

# فرمولاسیون ارزیابی و مقایسه دو فرآورده ضد عرق حاوی املاح آلومینیوم و اسید گالیک

دکتر سید منوچهر غروی<sup>۱</sup>، دکتر کیوان شکرایی<sup>۲</sup>

**Title:** Formulation, assessment and comparison of two antiperspirants containing aluminum chlorohydrate and gallic acid.

**Authors:** Manoochehr Gharavi<sup>1</sup>, Keyvan Shokrai<sup>2</sup>

**Abstract:** Background: recently antiperspirants constitute one of main products for personal care used by all strata of the population. In general astringent agents with relative blocking of the duct of eccrine glands decrease the rate of perspiration and malodours. In this study aluminum chlorohydrate (coded A) and gallic acid (coded G) were used as active materials, veegum as viscosity modifier and glyceryl monostearate as oil phase. Methods: Emulsions were prepared with inversion method and final product were roll-on. For assessment of samples tests were carried out including: viscosity measurement, freeze & thaw, pH measurement and consumer panel test. Besides to evaluate effectiveness of the samples, difference in rate of perspiration before and after using the samples were determined gravimetrically.

Results: Both samples were thixotropic and gravimetry test indicated that antiperspirant activity of sample A was 47% and sample G was 33%. This results were in good agreement with those of consumer panel test, and no irritation reaction was reported.

Discussion: Veegum in these formulations conferred consistency, and physical stability. Sample A with antibacterial and deodorant effects was more suitable than sample G. Sample G was an acceptable antiperspirant, but it was susceptible to water and changing its color by oxidation. The gravimetry method proved to be a practical method to measure the rate of antiperspirant sample in ordinary conditions.

**Key words:** Antiperspirants, Aluminum chlorohydrate, Gallic acid.

۱- دانشیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

۱. Associated Professor, School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences.

۲. Pharm D.

## خلاصه

در حال حاضر با توجه به بهداشت فردی پژوهشهایی برای بهبود کیفی فرآورده های ضد عرق انجام گرفته. اصولاً این فرآورده های قابض، با انسداد مجاری غدد اکرین، ترشح عرق و بوی نامطبوع آن را کاهش می دهند. در این مطالعه دو ماده قابض آلومینیوم کلر هیدرات (کد A) و اسیدگالیک (کد G) به عنوان ماده اصلی همراه با ویگام و گلیسرول منواستتارات به صورت Roll-on تهیه گردید. فرآورده به صورت امولسیون به روش معکوس کردن فاز (Inversion) تهیه شد. برای اطلاع از رفتار رئولوژیکی از روش ویسکومتری استفاده شد، اثر کیفی به طریقه وزن سنجی و پایداری فرآورده ها با انجام آزمایش Freeze & thaw و اندازه گیر pH ارزیابی شد. استفاده از ویگام موجب قوام و پایداری فیزیکی، و املاح آلومینیوم با اثر ضد میکروبی و ضد بوی قوی، اثر کیفی خوبی را نشان داد که بر فرمولاسیون اسیدگالیک برتری داشت. فرمولاسیون اسیدگالیک، از نظر اقتصادی مناسب ولی نسبت به آب حساس و پس از مدتی در اثر اکسیداسیون تغییر رنگ می دهد. طریقه وزن سنجی برای ارزیابی فرآورده با سهولت بهتری همراه است. از نظر کیفیت اثر با انجام آزمایش (Consumer panel) برتری فرآورده A نسبت به G مورد تأیید قرار گرفت.

### کل واژگان: ضد عرق، آلومینیوم کلر هیدرات، اسیدگالیک

## مقدمه

انسداد با دو مکانیسم امکان پذیر است: (۱). خنثی شدن تدریجی املاح اسیدی به هنگام انتشار در مجرای غدد که تولید یک رسوب ژلاتینی فلوکوله هیدروکسید می نماید، (۲) - دناتوره کردن کراتین در لایه شاخی در حال ریزش که اطراف مجاری عرق (ostium) را احاطه کرده است، که مشابه لایه شاخی پوست است، انسداد در اثر این مواد کراتینی دناتوره شده تا نو شدن دو مرتبه اپیدرم ادامه خواهد داشت (۳). میزان اثر یک فرآورده ضد عرق بستگی به طول مدت مصرف و غلظت فرآورده دارد (مشخص کننده عمق و شدت انسداد در مجرای غدد اکرین). نیمه عمر طولانی ترین فرآورده ضد عرق قابض (Zr, Al, ...) در زیر بغل (axillae) برابر ۱۹/۴ روز است (۳). اثرات پاتولوژی این املاح فلزی قابض بستگی به عمق نفوذ آنها در لایه شاخی دارد، ولی اثرات سمی آنها به هنگام رسیدن به اپیدرم و

