هر داوطلب آماده و کدگذاری شد.

تهیه فرآورده‌های مورد استفاده در مطالعه بالینی چهار فرمولاسیون برای کاربرد بالینی تهیه گردید که اجزای آن‌ها در جدول ۱ خلاصه شده است.

مورد مطالعه قرار گرفت (۱۸) تا مکانیسم آزادسازی دارو در شرایط کنترل شده از نظر دما، pH و میزان هیدراتاسیون غشا مشخص گردد (۱۹).

برای بررسی آزادسازی، ۱ گرم از هر یک از فرمول‌های فوق بر روی یک غشای سلوفان (تهیه شده از شرکت Spectra/Por®، آمریکا) با اندازه منافذ ۸۰۰۰ دالتون به عنوان سد در مقابل آزادسازی دارو قرار داده شد و برای بررسی آزادسازی، از سل انتشار اصلاح شده Franz در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد استفاده گردید (۲۱، ۲۰). مقدار داروی آزاد شده به بخش گیرنده دستگاه در زمان‌های ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲، ۲/۵، ۳، ۴، ۶ و ۸ ساعت نمونه‌گیری شد و غلظت دیفن هیدرامین با روش اسپکتروفوتومتری تعیین شد و درصد داروی آزاد شده محاسبه گردید. برای هر یک از فرمول‌ها سه بار آزمایش تکرار شد و نمودار میانگین درصد داروی آزاد شده در هر زمان در مقابل زمان مربوط به آن رسم

جدول ۱. فرمولاسیون‌های مختلف مورد استفاده در مطالعه بالینی

کد فرمول	ترکیب فرمول
A	الکتریز دیفن هیدرامین و سوسپانسیون آلومینیوم ام جی به نسبت حجمی مساوی
B	محلول دیفن هیدرامین تهیه شده در آزمایشگاه با غلظت ۲/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر
C	دیفن هیدرامین در پایه موسیلاژ به دانه با غلظت ۲/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر
D	محلول دیفن هیدرامین تهیه شده در آزمایشگاه و سوسپانسیون آلومینیوم ام جی به نسبت حجمی مساوی

ارزیابی بالینی فرآورده‌های تهیه شده

دانشگاه علوم پزشکی کرمان انتخاب شدند و پژوهش در محل دانشکده دندان‌پزشکی انجام شد. شرکت کنندگان قبل از استفاده از دهان‌شویه، اقدام به تکمیل پرسش‌نامه‌ای مشتمل بر اطلاعات دموگرافیک و داده‌هایی مبنی بر سالم بودن مخاط دهان (نداشتن زخم)، عدم ابتلا به بیماری‌های سیستمیک، عدم مصرف دخانیات، عدم مصرف داروهای

پس از توضیح طرح تحقیقاتی و اخذ رضایت‌نامه کتبی و آموزش‌های لازم جهت چگونگی استفاده از دهان‌شویه و همچنین، با در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج، در هر گروه ۱۲ داوطلب سالم در طیف سنی ۲۰-۳۰ سال قرار گرفتند. داوطلبان از بین دانشجویان رشته دندان‌پزشکی

سؤالات پرسش‌نامه (در سه طیف بی‌حسی ندارد، بدون تغییر و بی‌حسی کمتر شده است) تکمیل گردید. علاوه بر این، نمونه بزاق بیمار در زمان‌های فوق از محل‌های ذکر شده بعد از استفاده از دهان‌شویه جهت انجام آزمایش‌های تخصصی گرفته و نگهداری شد. برای بررسی اثر زمان و نوع دهان‌شویه در خاصیت بی‌حس‌کنندگی، دهان‌شویه B (دیفن هیدرامین خالص) به عنوان شاهد در نظر گرفته شد و اثر بی‌حس‌کنندگی سایر دهان‌شویه‌ها بررسی گردید. در نهایت، داده‌ها با استفاده از آزمون‌های غیر پارامتریک Kruskal-Wallis و Mann-Whitney در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ (version 21, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

خصوصیات ارگانولپتیک شامل رنگ، ویسکوزیته و کدورت یا جدا شدن فازها و میکروبی فرمولاسیون‌های تهیه شده در پایه موسیلاژ به‌دانه برای بررسی پایداری به مدت شش ماه در جدول ۲ ارائه شده است. با توجه به هدف اصلی مطالعه که بررسی تأثیر موسیلاژ به دانه بر سرعت آزادسازی دیفن هیدرامین بود، اطلاعات بررسی پایداری فیزیکی همچون ویسکوزیته، می‌تواند کمک مؤثری در تهیه فرآورده‌های دارویی در مقیاس وسیع و نگهداری برای مدت طولانی نماید.

