

علمی



## ژل موضعی

# پیروکسیکام

دکتر سید مهدی موسوی، دکتر وحیده غروی و دکتر رضا رحیمی

لابراتوارهای داروسازی رازک - تهران

دکتر امیر هاشم زاده و دکتر ناصر حاج اکبری / دانشکده داروسازی کرمان

دکتر مسعود آدرنگی / دانشکده داروسازی تبریز

### خلاصه

بررسی حاضر در سه مرحله اصلی صورت گرفته است. در مرحله اول، فرمولاسیون ژل ۰/۵ درصد پیروکسیکام با استفاده از انواع پلی مراها

ناظیر اتیل سلولزن، کربوکسی متیل سلولزن و هیدروکسی پروپیل متیل سلولزن انجام یافته و پایداری ژل‌ها در دماهای مختلف مورد بررسی و پایدارترین فرآورده برای مراحل بعد انتخاب

شده است. در مرحله دوم، آزاد شدن پیروکسیکام از مبنای ژل‌های تهیه شده و نمونه‌های خارجی در شرایط *in vitro* با اسپکتروفوتومتری ۷۳۵ نانومتر تعیین گردیده است. در این شرایط، نمونه تهیه شده در شرکت رازک می‌تواند متجاوز از ۵۰ درصد از پیروکسیکام را در مدت ۲ ساعت آزاد کند. از این دیدگاه، نمونه رازک به یکی از محصولات خارجی برتری داشته و قابل مقایسه با نمونه خارجی ساخت کشور فرانسه می‌باشد. در آخرین مرحله، جذب پیروکسیکام از خلال پوست کاداور در شرایط *in vitro* ارزیابی گردیده و نتایج بدست آمده نشان می‌دهند که بعد از گذشت ۸ ساعت، ۰/۲۶ میلی‌گرم از دارو از هر سانتی‌متر مربع پوست عبور می‌کند. این مقدار نمی‌تواند منجر به اثرات سیستمیک گردیده و بتاینرا این، قسمت عمده دارو در ناحیه مصرف و در عضلات زیر این ناحیه متمرکز شده و بدین ترتیب ژل پیروکسیکام می‌تواند به عنوان یک داروی موضعی ایده‌آل در درمان ضایعات التهابی مورد استفاده قرار گیرد.

#### مقدمه

این دسته داروهای مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است. بطور کلی ثابت شده است که پس از مصرف موضعی داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، غلظت دارو در مفصل و بافتی که دارو بر روی آن قرار گرفته است بالا بوده و ایجاد غلظت بالای ماده مؤثر در ناحیه مورد درمان بدون داشتن غلظت بالای پلاسمایی از مزایای این فرم دارویی محسوب می‌گردد (۱).

پیروکسیکام یکی از مؤثرترین داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی است که دارای خواص ضد درد و ضد تب نیز می‌باشد. این دارو دارای ساختمان شیمیایی متفاوت از سایر داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی بوده و بدليل دارا بودن نیمه عمر طولانی به صورت یک دوز واحد در روز مصرف می‌گردد. پیروکسیکام از راه خوراکی به خوبی جذب شده و بعد از تجویز یک دوز ۲۰ میلی‌گرمی حداکثر غلظت پلاسمایی ۱/۵ تا ۲ میکروگرم در هر میلی‌لیتر) بعد از حدود ۲ ساعت ظاهر می‌شود، ولی این زمان در افراد مختلف بین ۱ تا ۶ ساعت متغیر است (۲). در تجویز مکرر، غلظت پلاسمایی در محدوده ۳ تا ۸ میکروگرم در میلی‌لیتر به یک حد ثابت و یکنواخت می‌رسد (۳). نیمه عمر حذف پیروکسیکام در حدود ۵ ساعت (۴) و متابولیسم آن در بدن منجر به تشکیل متابولیت‌های غیر فعال از نوع مشتقان هیدروکسی شده (هیدورکسیله شدن حلقه پیریدیل)، که به صورت آزاد و یا کنزوگه دفع می‌گردند و فقط ۱۰ درصد از دوز تجویز شده در عرض ۸ روز اول بعد از تجویز به صورت تغییر نیافته از راه ادرار دفع می‌شود (۵). از نظر سمیت، LD