شواهد زیادی موجود است که برای جلوگیری از بوی نامطبوع عرق باید سرعت تعریق را کاهش داد یا با تدابیر ویژه ای بوی نامساعد حاصل از تخمیر عرق را حذف کرد. تعداد زیادی از مواد قابض مانند املاح مختلف آلومینیوم، زیرکونیم و مواد طبیعی مانند تانن ها و اسیدگالیک موجب کاهش یا حذف عمل تعریق می شوند. مکانیسم اثر مواد قابض، تنگ کردن دهانه غدد مولد عرق است که سرعت تعریق را کم می کند (۱). البته از تدابیر دیگری مانند انقباض مجاری عرق و یا تداخل در مراحلی که  $Ca^{++}$  بعنوان پیام آور ثانویه در تحریک و ترشح عمل تعریق عمل می کند می توان بهره گرفت. بطور تجربی مشاهده گردیده که املاح آلومینیوم پس از نفوذ در پوست با مکانیسم Shunt diffusion به غدد اکرین میرسند که سپس مانند تمام املاح قابض با مکانیسم بستن مجرای غدد تعریقی (emphraxis) از ترشح عرق جلوگیری می نماید. این

دنا توره کردن کراتین، نشان داده است که همراه با واکنش های آلرژیک خواهد بود (۴).

## بخش تجربی

### مواد و وسایل

محلول ۵۰ درصد آلومینیوم کلریدرات از شرکت ایران شکوه، آلومینیوم کلراید هگزاهیدرات، اسید گالیک، ویگام، گلیسرین منواستارات، دایمتیگون و سیلیکاژل از کارخانه مرک آلمان، pH متر مدل ۶۳۲ از metrehm سویس، سانتیفریژر Kubota مدل KN-70 ساخت ژاپن، هموجنایزر Silverson مدل L4K انگلستان، ویسکومتر Ferranti-shirley مدل ۶۲۰ انگلستان و چسب نواری Meheco چین.

### روش ها

روش ساخت سیستم مورد نظر Roll-on که محتوی آن امولسیون روغن در آب است که فاز چرب آن شامل منواستارات و دایمتیگون و فاز آبی محتوی ماده موثره (اسید گالیک یا املاح آلومینیوم) بود که با حرارتی برابر با  $70^{\circ}\text{C}$  به فاز دیگر اضافه گردید، در مرحله بعد سایر مواد فرمولاسیون اضافه شد (۵). مواد موجود در فرمولاسیون محتوی آلومینیوم کلریدرات شامل: آلومینیوم کلریدرات ۵۰٪، ویگام، گلیسرین منواستارات، آب، پروپیلن گلیکول، دایمتیگون و دی اکسید تیتانیوم بود.

مواد موجود در فرمولاسیون محتوی اسید گالیک شامل: اسید گالیک، ویگام، گلیسرین منواستارات، آب، پروپیلن گلیکول، دایمتیگون، EDTA و دی اکسید تیتانیوم بود.

بررسی پایداری فیزیکی و شیمیایی نمونه ها: برای ارزیابی پایداری امولسیون در زمانهای ۵، ۱۵، ۳۰ و

۶۰ دقیقه با سرعت ۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتیفریژر شد (۶).

بررسی پایداری حرارتی: با انجام آزمایش freeze & thaw امولسیونها برای مدت ۲۴ ساعت در دمای  $15^{\circ}\text{C}$  - درجه سانتیگراد و سپس ۲۴ ساعت در دمای  $45^{\circ}\text{C}$  درجه برای حد اقل ۶ دوره تکرار شد (۶).

ارزیابی زمان نگهداری (shelf life): نمونه ها پس از ۱، ۳ و ۶ ماه نگهداری در درجه حرارت های محیط در روشنائی و تاریکی از نظر رسوب، تغییر رنگ، بو، ویسکوزیته و تغییر pH مورد بررسی قرار گرفت.

تعیین مقدار آلومینیوم در نمونه: مقدار ۲ گرم فرآورده را در بشر قرار داده ۵ میلی لیتر اسید کلریدریک غلیظ بآن اضافه نموده حرارت میدهند، در حرارت  $50^{\circ}\text{C}$  بآن ۵۰ میلی لیتر تلوئن اضافه شد، سپس بکمک دکانتور و اسید کلریدریک ۸ درصد عمل استخراج انجام شد، pH محلول استخراج شده بکمک بافر به ۳/۷ رسانده شد، در مرحله بعد EDTA و ۶۰ میلی لیتر الکل به محلول استخراج شده اضافه و pH به ۴/۵ افزایش یافت. فرآورده به کمک ۲ میلی لیتر معرف دیتیژون و محلول  $\text{ZnCl}_2$  تیترا گردید. آزمایش تا تغییر رنگ واضح آبی به صورتی ادامه یافت درصد آلومینیوم بکمک معادله (۱) تعیین گردید (۷).