بی‌حس‌کننده و عدم وجود خشکی دهان نمودند و معاینه کلینیکی جهت تأیید موارد فوق انجام گرفت.

شرکت کنندگان به چهار گروه ۱۲ نفره تقسیم شدند و هر گروه به طور تصادفی یکی از ترکیبات دهان‌شویه‌های A، B، C و D فرموله شده را دریافت کردند. ترکیبات دهان‌شویه به صورت دو سوکور (Double blind)، به میزان ۱۰ میلی‌لیتر از فرآورده مورد نظر تجویز شد تا داوطلب آن را به مدت ۲ دقیقه در دهان خود دهان‌شویه نماید و سپس بیرون بریزد. قبل از استفاده از دهان‌شویه، ابتدا نمونه بزاق فرد داوطلب توسط رول پنبه از عمق وستیبول با کال فک بالا سمت چپ و زیر زبان سمت راست بیمار گرفته شد و رول پنبه‌های آغشته به بزاق جهت بررسی آزمایشگاهی و تخصصی در لوله‌های آزمایش دربار قرار داده شد. در چهار روز متوالی، گروه‌ها به صورت تصادفی در هر روز یکی از دهان‌شویه‌ها را دریافت کردند تا متغیر تفاوت آستانه حسی در افراد مختلف حذف شود (Cross over). از داوطلبان درخواست شد تا در طی مراحل کار بالینی از صحبت کردن، خوردن و آشامیدن پرهیز نمایند تا از تحریک ترشح بزاق جلوگیری شود و همچنین، شرکت کنندگان در تمام طول مدت بررسی، به حالت نشسته در صندلی یونیت دندان‌پزشکی قرار داشتند.

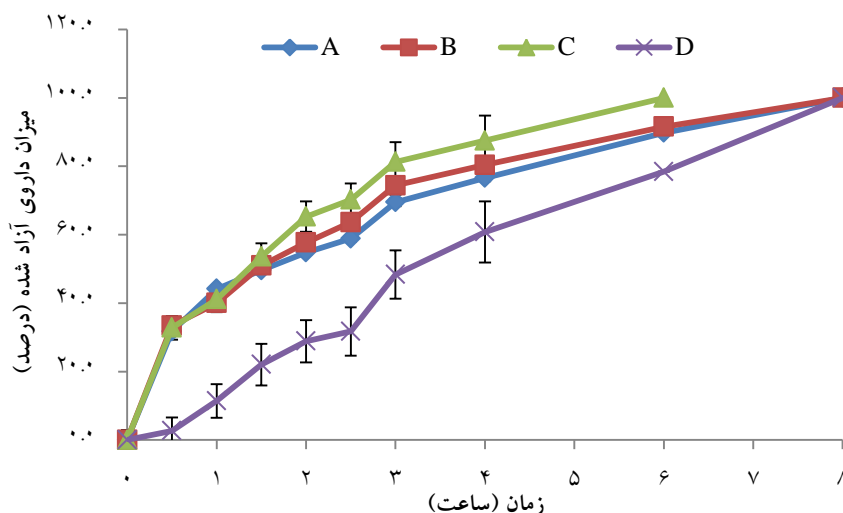
برای سنجش میزان بی‌حسی دهان از سوند دندان‌پزشکی استفاده گردید (۲۴، ۲۳) و با استناد به گفته داوطلب، در زمان‌های ۱۰، ۲۰ و ۳۰ دقیقه پس از استفاده از دهان‌شویه،