پیروکسیکام به صورت ژل موضعی در بازار دارویی بسیاری از کشورها وجود دارد. بعد از مصرف ۳ گرم از ۰/۵ ۰ درصد پیروکسیکام (معادل ۱۵ میلی گرم پیروکسیکام) حداکثر غلظت پلاسمایی بعد از ۸ ساعت مشاهده شده و غلظت متوسط پلاسمایی بعد از ۲۳ ساعت در حدود ۱۴۷ ng/ml خواهد بود که تقریباً برابر یک پانزدهم غلظت پلاسمایی دارو بعد از تجویز خوراکی آن با همان دوز می باشد. بعد از استعمال ۲ گرم ژل پیروکسیکام به میزان دو بار در روز (معادل ۲۰ میلی گرم پیروکسیکام) غلظت یکنواخت پلاسمایی به ۳۰۰ الی ۴۰۰ نانو گرم در میلی لیتر می رسد که در حدود ۵ درصد غلظت پلاسمایی حاصل از تجویز ۲۰ میلی گرم پیروکسیکام از راه خوراکی و یا داخل عضلانی می باشد. در این شرایط نیمه عمر دارو در حدود ۵۰ ساعت و قسمت عمده دارو از راه ادرار به صورت متابولیت ۵-هیدروکسی پیروکسیکام دفع می شود (۹). عوارض جانبی ژل پیروکسیکام خفیف، زودگذر و معمولاً محدود به ناحیه محل استفاده دارو می باشد.

در ظرف ده سال گذشته مطالعات بالینی وسیعی جهت ارزیابی اثرات درمانی ژل پیروکسیکام در مقایسه با فرم خوراکی و موضعی سایر داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی انجام پذیرفته و نتیجه کلیه مطالعات، حاکی از اثر بخشی این فرم داروئی در درمان استئوآرتیت و خدمات حاد عضلانی بوده است. در مطالعه‌ای که بر روی دو گروه مساوی از بیماران مبتلا به استئوآرتیت زانو انجام شد، میزان اثر بخشی ژل پیروکسیکام ۰/۵ درصد در

۵۰ پیروکسیکام در موش برابر ۳۰۰-۲۰۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم و در سگ، بیش از ۷۰۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم می باشد (۶). عوارض جانبی مصرف پیروکسیکام کمتر از سایر داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی نظیر ایندوماتاسین، ایبوبروفن، فنیل بوتازون و غیره بوده و شامل اختلالات گوارشی اوکسریپتیک، سردرد، گیجی، بثورات جلدی، خیز (Edema) و ... می باشد (۵). با توجه به عوارض گوارشی مصرف خوراکی پیروکسیکام، تجویز دارو از سایر راهها مورد مطالعات گستردۀ قرار گرفته است. از راه رکتال، جذب دارو برابر راه خوراکی بوده و مصرف رکتال و خوراکی دارو دارای اثرات بالینی یکسان می باشد (۷). از راه موضعی، کرم‌های محتوى یک درصد پیروکسیکام از نظر مهار تشکیل اریتم ناشی از تابش اشعه ماوراء بینفس، نه تنها اثرات مشابهی با تجویز روزانه ۲۰ میلی گرم از راه خوراکی دارند، بلکه مدت تأثیر از راه موضعی طولانی تر می باشد (۸).

## ۹۹ پیروکسیکام یکی از مؤثرترین داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی است که دارای خواص ضد درد و ضد قب نیز می باشد. ۶۶

شروع تداوم اثر پیروکسیکام از راه موضعی، بستگی به شکل دارویی دارد. به طوری که به صورت ژل، ۴۲ درصد دارو پس از ۲ ساعت آزاد شده و از این دیدگاه، پایه‌های هیدروفلیل و امولسیون بعد از ژل قرار می گیرند (۵).

مقابل قرص ایبوپرو芬 ۴۰۰ میلی‌گرمی مورد بررسی قرار گرفت. بعد از ۴ هفته درمان، هر دو گروه کاهش قابل توجهی (حداقل ۳۰ درصد) در شدت درد روزانه و شبانه نشان داده و بهبودی چشمگیری را از نظر توان حرکتی مانند توانایی در ایستادن بدون کمک، راه رفتن و بالا رفتن از پله‌ها پیدا نمودند. همچنین هیچ تفاوت آماری معنی‌داری از نظر میزان پاسخ‌دهی به درمان بین دو گروه مشاهده نگردید (۱۰). نتایج یک مطالعه دو سویه کور (double - blind) بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به خدمات حاد بافت نرم (پیچ خورده‌گی مج‌پا، مفصل بازو و تاندونیت آشیل) که تحت درمان با ژل پیروکسیکام ۰/۵ درصد قرار گرفته‌اند، نشان می‌دهد که تجویز یک گرم ژل (معادل ۵ میلی‌گرم پیروکسیکام) ۴ بار در روز یک روش مؤثر در درمان خدمات عضلانی اسکلتی بوده و بیماران بخوبی این روش را تحمل نموده‌اند (۱۱).