معادله (۱)

$$\% \text{Al} = \frac{(ml \text{ EDTA} \times M - ml \text{ ZnCl}_2 \times M) \times 26.97}{\text{وزن نمونه}}$$

وزن نمونه

M= مولاریته

بررسی رئولوژی: برای مطالعه رفتار رئولوژی از ویسکومتر مخروط و صفحه Ferranti shirley استفاده گردید.

آزمایش در حرارت  $28^{\circ}\text{C}$ ، میزان تنش ۱۰۰ rpm و سرعت تغییر میدان تنش معادل ۵۰ rpm/min و زمان رفت و برگشت معادل ۱۲۰ ثانیه انجام و رئوگرام ترسیم شد.

هیچگونه تغییری که دلیل بر شکستن امولسیون باشد مشاهده نگردد.

پایداری شیمیایی: نمونه کلریدرات آلومینیوم با  $\text{pH} = 4/2$  پس از گذشت ۶ ماه تغییری نکرد ولی فرمولاسیون محتوی اسید گالیک تغییر محسوسی داشت.

آزمایش نگهداری نمونه ها: پس از طول مدت نگهداری نمونه ها از لحاظ بو، وضعیت پایداری امولسیون، ویسکوزیته و تغییر وزن (ناشی از تبخیر آب و مواد فرار) هیچگونه تغییری نداشت، ولی رنگ نمونه اسید گالیک در روشنائی پس از سه ماه و در تاریکی پس از ۶ ماه تغییر محسوسی داشت (از سفید به خاکستری تبدیل گردیده بود).

سازگاری مواد: نمونه گالیک اسید در محلول آبی به ویژه در حضور ویگام با غلظت ۱ درصد تغییر رنگ داد. افزایش پروپیلن گلیکول و اتانول تغییری در رنگ نداد ولی افزایش EDTA مانع از تغییر رنگ شد.

تعیین مقدار آلومینیوم فرآورده: برای یک گرم فرآورده نهائی آلومینیوم کلریدرات، مقدار  $0/1 \text{ MZnCl}_2$  برابر با  $8/2$  میلی لیتر می باشد که بر اساس معادله (۱) میزان آلومینیوم فرآورده نهائی  $4/82$  درصد محاسبه گردید.

بررسی رئولوژی: مقایسه نتایج حاصله از رئوگرام نمونه اسید گالیک و آلومینیوم کلریدرات و نمونه موجود در بازار در جدول شماره (۱) مشاهده می گردد.

جدول ۱ - مقایسه نتایج رئولوژی نمونه های آلومینیوم کلریدرات، اسید گالیک و نمونه تجارتي

نوع نمونه	Hysteresis محاسبه مساحت ( $^{\circ}\text{cm}$ )	حداکثر درجه shear stress
آلومینیوم کلریدرات	۱۰/۷۵	۲۷/۵
گالیک اسید	۱۲/۵	۲۰
نمونه تجارتي	۴	۳۶

بررسی کیفی فرآورده ها توسط مصرف کنندگان (Consumer panel): ارزیابی بکمک گروه های ۱۶ نفری داوطلبان با مصرف نمونه ها و سپس پر کردن پرسش نامه های مربوطه انجام شد.

بررسی میزان اثر ضد عرق نمونه های پیشنهادی: آزمایش برای دو گروه از داوطلبان با استفاده از ظروف پلاستیکی (Petri dish) به ابعاد  $12 \times 50$  میلی لیتر (محتوی سیلیکاژل و اندیکاتور) بکمک نوار چسب های ضد حساسیت به زیر بغل داوطلبان چسبانیده شد. ابتدا پتری های فوق الذکر قبل از مصرف و سه ساعت پس از مصرف بطور دقیق توزین و اختلاف وزن مشخص گردید، در مرحله بعد پس از مصرف فرآورده های ضد عرق آزمایش دو مرتبه تکرار شد با این تفاوت که زیر بغل یکی از دستها بعنوان کنترل انتخاب گردید که بهمین دلیل برای آن از فرآورده ضد عرق استفاده نشد. آزمایش روزانه دو مرتبه تکرار گردید سپس بکمک معادله ۲ نسبت تعریق محاسبه گردید.