جدول ۲. بررسی پایداری دهان‌شویه‌ها در شرایط نگهداری مختلف

نمونه	خصوصیات	شرایط نگهداری	تغییرات رنگ	ویسکوزیته	تغییر ویسکوزیته	میزان رسوب یا دو فاز شدن	رشد قارچی یا میکروبی		
							ماه ۱	ماه ۲	ماه ۶
به‌دانه ۰/۵ درصد	مایع قهوه‌ای	دمای محیط	ندارد	کم	ندارد	ندارد	دارد	دارد	دارد
به‌دانه ۱ درصد	مایع قهوه‌ای تیره	دمای محیط	ندارد	نسبتاً زیاد	ندارد	ندارد	دارد	دارد	دارد
به‌دانه ۱/۵ درصد	مایع قهوه‌ای تیره	دمای محیط	ندارد	زیاد	ندارد	ندارد	دارد	دارد	دارد
به‌دانه ۰/۵ درصد	مایع قهوه‌ای روشن	آون ۴۰ درجه سانتی‌گراد	ندارد	متوسط	ندارد	دارد	ندارد	ندارد	ندارد
به‌دانه ۱ درصد	مایع قهوه‌ای	آون ۴۰ درجه سانتی‌گراد	ندارد	نسبتاً زیاد	ندارد	دارد	ندارد	ندارد	ندارد
به‌دانه ۱/۵ درصد	مایع قهوه‌ای تیره	آون ۴۰ درجه سانتی‌گراد	ندارد	زیاد	ندارد	ندارد	ندارد	ندارد	ندارد
به‌دانه ۰/۵ درصد	مایع قهوه‌ای روشن	دمای یخچال همراه با نگهدارنده	ندارد	متوسط	ندارد	ندارد	ندارد	ندارد	ندارد
به‌دانه ۱ درصد	مایع قهوه‌ای	دمای یخچال همراه با نگهدارنده	ندارد	نسبتاً زیاد	ندارد	ندارد	ندارد	ندارد	ندارد
به‌دانه ۱/۵ درصد	مایع قهوه‌ای تیره	دمای یخچال همراه با نگهدارنده	ندارد	زیاد	ندارد	ندارد	ندارد	ندارد	ندارد
به‌دانه ۰/۵ درصد	مایع قهوه‌ای روشن	دمای یخچال	ندارد	متوسط	ندارد	دارد	ندارد	ندارد	ندارد
به‌دانه ۱ درصد	مایع قهوه‌ای	دمای یخچال	ندارد	نسبتاً زیاد	ندارد	ندارد	ندارد	ندارد	ن
به‌دانه ۱/۵ درصد	مایع قهوه‌ای تیره	دمای یخچال	ندارد	زیاد	ندارد	ندارد	دارد	دارد	دارد

آزادسازی دارو از پایه فرمولاسیون از سل انتشار Franz روش پر کاربرد و به نسبت قابل قبولی برای انجام مطالعات می‌باشد. نتایج بررسی آزادسازی برون‌تنی دیفن هیدرامین از فرمولاسیون بهینه در پایه موسیلاژ به‌دانه و نمونه‌های مختلف تهیه شده برای مطالعه بالینی با استفاده از این روش در شکل ۱ ارایه شده است. این شکل نشان می‌دهد که فرمولاسیون حاوی موسیلاژ به‌دانه (C) داروی خود را با روندی نزدیک به دیفن هیدرامین خالص (B) و مخلوط

الگزیر دیفن هیدرامین و آلومینیوم ام جی (A) آزاد نمود ($F_2 > 50$). به نظر می‌رسد، فرآورده مخلوط دیفن هیدرامین معمولی (غیر الگزیر) با آلومینیوم ام جی (D) از روند آزادسازی کندتری برخوردار است. این نتیجه نشان داد که در ظاهر، موسیلاژ به‌دانه نقش چندانی در کنترل آزادسازی دارو نداشته ($F_2 = 30/3$) و استفاده از موسیلاژ به‌دانه کمکی به کنترل آزادسازی دارو نکرده است.