## ۹۹ جهت بررسی آزاد شدن پیروکسیکام، از غشاء سلفونان که به صورت کیسه عرضه می‌شود استفاده شده است.

در گزارش دیگری، درمان پیچ خورده‌گی زانو همراه با التهاب با استفاده از ژل پیروکسیکام ۰/۵ درصد انجام شد. مصرف ژل هر روز در ۳ نوبت و به مدت ۲ هفته ادامه یافت و ارزیابی قبل از شروع درمان و در روزهای هفتم و چهاردهم درمان به عمل آمد که در ۹۷/۵ درصد موارد تحمل عالی بود. درد و توان حرکتی بیمار در وضعیتهاي مختلف (نشستن و ایستادن، بالا

رفتن از پله‌ها) مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج بررسی نشان می‌دهد که اثر این فرآورده بسیار مطلوب می‌باشد، لذا ژل پیروکسیکام شکل دارویی ارزشمندی برای درمان موضعی در روماتولوژی و به احتمال زیاد در ارتوپدی، جراحی و خدمات حاد عضلانی ناشی از ورزش خواهد بود (۱۲).

در یک ارزیابی بالینی، مقایسه‌ای از نظر اثر بخشی و قابلیت تحمل بین ژل پیروکسیکام ۰/۵ درصد و یک داروی ضد التهاب موضعی دیگر انجام شد. تن از ۱۷۳ بیمار که دچار پیچ خورده‌گی‌های حاد و تاندونیت‌های مج، شانه و یا آرنج شده بودند از ژل پیروکسیکام استفاده کردند و بقیه از داروی دوم استفاده نمودند. درمان ۲-۵ روز پس از صدمه دیدگی شروع و تا ۱۴ روز ادامه یافت. هر دو دارو روزی ۴ بار بر روی نواحی آسیب دیده مصرف گردید، پس از ۳ روز مصرف، درد، حساس بودن به لمس یا فشار و محدودیت حرکت مفصل به طور قابل توجهی بهبود یافته، پس از ۱۴ روز مصرف، بهبود بیشتری ایجاد شد و بیماران عمدتاً ظرف ۹ روز فعالیت عادی خود را باز یافتند. نسبت به ژل پیروکسیکام ۹۸ درصد بیماران تحمل خوب تا عالی نشان دادند و تحمل نسبت به داروی دوم برابر ۹۴ درصد بوده است. اثرات جانبی هر دو دارو بسیار کم و عمدتاً ملایم یا متوسط و محدود به محل استعمال دارو گزارش شده است (۱۲).

در بررسی ارائه شده ژل موضعی پیروکسیکام در کارخانه داروسازی رازک فرموله و آزادسازی آن با استفاده از غشاهاي مختلف در مقایسه با ژل پیروکسیکام خارجی

مورد ارزیابی قرار گرفته است.

## ۱- بخش تجربی

### ۱-۱ فرمولاسیون ژل‌ها

جهت تهیه ژل‌ها، پلیمرهای مختلفی - نظیر اتیل سلوزل، هیدروکسی پروپیل متیل سلوزل (HPMC) و کربوکسی متیل سلوزل موردن بررسی قرار گرفته و به منظور افزایش تغذیه پوستی، از پروپیلن گلیکول و اتانول استفاده شده است.

فرآورده‌های تهیه شده، محتوى ۵٪ درصد وزنی - وزنی از پیروکسیکام بوده و پایداری ژل‌های سه دمای ۴+۲۵ و ۴۰ درجه سانتی‌گراد مورد بررسی قرار گرفته است. با توجه به اینکه فرمولاسیون نهایی ژل در انحصار شرکت رازک می‌باشد، از ذکر جزئیات فرمولاسیون خودداری شده و فقط به این نکته اشاره می‌گردد که ژل‌های تهیه شده با HPMC حداکثر پایداری فیزیکو-شیمیایی برخوردار می‌باشند.