معادله (۲)

میزان تعریق دستی که از ضد عرق استفاده شد = نسبت تعریق دوم  
میزان تعریق دستی که از ضد عرق استفاده نشد

سپس نتایج با روش آماری Paired t test آنالیز و میزان معنی دار بودن نتایج برای  $P = 0/01$  تعیین شد.

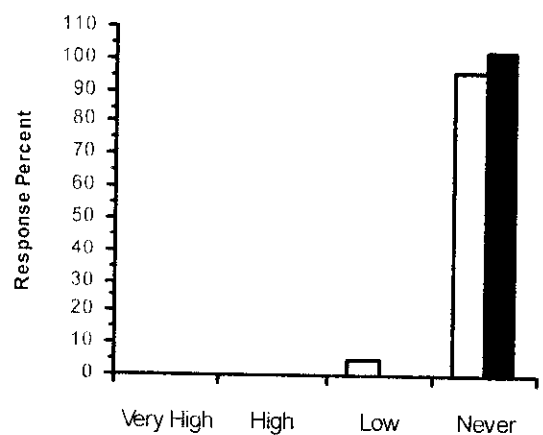
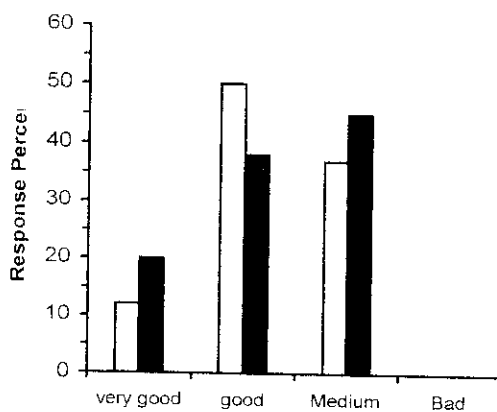
## نتایج

پایداری فیزیکی: آزمایش سانتریفوژ روی هر دو نمونه (آلومینیوم کلریدرات و گالیک اسید) و نمونه کنترل انجام شد که هیچگونه رسوب، تجمع ذرات روی سطح فرآورده یا شکستن امولسیون مشاهده نشد.

آزمایش freeze & thaw برای شش دوره هیچگونه تغییر قابل ملاحظه ای برای هر دو نمونه نشان نداد و

داوطلبان برای آلومینیوم کلریدرات کاهش عرق ۴۷/۵۶ با  $P < 0.01$  اختلاف معنی داری وجود داشت و برای اسید گالیک نیز کاهش عرق ۳۳/۱۲ با  $P < 0.01$  اختلاف معنی داری وجود داشت.

نتایج نظریات مصرف کنندگان: در ارتباط با کیفیت اثر فرآورده ها و نتایج ایجاد قرمزی و التهاب پوستی در نمودار شماره (۱) ملاحظه می گردد. در ارتباط با کیفیت اثر فرآورده در کاهش عرق در



ب

الف

نمودار ۱ - الف: احساس سوزش پوست، ب: کیفیت اثر فرآورده

### بحث و نتیجه گیری

استفاده از ویگام (سیلیکات آلومینیوم و منیزیم) بعنوان قوام دهنده و پایدار کننده فیزیکی در پایه پیشنهادی بسیار مناسب بود، ویگام یک امولسیون دهنده با ذرات جامد بی شماری است که برای پایداری امولسیونها، کرم ها با پایه o/w مصرف می گردد. ویگام بصورت لایه کریستالی شامل لایه های منفرد با ضخامت ۹/۴ انگستروم است که سطح فوقانی و تحتانی لایه ها را اتمهای اکسیژن و سیلیکا پوشانده است، بنابراین آب با نفوذ در داخل توده ها و در بین صفحات موجب هیدراتاسیون اتمهای اکسیژن و تورم زیاد آنها می شود. این صفحات رسی در لبه های خود دارای بار مثبت و در سطح دارای بار منفی می باشد. پیوندهای الکترواستاتیک بین این لبه ها و سطوح صفحات مختلف ایجاد منافذی می کند که آب در آن به مقادیر زیادی

محبوس و بدون حرکت می گردد، که بدین ترتیب فرآورده ویسکوزیته بیشتری یافته و ذرات معلق در فرآورده هموزن و پایدار می گردد (۹). پایداری فرآورده های پیشنهادی به علت همین خاصیت ویگام می باشد.