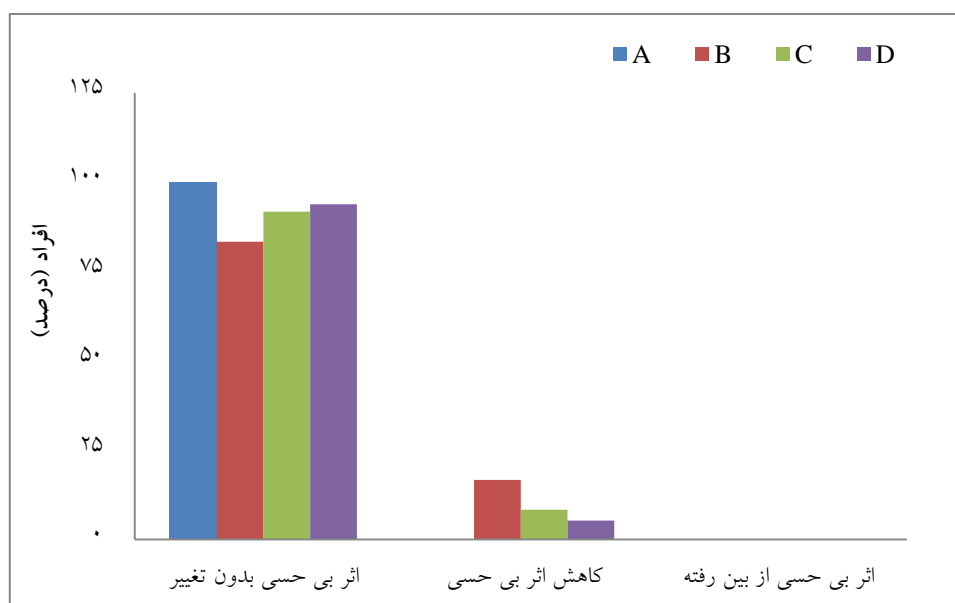


شکل ۱. منحنی آزادسازی دینن هیدرامین از فرمولاسیون‌های A، B، C و D

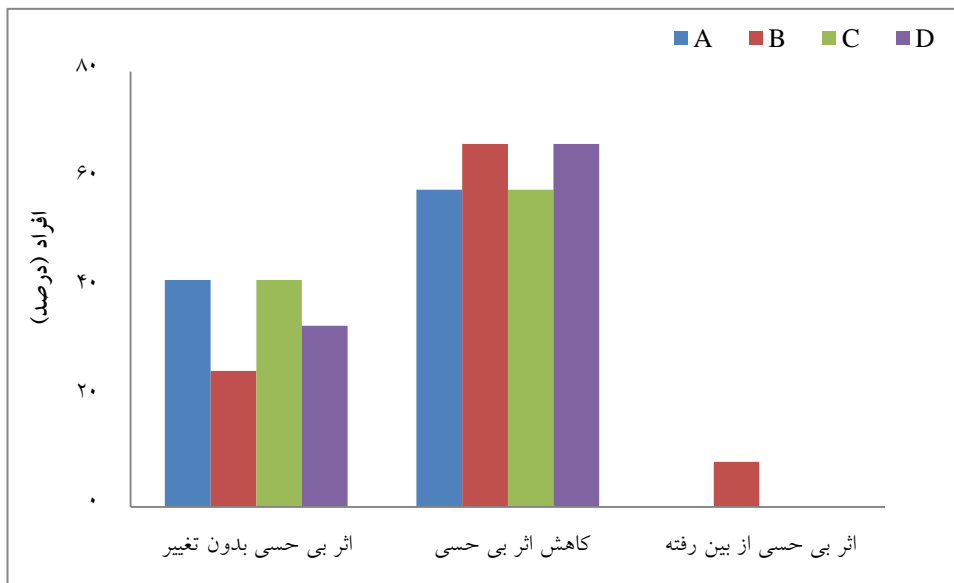
جدول ۳. مکانیسم آزادسازی دارو از پایه‌های مختلف

فرمولاسیون	میانگین \pm انحراف معیار	مکانیسم انتشار
A	0.4499 ± 0.2094	مکانیسم کوازی فیکین
B	0.4395 ± 0.1392	مکانیسم کوازی فیکین
C	0.4844 ± 0.0576	مکانیسم کوازی فیکین
D	1.3263 ± 0.3999	مکانیسم نان فیکین کیس دو

نتایج مربوط به بررسی مکانیسم آزادسازی دارو از پایه‌های مختلف در جدول ۳ ارائه شده است. بررسی مکانیسم آزادسازی دارو در تعیین فاصله تجویز و نحوه مصرف حایز اهمیت بسیاری است. مکانیسم‌های آزادسازی با انطباق داده‌ها بر معادلات موجود به دست آمد.