نتایج بدست آمده از نقطه نظر آزاد شدن پیروکسیکام و جذب پوستی آن با در نمونه خارجی که یکی ساخت کشور فرانسه (نمونه A) و دیگری ساخت کشور اسپانیا (نمونه B) می‌باشد مقایسه گردیده‌اند.

### ۱-۲ آزاد شدن پیروکسیکام از مبنای ژل‌ها

جهت بررسی آزاد شدن پیروکسیکام، از غشاء سلوفان که به صورت کیسه عرضه می‌شوند استفاده شده است. قبل از شروع آزمایش، کیسه‌ها را به مدت ۲۴ ساعت در

محلول سالین نرمال و در دمای +۳۷ سانتی‌گراد قرار داده و سپس با آب مقطر شسته و خشک می‌کنیم. کیسه‌ها را به قطعاتی با طول ۱۵ سانتی‌متر برشید و مقدار ۲ گرم از نمونه را با استفاده از سرنگ در داخل آنها جای داده و کیسه را بدون گره زدن، از وسط تا نموده و به کمک یک گیره در فاز گیرنده طوری وارد می‌کنیم که فقط قسمتی از کیسه که محتوی فراآورده است کاملاً در فاز گیرنده غوطه‌ور گردد. فاز گیرنده شامل ۵۰۰ میلی‌لیتر از محلول سالین نرمال است که در یک بشر ۱۰۰۰ میلی‌لیتری قرار گرفته و دمای این بشر در سراسر مدت آزمایش در +۳۷ درجه سانتی‌گراد تنظیم شده است. در فواصل زمانی ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۹۰، ۱۲۰ دقیقه، ۵ میلی‌لیتر از فاز گیرنده را نمونه برداری کرده و در یک بالن ژوژه ۲۵ میلی‌لیتری با سالین نرمال به حجم رسانیده و جذب محلول‌های بدست آمده را در مقابل بیلانک (نرمال سالین) با اسپکتروفوتومتری UV در ۲۵۳ نانومتر تعیین و از روی نمودار استاندارد، غلظت پیروکسیکام در نمونه‌ها را تعیین می‌کنیم. بعد از هر نمونه برداری، مقدار ۵ میلی‌لیتر از فاز گیرنده در محیط وارد می‌شود تا حجم این فاز در سراسر عمل ثابت بماند. سالم بودن غشا و عدم وجود سوراخ‌های احتمالی در آن، قبلاً با استفاده از دکستران که وزن مولکولی آن در حدود ۶۰۰۰ دالتون است کنترل می‌شود. در این شرایط، دکستران نمی‌تواند از خلال سوراخ‌های طبیعی غشا و حتی از خلال پوست عبور نماید (۱۴). هر آزمایش حداقل ۵ بار تکرار شده و میانگین بدست آمده در محاسبات منظور

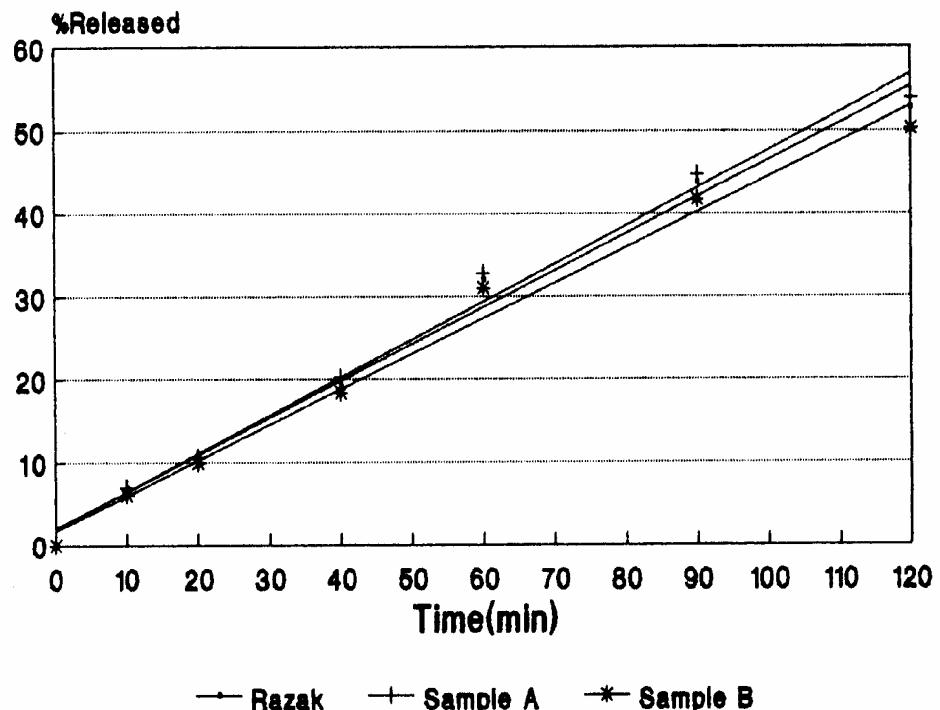
آزمایشگاه داروسازی صنعتی تبریز طراحی و  
توسط سازمان پژوهش‌های علمی کشور تهیه