pH در فرآورده های ضد عرق دوگانه عمل می کند بدین ترتیب که pH اسیدی برای قدرت اثر ضد عرق فرآورده و اثر ضد میکروبی لازم است در حالیکه موجب تحریک پوستی شده پوسیدگی و بی رنگ شدن البسه را موجب می گردد، ولی pH مناسب بکمک بافر امکان پذیر است. مطالعه نشان داد که pH نمونه محتوی آلومینیوم کلریدرات مناسب ولی pH نمونه اسیدگالیک پس از ۶ ماه افزایش می یابد، که علت آن تغییر شیمیایی اسید گالیک در محیط آبی است. از

پیشنهادی است جدول (۱). ارزیابی های کیفی بر اساس نظریات مصرف کننده انجام گردید، بررسی واکنش های پوستی با توجه به سوزش و التهاب پوستی در اثر مواد قابض در یک مورد مشاهده گردید که علت آن اصلاح موهای زیر بغل بود، که بریدگی ایجاد شده با pH اسیدی و الکل تحریک شده بود، بنابراین بهنگام تهیه برجسب برای فرآورده ها باید به دو نکته توجه داشت: (۱)- فرآورده ها نباید برای پوست آسیب دیده مصرف گردد. (۲)- قبل از مصرف ظرف فرآورده را خوب تکان دهید تا فرآورده سهولت از ظرف خارج و بخوبی روی پوست پخش گردد.

مطالعه ارزیابی کاهش عرق به روش وزن سنجی نشان داد که فرآورده کلریدرات آلومینیوم موثرتر از فرآورده اسیدگالیک است، ولی فرآورده های با کاهش تعریق بیش از ۲۰-۱۴ درصد مورد قبول می باشند، به ویژه اثرات ضد تعریق نمونه املاح آلومینیوم پیشنهادی که با نتایج مطالعات دیگران مطابقت داشت (۱۰).

طرفی تغییر رنگ فرآورده اسیدگالیک بعلت تولید ترکیب پیچیده ویگام با یونهای فلزی منیزیم و آلومینیوم است، البته این ناسازگاری را می توان بکمک EDTA برطرف کرد و حتی از EDTA بعنوان یک ضد اکسیدان خوب بهره گرفت تا از اکسیداسیون ملکول اسیدگالیک در فرآورده جلوگیری گردد.

فرآورده های محتوی ویگام ذرات فولیکوله آنها در مایع دارای پیوند های بین ذره ای ضعیفی می باشند که در اثر نیروی وارده مانند تکان دادن ظرف، ساختمان مطبق آنها بهم ریخته آب موجود در شبکه های آن آزاد می گردد که در نتیجه موجب کاهش ویسکوزیته می شود (Thixotropy) ولی پس از حذف نیروی خارجی، حرکت براونی ذرات دوبرتبه موجب تشکیل ساختمان شبکه ای شده که افزایش ویسکوزیته را بهمراه خواهد داشت. محاسبات Hysteresis loop نمونه های محتوی اسیدگالیک و آلومینیوم کلریدرات در مقایسه با نمونه تجارتي مشخص کرد که خاصیت نیکسوتروپی نمونه تجارتي کمتر از نمونه های

## References:

1. Shelly. W. B. Studies on topical antiperspirant control of axillary hyperhidrosis, *Acta Derm, Venereol* (stockh), 1975, 55. 241-260.
2. Mc Williams. S.A, Effect of topically applied antiperspirant on Sweat gland function, *Br, J. Derm*, 1987, 117, 617-626.
3. Reller. H. H, Luedder. W. L., Mechanism of action of metal salt antiperspirant, part 2, in *dermatotoxicology*, Marzull. F. N. Maibach. H.I, ed Washington, Hemisphere, Pub. co. 1983, P. 18-54.
5. Maibach, H.I, Metal in Personal-care products, *J. Cosmet & Toilt*, 1999, 114: 47-55.
6. Documentary- Formulary; Antiperspirant Roll-on, *Cosmet & toil*, 105, 78, 1990.

۷- غروی . م . مباحثی از فرآورده های بهداشتی - آرایشی، مکانیسم اثر، فرمولاسیون و طرز ساخت، اصفهان، چاپ اول، انتشارات کنکاش، معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، جلد اول، ۱۳۷۴، ص ۲۷۱-۲۷۳.

8. Prokopov, Y.S, Determination of zirconum & aluminum in antiperspirants D & Cl. 1979, (Aug), 32-34.
9. Wooding, W. M, Finklestein. P. A critical comparison of two procedures for antiperspirant evaluation, *J. soc cosmet. chem* 1975, 26, 255-275.
10. Remington's Pharmaceutical Sciences. Easton, Pennsylvania, Mack Pub. co, 1995, 298-299..
11. Pourcher. W. A. Pourcher's Perfumes, Cosmetics and Soaps, Chapman and Hall, London 1993, 1-26.