شکل ۲. مقایسه نسبت پاسخ‌های افراد نسبت به اثر بی حس کنندگی فرمولاسیون‌های مختلف ۱۰ دقیقه پس از مصرف



شکل ۳. مقایسه نسبت پاسخ‌های افراد نسبت به اثر بی‌حس‌کنندگی فرمولاسیون‌های مختلف ۲۰ دقیقه پس از مصرف



شکل ۴. مقایسه نسبت پاسخ‌های افراد نسبت به اثر بی‌حس‌کنندگی فرمولاسیون‌های مختلف ۳۰ دقیقه پس از مصرف

جدول ۴. بررسی اثر نوع دهان‌شویه بر خاصیت بی‌حس‌کنندگی دهان‌شویه‌ها

P	دامنه اطمینان ۹۵ درصد	OR	دهان‌شویه‌ها
-	-	۱	شاهد
۰/۵۶۲	۰/۴۴۷-۴/۴۰۱	۱/۴	A
۰/۱۵۱	۰/۷۳۳-۷/۴۳۶	۲/۳	C
۰/۵۶۲	۰/۴۴۷-۴/۴۰۱	۱/۴	D

OR: Odds ratio

قارچ جلوگیری می‌نماید) و نشان می‌دهد اول این که باید مواد اولیه، وسایل مورد استفاده در تهیه موسیلاژ، شرایط محیطی تهیه موسیلاژ و ظروف نگهداری و حمل و نقل تا حد امکان عاری از باکتری و قارچ باشند. علاوه بر این، به کار بردن مقدار مجاز از نگهدارنده‌های معمول مورد استفاده در مایعات خوراکی و موضعی همچون پارابن‌ها، می‌توانند از رشد میکروبی و قارچی جلوگیری نمایند (جدول ۲).

بررسی میزان آزادسازی هر یک از دهان‌شویه‌ها در واحد زمان و در شرایط مشابه از نظر درجه حرارت، pH، هیدراسیون غشا و فعالیت ترمودینامیک فرمولاسیون در شکل ۱ نشان داده شده است. نتایج آزمون F2 برای مقایسه پروفایل‌های آزادسازی فرمولاسیون‌های مختلف نشان می‌دهد که آزادسازی دارو از فرمولاسیون C تفاوت معنی‌داری با فرمولاسیون D دارد ($F_2 = 30/3$ ، $P < 0/050$). کاهش سرعت آزادسازی دیفن هیدرامین در فرمولاسیون D نسبت به C شاید مربوط به جذب سطحی دیفن هیدرامین بر روی ذرات آلومینیوم باشد که قادر به عبور از منافذ غشای سلوفان نبوده است؛ در حالی که تأثیر بالینی طولانی‌تر دیفن هیدرامین در نمونه حاوی موسیلاژ به‌دانه نسبت به سایر فرمولاسیون‌ها (جدول ۴) حاکی از تداخل بالاتر موسیلاژ با مخاط دهان و اقامت بیشتر دارو در موضع مصرف بوده است (۹، ۱۰، ۱۲).

از آن‌جا که دیواره سلولی دانه به شامل میکروفیبریل‌های سلولزی است که قابلیت تشکیل اجزای شبکه‌ای (ماتریکس) را دارند و به موسیلاژ به‌دانه خاصیت قابض می‌بخشد (۲۵)، قابلیت نگهداری مواد را در خود دارد و سبب آزادسازی آهسته‌تر آن‌ها می‌شود. بنابراین، دوام اثر بیشتر، می‌تواند به علت در هم تنیدن رشته‌های پلیمری

در بررسی بالینی مقایسه نسبت پاسخ‌های افراد در مورد اثر بی‌حس‌کنندگی دهان‌شویه‌های مورد نظر، مشخص شد که محلول حاوی موسیلاژ به‌دانه ۲ برابر نسبت به سایر دهان‌شویه‌ها دوام اثر بیشتری داشت ($P < 0/050$).

بحث

در فرمولاسیون داروها علاوه بر مواد مؤثره دارویی، اغلب از مواد جانبی (اکسیپیان‌ها) استفاده می‌شود که ماده مؤثره دارویی را به شکل قابل مصرف با اهداف درمانی معین تبدیل می‌کنند. موسیلاژها مواد جانبی پرکاربردی در فرمولاسیون‌های دارویی می‌باشند و اثرات متفاوتی در ترکیب دارویی دارند (از افزایش ویسکوزیته تا کنترل آزادسازی). امروزه موسیلاژهای طبیعی به موسیلاژهای سنتزی و یا نیمه سنتزی ترجیح داده می‌شود. هدف از انجام این مطالعه، استفاده از موسیلاژ به‌دانه که دارای کاربرد وسیعی در طب سنتی است (۱۳)، به منظور افزایش ماندگاری دیفن هیدرامین به عنوان یک داروی بی‌حس‌کننده موضعی بود. لازم به ذکر است که دیفن هیدرامین در درمان آفت مینور به وفور مورد استفاده قرار می‌گیرد (۴).