گردیده است.

شده‌اند سوار می‌کنیم. مساحت مفید سلول‌ها  
برابر ۷ سانتی‌متر مربع، گنجایش محفظه تحتانی  
که محتوی فاز گیرنده است برابر ۵۰ میلی‌لیتر و  
دماهی این فاز توسط گردش آب در جدار سلول‌ها  
در ۳۷ درجه سانتی‌گراد تنظیم می‌گردد. به  
عنوان فاز گیرنده از محلول سالین نرمал استفاده  
شده و بعد از پر کردن محفظه تحتانی، سلول‌ها  
را به مدت ۲۴ ساعت در دماهی +۴ درجه

### ۱-۳ جذب پوستی پیروکسیکام

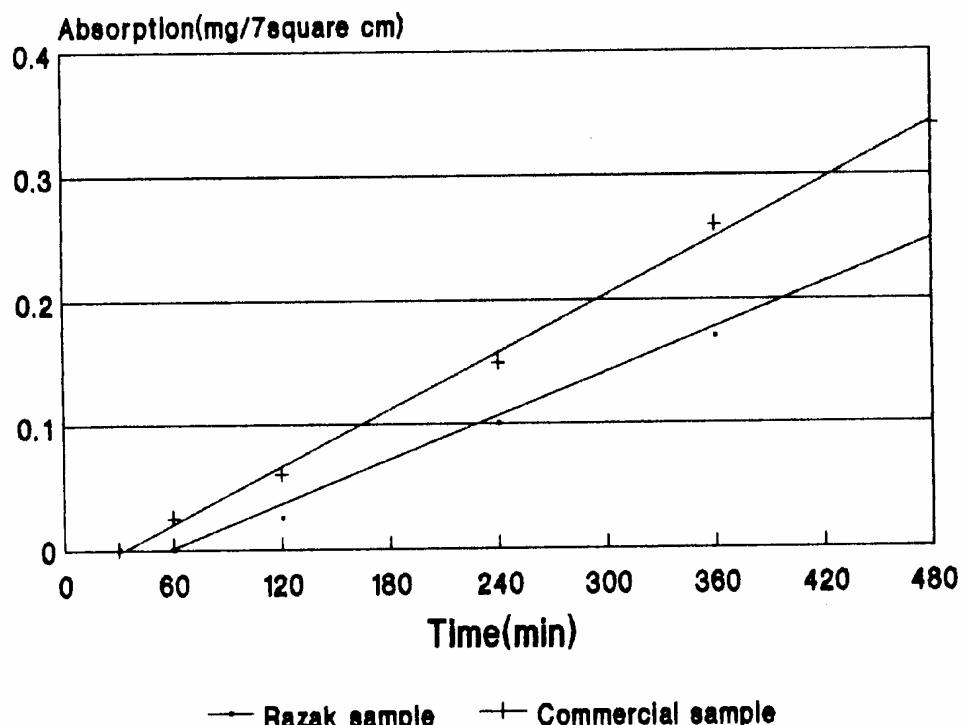
آزمایش‌های جذب پوستی، روی پوست جدا  
شده ناحیه رانی کاداور در شرایط *in vitro* به  
عمل آمده است. بعد از جدا نمودن پوست، نسوج  
زیر جلدی را پاک نموده و نمونه‌ها را با سرم  
فیزیولوژی شستشو می‌دهیم. بعد از خشکاندن  
نمونه‌ها توسط کاغذ صافی، آنها را با استفاده از  
چسب قطره‌ای روی سلول‌های جذب که در



(شکل-۱): درصد پیروکسیکام آزاد شده از مبنای  
ژل تهیه شده توسط شرکت رازک و نمونه‌های تجاری

استفاده از یک میله شیشه‌ای مخصوص بطور یکنواخت روی پوست گسترش داده و سلول‌هارا مجدداً وزن می‌کنیم. بدین ترتیب، وزن دقیق ژل که در تماس با پوست می‌باشد تعیین می‌گردد. برای هر آزمایش، ۱۰ سلول را آساده نموده و مجموعه را روی Shaker قرار می‌دهیم. در فواصل زمانی ۰/۵، ۱، ۲، ۴، ۶، ۸ ساعت ۱۰ میلی‌لیتر از فاز گیرنده را از لوله جانبی سلول که برای همین امر پیش‌بینی شده است برداشت نموده و همان حجم از سالین نرمال را وارد محفظه تحتانی می‌کنیم تا حجم فاز گیرنده ثابت بماند.

سانتی‌گراد نگهداری می‌کنیم. در شروع آزمایش، سلول‌ها را به مدت ۲ ساعت در دمای معمولی آزمایشگاه و در حالی که دمای آب در حال گردش در اطراف سلول‌ها در +۳۷ درجه سانتی‌گراد تنظیم شده است قرار داده و چهار گلوه شیشه‌ای نیز جهت تأمین یکنواختی انحلال پیروکسیکام در فاز گسیرنده، در محفظه تحتانی وارد می‌شود. سلول‌ها را با دقت ۰/۰ میلی‌گرم توزین و در حدود ۵ گرم از نمونه مورد آزمایش را روی قسمت خارجی پوست قرار داده و با



(شکل - ۲): نوسانات مقدار پیروکسیکام جذب شده به ازای زمان از مبنای ژل تهیه شده توسط شرکت

رازک و نمونه خارجی

است که تست آماری بین کلیه داده‌های خام به عمل آمده و فقط میانگین داده‌ها مد نظر قرار نگرفته است.

## ۲-۲ بررسی جذب پوستی پیروکسیکام از خلال پوست

باتوجه به نتایج بدست آمده از آزاد شدن پیروکسیکام از مبنای فرمولاسیون‌های مختلف، فرآورده تهیه شده در شرکت رازک فقط با نمونه تجاری ساخت کشور فرانسه از دیدگاه جذب پوستی مورد مقایسه قرار گرفته است. با معلوم بودن مقدار ژل تحت تماس با پوست، مساحت پوست (۷ سانتی‌متر مربع) و باتوجه به این نکته که جذب از خلال پوست از قانون اول فیک تبعیت می‌کند، نسودار نوسانات مقدار داروی جذب به ازای زمان می‌تواند ترسیم گردد (شکل ۲).

به منظور تعیین ثابت نفوذ، ابتدا با استفاده از آنالیز رگرسیون، سرعت نفوذ یا شب نسودار در ناحیه خطی تعیین شده و سپس با قراردادن مقادیر مربوط به S (مساحت پوست) و گرادیان غلظت، ثابت نفوذ یا KP محاسبه می‌شود.

ثوابت نفوذ جذب پوستی در مورد ژل تهیه شده در شرکت رازک و نمونه تجاری به ترتیب برابر ۰/۰۵۵ و ۰/۰۶۸ سانتی‌متر بر ساعت خواهد بود.

نتایج بدست آمده موید این نکته است که ژل پیروکسیکام تهیه شده در شرکت رازک هم از نظر آزاد شدن دارو و هم از دیدگاه جذب پوستی کاملاً قابل مقایسه با نمونه خارجی

مقدار پیروکسیکام موجود در نمونه با روش اسپکتروفوتومتری UV در ۳۵۳ نانومتر در مقابل بلانک (فاز گیرنده بدست آمده از ژل فاقد پیروکسیکام) و با استفاده از نسودار استاندارد تعیین می‌گردد. میانگین بدست آمده از ۵ بار آزمایش در محاسبات منظور شده است.

## ۲-بحث و نتیجه‌گیری

### ۱-آزاد شدن پیروکسیکام از ژل‌های تهیه شده و نمونه‌های تجاری

نتایج بدست آمده در شکل ۱ نشان داده شده‌اند.