بعد از تهیه موسیلاژ خالص از به‌دانه، فرمولاسیون‌های مختلفی با دیفن هیدرامین و سایر ترکیبات تهیه گردید. نتایج نشان داد که با افزایش درصد غلظت به‌دانه، ویسکوزیته افزایش می‌یابد، اما تغییر ویسکوزیته در درصد‌های ۱ و ۱/۵ وجود نداشت. با توجه به تهیه موسیلاژ از به‌دانه که یک منبع طبیعی است، رشد قارچ و میکروب در دمای محیط قابل پیش‌بینی بود (حال آن‌که نگهداری موسیلاژ در دمای یخچال و دمای آن از رشد باکتری و

موسیلایز در ترکیب فرمولاسیون، مسؤل دوام اثر بیشتر است و با فرمولاسیون A قابل رقابت می‌باشد. شکل ۴ حاکی از آن است که بعد از گذشت ۳۰ دقیقه از مصرف فرمولاسیون‌های مختلف بر سطح مخاط دهان داوطلبان، بیشترین افرادی که تغییر بی‌حسی احساس نکردند، در گروه C قرار داشتند که از موسیلایز به‌دانه در فرمولاسیون دارو استفاده شده بود. نتایج جدول ۴ نشان می‌دهد که ماندگاری اثر بی‌حسی در گروه A و D نسبت به گروه شاهد ۱/۴ برابر و گروه C نسبت به شاهد ۲/۳ برابر می‌باشد که بیشترین تفاوت بین گروه C (دهان‌شویه حاوی موسیلایز به‌دانه) و B (شاهد) وجود دارد و این نتایج بیان کننده آن است که محلول حاوی موسیلایز به‌دانه ۲ برابر بیشتر نسبت به سایر دهان‌شویه‌ها تأثیر دارد ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری

نتایج بررسی‌های آزمایشگاهی و آزادسازی دارو و همچنین، داده‌های بررسی بالینی نشان داد که موسیلایز به‌دانه به عنوان یک پایه نگهدارنده دیفن هیدرامین قابلیت کنترل آزادسازی دارو را دارد و می‌تواند جایگزین مناسبی برای ترکیبات صناعی باشد. از آنجا که امروزه مردم اقبال بیشتری برای مصرف فرآورده‌های با منشأ طبیعی از خود نشان می‌دهند، کاربرد موسیلایز به‌دانه استاندارد شده و با خصوصیات فیزیکی‌شیمیایی تعریف شده، می‌تواند نقش مهمی در ارائه فرمولاسیون‌های موضعی با مصرف دهانی با ماندگاری بالا داشته باشد.

سپاسگزاری

مطالعه حاضر طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی کرمان با شماره ۴۸ می‌باشد. بدین وسیله از معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی کرمان تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

سازنده موسیلایز با رشته‌های پروتئینی موسین موجود در بزاق و یا شاید اتصال این رشته به گلیکوپروتئین‌های سطح سلول باشد که باعث می‌شود دارو برای مدت طولانی‌تری در سطح مخاط باقی بماند؛ هرچند که این موضوع خود را در مطالعات بررسی آزادسازی نمایان نمی‌سازد (۲۶، ۲۷).

از طرف دیگر، موسیلایز به‌دانه محلول کلئیدی غلیظی است که به تنهایی خاصیت پوشاندگی و چسبندگی دارد و این امر به ماندگاری بیشتر ماده در محیط دهان و در نتیجه افزایش دوام اثر ماده کمک می‌کند. از آنجایی که مطالعه مشابهی در مورد اثر موسیلایز به‌دانه بر مخاط دهان صورت نگرفته است، بنابراین، مقایسه با تحقیقات مشابه امکان‌پذیر نیست. نتایج بررسی بالینی با توجه به پاسخ افراد پس از استفاده از دهان‌شویه و در نظر گرفتن متغیر زمان پس از زمان‌های ۱۰، ۲۰ و ۳۰ دقیقه به صورت «بی‌حسی دارد، ندارد، بدون تغییر بی‌حسی، بی‌حسی از بین رفته و بی‌حسی کمتر شده است» نشان داد که مخاط دهان در هر چهار گروه پس از گذشت زمان ۱۰ دقیقه بی‌حس شده است که نتایج در شکل ۲ ارایه شده است. مقایسه آماری نتایج از طریق آزمون χ^2 [Degree of freedom (df) = ۳، $\chi^2 = ۳/۹۱$] با توجه به $P > 0/200$ نشان می‌دهد که تفاوت معنی‌داری در این زمان بین فرمولاسیون‌های مختلف از نظر ماندگاری بی‌حسی وجود ندارد.

شکل ۳ نشان می‌دهد که در مورد دو فرمولاسیون A و C، بعد از گذشت ۲۰ دقیقه افراد بیشتری اثر بی‌حسی را گزارش نمودند؛ در حالی که در دو فرمولاسیون دیگر کاهش بیشتری در بی‌حسی از نظر مصرف کنندگان وجود داشت. با توجه به این که در فرمولاسیون C از موسیلایز به‌دانه استفاده شده بود، به نظر می‌رسد که وجود این

References

1. Donaldson D, Meechan JG. A comparison of the effects of EMLA cream and topical 5% lidocaine on discomfort during gingival probing. *Anesth Prog* 1995; 42(1): 7-10.
2. Franz-Montan M, de Paula E, Groppo FC, Silva AL, Ranali J, Volpato MC. Liposomal delivery system for topical anaesthesia of the palatal mucosa. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012; 50(1): 60-4.
3. Greenberg MS, Glick M. *Burket's oral medicine. Diagnosis and treatment*. 12th ed. Hamilton, ON: Decker Publishing; 2014. p. 41-5.
4. Little J, Falace D, Miller C, Rhodus NL. *Dental management of the medically compromised patient*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2012. p. 549.
5. Scully C. *Handbook of oral disease: diagnosis and management*. London, UK: Taylor & Francis; 2001.
6. Jaladat AM, Atarzadeh F, Rezaeizadeh H, Mofid B, Mosalaie A, Farhan F, et al. Botanicals: an alternative remedy to radiotherapy-induced dysuria. *Complement Ther Med* 2015; 23(1): 90-9.
7. Toddywala R, Chien YW. Evaluation of silicone-based pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery. I. Effect of penetrant hydrophilicity. *Journal of Controlled Release* 1990; 14(1): 29-41.
8. Hemmati AA, Kalantari H, Jalali A, Rezai S, Zadeh HH. Healing effect of quince seed mucilage on T-2 toxin-induced dermal toxicity in rabbit. *Exp Toxicol Pathol* 2012; 64(3): 181-6.
9. Hemmat AA, Mohammadian F. An investigation into the effects of mucilage of quince seeds on wound healing in rabbit. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants* 2000; 7(4): 41-6.
10. Silva BM, Andrade PB, Ferreres F, Seabra RM, Oliveira MB, Ferreira MA. Composition of quince (*Cydonia oblonga* Miller) seeds: phenolics, organic acids and free amino acids. *Nat Prod Res* 2005; 19(3): 275-81.
11. Shinomiya F, Hamazu Y, Kawahara T. Anti-allergic effect of a hot-water extract of quince (*Cydonia oblonga*). *Biosci Biotechnol Biochem* 2009; 73(8): 1773-8.
12. Jouki M, Yazdi FT, Mortazavi SA, Koochehi A, Khazaei N. Effect of quince seed mucilage edible films incorporated with oregano or thyme essential oil on shelf life extension of refrigerated rainbow trout fillets. *Int J Food Microbiol* 2014; 174: 88-97.
13. Mahdizadeh S, Khaleghi Ghadiri M, Gorji A. Avicenna's canon of medicine: a review of analgesics and anti-inflammatory substances. *Avicenna J Phytomed* 2015; 5(3): 182-202.
14. Palombo EA. Traditional medicinal plant extracts and natural products with activity against oral bacteria: potential application in the prevention and treatment of oral diseases. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2011; 2011: 15.
15. Bellebuono H. *The authentic herbal healer: The complete guide to herbal formulary & plant-inspired medicine for every body system*. Bloomington, IN: Balboa Press; 2012.
16. Evans WC. *Trease and evans' pharmacognosy*. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2009.
17. Karawya MS, Wassel GM, Baghdadi HH, Ammar NM. Mucilages and pectins of