با استفاده از آنالیز رگرسیون، معادلات مربوط به نوسانات داروی آزاد شده (R) به ازای زمان

به صورت زیر خواهند بود:

■ نمونه شرکت رازک

$$R = 2.05 + 0/44 T \quad (r=0.9944)$$

$$R = 2.02 + 0/46 T \quad (r=0.9946) \quad ■ \text{ نمونه A}$$

$$R = 1.72 + 0/43 T \quad (r=0.9937) \quad ■ \text{ نمونه B}$$

مقایسه ضرایب همبستگی در مدل‌های مختلف آزاد سازی بیانگر این امر است که آزاد شدن پیروکسیکام از ژل‌ها در کلیه موارد از کینتیک درجه صفر پیروی می‌کند.

نمونه تهیه شده در شرکت رازک، از نظر آزاد شدن ماده مؤثره، برتری چشمگیری به نمونه B (ساخت اسپانیا) داشته و قابل مقایسه با نمونه A (ساخت فرانسه) می‌باشد به طوری که با استفاده از تست t، اختلاف بین نمونه رازک و نمونه B معنی‌دار بوده ( $P < 0.05$ ) ولی اختلاف معنی‌داری بین نمونه رازک و نمونه A با همان احتمال وجود ندارد. لازم به توضیح

**6.** Carty T.J.; Eskra J.d.; Lopmbardino J.G.; Hoffman W.W., piroxicam, a potent inhibitor of prostaglandin production in cell culture, *prostaglandins*, 19,1,51 - 59, 1980.

**7.** Koziek F.; Marhar A.; kmetec V; Srimoaic S.; kurba R.; janezic A.; Jerman P., Bioavailability of piroxicam : Oral and rectal multiple application in humans, *intern. clin. Pharmacol. Therap. Toxicol.*, 25,313 - 6, 1987.

**8.** Torrent J.; et.al. Anti - inflammatory activity of piroxicam after oral and topical administration on an ultraviolet - induced erythema model in man, *curr. Therap. Ues. clin. Exp.*, 44,2,340 - 47, 1988.

**9.** Dictionnaire vidal, OVP. (Paris ), 1994.

**10.** Dickson D.J., A double - blind evaluation of topical piroxicam gel with oral ibuprofen in osteoarthritis of the knee, *curr. Therap. Res. clin. Exp.* 49, 2, 199 - 206, 1991.

**11.** Russell A.L., Piroxicam 0.5% topical gel compared to placebo in the treatment of acute soft tissue injuries, *clin. Invest. Med.*, 14, 35 - 43, 1991.

**12.** Vachtenheim J., Feldene gel in the local treatment of deforming gonarthrosis, *Vnitr - Lek*, 38, 155 - 59, 1992.

**13.** Kroll M.P.; Wiseman R.L.; Guttaduria M., Clinical evaluation of piroxicam gel : open comparative trial with diclofenac gel in the treatment of acute musculoskeletal disorders, *clin. therap.*, 11, 382 - 91, 1989.

**14.** Gopferich A.; Lee G., Effect of holes sample removal on diffusion through excised stratum corneum membranes, *STP - Pharm. Sci.*, 1, 47 - 51, 1991.

ساخت کشور فرانسه بوده و نسبت به محصول خارجی تهیه شده در اسپانیا برتری دارد. پایین بودن مقدار جذب دارو (فقط در حدود ۱ درصد داروی تحت تماس با پوست بعد از ۸ ساعت) حاکی از این امر است که جذب سیستمیک پیروکسیکام از راه موضعی بسیار کم و قسمت عمده دارو در پوست و عضلات ناحیه مصرف باقی می ماند و بتراپاین یک داروی کاملاً ایمن در درمان ضایعات التهابی می باشد.

#### منابع :

- 1.** Monterio - Riviere N. A.; et.al. Determination of Piroxicam Concentration in skin after transdermal iontophoresis, *Pharm. Res.*, 10,1326 - 31, 1993.
- 2.** Brogden R.N.; Heel R.C.; Speight T.M.; Avery G.S., Piroxicam reappraisal of its Pharmacology and therapeutic efficacy, *Drugs*, 28, 292-323,1984.
- 3.** Hobbs D.C., *Europ. J.Rheumatol. Infam.*, 6,1,46 - 55, 1983.
- 4.** Hobbs D.C., Piroxicam pharmacokinetics, *Am. J.Med.*, 81,22 - 28, Suppl 5B, 1986.
- 5.** VBabar A.; Solanki U.D.; cutle A.J.; Plakogiannis F., Piroxicam release from dermatological bases : in vitro studies using cellulose membrane and hairless mouse skin, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16,523 - 40. 1990.