- opuntia, tamarindus and cydonia. *Planta Med* 1980; 40: 68-75.
18. Ceschel GC, Maffei P, Sforzini A, Lombardi BS, Yasin A, Ronchi C. In vitro permeation through porcine buccal mucosa of caffeic acid phenetyl ester (CAPE) from a topical mucoadhesive gel containing propolis. *Fitoterapia* 2002; 73(Suppl 1): S44-S52.
 19. Swarbrick J. Encyclopedia of pharmaceutical technology. London, UK: Taylor & Francis; 1990. p. 415-21.
 20. Lin DM, Kalachandra S, Valiyaparambil J, Offenbacher S. A polymeric device for delivery of anti-microbial and anti-fungal drugs in the oral environment: effect of temperature and medium on the rate of drug release. *Dent Mater* 2003; 19(7): 589-96.
 21. Nerkar PP, Gattani S. In vivo, in vitro evaluation of linseed mucilage based buccal mucoadhesive microspheres of venlafaxine. *Drug Deliv* 2011; 18(2): 111-21.
 22. Shah VP, Tsong Y, Sathe P, Liu JP. In vitro dissolution profile comparison-- statistics and analysis of the similarity factor, f2. *Pharm Res* 1998; 15(6): 889-96.
 23. McMillan AS, Walshaw D, Meechan JG. The efficacy of Emla and 5% lignocaine gel for anaesthesia of human gingival mucosa. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38(1): 58-61.
 24. Fukayama H, Suzuki N, Umino M. Comparison of topical anesthesia of 20% benzocaine and 60% lidocaine gel. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94(2): 157-61.
 25. Wadhwa J, Nair A, Kumria R. Potential of plant mucilages in pharmaceuticals and therapy. *Curr Drug Deliv* 2013; 10(2): 198-207.
 26. Jiménez-castellanos MR, Zia H, Rhodes CT. Mucoadhesive drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1993; 19(1-2): 143-94.
 27. Griebinger J, Dunnhaupt S, Cattoz B, Griffiths P, Oh S, i Gomez SB, et al. Methods to determine the interactions of micro- and nanoparticles with mucus. *Eur J Pharm Biopharm* 2015; 96: 464-76.

Clinical Evaluation of the Anesthetic Effect of Diphenhydramine in Quince Seed Mucilage Base

Zahra Ataee, D.D.S.¹, Ghorban Abedini, D.D.S.², Raziieh Sadat Rezvaninejad, D.D.S.³, Mehdi Ansari, Ph.D.^{4*}

1. Associate Professor, Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2. Dentist

3. Resident, Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

4. Professor, Traditional and Herbal Medicine Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

* Corresponding author; e-mail: mansari@kmu.ac.ir

(Received: 11 July 2015 Accepted: 13 Oct. 2015)

Abstract

Background & Aims: The topical anesthetic effects of diphenhydramine combined with ingredients such as aluminum and magnesium hydroxide have been used for many years in modern medicine. Due to the limited durability of anesthetic mouthwashes due to saliva secretion and the spreading use of herbal and natural medicines in pharmacotherapy, this study was designed to formulate diphenhydramine in the mucilage of quince seed and evaluate its in-vitro properties and clinical anesthetic effect.

Methods: This research was a descriptive laboratory and double-blind clinical study on 4 formulations. Diphenhydramine in quince seed mucilage, diphenhydramine and aluminum magnesium hydroxide combination, diphenhydramine solution, and diphenhydramine elixir and aluminum magnesium hydroxide combination were administered to 12 healthy male volunteers. The age range of the participants was 20 to 30 years. All subjects signed informed consent forms. Diphenhydramine release from the formulations was assessed through cellulosic membrane in Franz diffusion cell. The clinical evaluation of the formulations on healthy volunteers was conducted through prescribing mouthwash use for 2 minutes and controlling the duration its effect in 10, 20, and 30 minutes after administration using a questionnaire. Data analysis was performed using Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests.

Results: The duration of effect of diphenhydramine in quince seed mucilage base was at least 3 times longer than diphenhydramine solution and aluminum Mg and the diphenhydramine elixir and aluminum Mg combination. Clinical evaluation showed that the diffusion coefficient of diphenhydramine in the quince seed mucilage base was significantly different from that of the diphenhydramine solution and diphenhydramine and aluminum Mg combination ($P < 0.010$). However, it was not significantly different from the diphenhydramine elixir and aluminum Mg combination ($P = 0.204$).

Conclusion: The results of in-vitro and clinical studies showed that diphenhydramine in mucilage of quince seed can sustain and control the release of diphenhydramine and can be administered instead of the diphenhydramine elixir and aluminum Mg combination.

Keywords: Quince seed mucilage, Diphenhydramine, Aluminum magnesium, Topical anesthesia