

# فرمولاسیون و بررسی برون تن ژل موضعی داپسون ۵٪

نصیبه عزیزی خرشکی<sup>۱</sup>(PhD Student) - شفق آریافر<sup>۲</sup>(Pharm.D) - دکتر حجت افتخاری<sup>۳</sup>(MD) - دکتر احسان ابوطالب<sup>۴</sup>(PhD)

\*نویسنده مسئول: گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

پست الکترونیک: e\_aboutaleb@gums.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۹۷/۱۰/۰۳ تاریخ ارسال جهت اصلاح: ۹۸/۰۶/۰۳ تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۶/۲۴

## چکیده

مقدمه: ژل موضعی داپسون تأثیر مناسبی در درمان آکنه نشان می‌دهد. این مطالعه جهت ساخت نمونه داپسون موضعی در کشور انجام گرفته است.

هدف: تعیین فرمولاسیون مناسب برای تهیه فرم ژنریک این دارو در درمان آکنه.

مواد و روش‌ها: برای ساخت ژل داپسون نخست تعدادی پایه ژل با استفاده از ماده ژل ساز کربومر P۹۳۴ با درصد ۰/۳ تا ۵ درصد ساخته شد و از نظر ویژگی‌های ظاهری بررسی شد. سپس، ماده‌ی مؤثره‌ی داپسون در حلال دی‌اتیلن‌گلیکول مونواتیل‌اتر حل و در پایه ژل بارگذاری شد. برای بهینه‌سازی فرمولاسیون با استفاده از برنامه طراحی آزمایش، در گام نخست ۱۳ و سپس ۱۷ نمونه از ژل طراحی شد و هر دو دسته نمونه‌ها نیز از نظر خواص ظاهری، pH و خواص رئولوژیک بررسی شدند و برپایه استانداردهای فارماکوپه دو نمونه نهایی انتخاب شد. این دو نمونه نیز از دید رئولوژی، pH و آزادسازی بررسی و مقایسه شدند.

نتایج: نمونه‌های اولیه پایه ژل با میزان کربومر در محدوده ۳/۵ درصد تا ۳/۵ درصد مناسب تشخیص داده شد. ۱۳ نمونه تهیه شده pH در محدوده ۵-۷ و ویسکوزیته در محدوده ۱۶۵۳۰۰-۲۹۸۰۰۰ (cp) داشتند و ویسکوزیته ۱۷ نمونه دوم در محدوده ۷۶۰۰۰-۱۱۰۰ (cp) بود. ویسکوزیته نمونه ۱۴۰۷۵-۳۶۸۰۰۰ (cp) و آزادسازی آن ۷۸/۱ درصد و ویسکوزیته نمونه ۵۵۷۰۰-۹۲۶۶۰ (cp) و آزادسازی آن ۷۶ درصد اندازه‌گیری شد.

نتیجه‌گیری: ویسکوزیته و آزادسازی هر دو نمونه در محدوده ویسکوزیته پذیرفتنی فارماکوپه قرار داشت. با توجه به این که نمونه ۱۴ درصد، میزان کربومر کمتری نسبت به نمونه ۲۴ درصد دارد، از نظر اقتصادی مقرون به صرفه‌تر است. بنابراین، به نظر می‌رسد نمونه ۱۴ درصد با pH=5 مناسب‌تر باشد.

کلید واژه‌ها: آکنه و لگاریس / داپسون / دارو درمانی

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره ۲۹ شماره ۱ (پیاپی ۱۱۳) صفحات: ۶۲-۷۵

## مقدمه

ندارد (۳). این مسئله می‌تواند ناشی از تولید بیش از اندازه چربی در فولیکول‌های چرب بر روی پوست به دلیل برانگیختگی آندروژن‌ها، کراتیزاسیون غیرطبیعی، تکثیر باکتری پروپیونی باکتریوم آکنه (Propionibacterium acnes) و التهاب (۴) باشد که بیشتر در صورت و بخش بالایی پشت بدن (۵)، گونه، پیشانی و سینه (۳) یافت می‌شود.

یکی از روش‌های درمان مشکلات پوستی دارورسانی به شیوه موضعی (Topical drug delivery) است که در آن داروی دلخواه با فرمولاسیون مناسب با هدف تأثیر دارویی بر بخش خارجی پوست به طور مستقیم بر روی آن قرار می‌گیرد که می‌تواند به صورت فراورده‌های خوراکی، موضعی، مقعدی و واژینال باشد (۶ و ۷). ژل‌های دارویی یکی از انواع کمابیش نوین در تحویل موضعی دارو هستند و به شکل فرمولاسیون نیمه جامد آماده می‌شوند که در آن مولکول‌های حل‌شونده در شبکه‌ای به هم بافته شده از مولکول‌های حلال قرار می‌گیرند.

پوست یکی از ارگان‌های بزرگ بدن است و نزدیک ۱۰ درصد وزن کل بدن را تشکیل می‌دهد و به بدن توان تعامل با محیط را می‌دهد. کارکردهای پوست شامل، حفظ و نگهداری هموستاز (Homeostasis) بویژه از لحاظ ترکیب یا حس آثار محیطی مانند گرما، فشار، درد، ورود میکروارگانیسم‌ها و مواد، آلرژی‌زاست (۱). از سوی دیگر، پوست به دلایلی مختلفی چون پیشینه خانوادگی، نژاد، عوامل محیطی و تغذیه و سن و جنس دچار اختلال و مشکل‌های مختلفی می‌شود (۲).

آکنه وولگاریس (acne vulgaris) یکی از رایج‌ترین بیماری‌های مزمن التهابی پوست در انسان و خصوصاً جوان‌ترهاست که بیشتر افراد به دلایلی چون مقاومت به درمان‌های آنتی‌بیوتیکی، آثار جانبی یا هزینه‌های درمانی، کاری برای بهبود آن انجام نمی‌دهند. این بیماری بر بیش از ۸۵ درصد افراد جوان ۱۲ تا ۲۵ ساله تأثیر می‌گذارد و ارتباطی به جنسیت، ملیت یا وضعیت اجتماعی-اقتصادی آنها

۱. دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۲. گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۳. گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران ۶۵

طوری که برخی تحقیقات تفاوت چشمگیر ندیده‌اند (۱۱) در حالی که برخی دیگر گزارش کرده‌اند زنان نسبت به مردان بهبود بیشتری دارند (۱۸). همچنین، نتایج نشان می‌دهند که اثربخشی این دارو به نژاد نیز بستگی ندارد (۱۹). تاکنون فرمولاسیون‌های مختلفی برای ارزیابی عملکرد ژل داپسون در درمان آکنه وولگاریس پیشنهاد شده‌است. به عنوان مثال الصبا و همکاران فرم نئوزوم داروی داپسون را به صورت موضعی در درمان آکنه وولگاریس استفاده کرده و به بهبود قابل توجهی پس از هشت هفته رسیدند (۱۲). در تحقیقی دیگر، آشیش و پاراوار فرمولاسیون ژل داپسون در درمان آکنه وولگاریس را بررسی کردند و دو فرمولاسیون با استفاده از کربومر P۹۷۱ و تری‌اتانول‌آمین (triethanolamine) را پیشنهاد کردند. نتایج آنها نشان دهنده توانایی رهایش دارو بر روی پوست به مدت ۹۰ دقیقه با این فرمولاسیون‌ها بود که حدود دو برابر فرمول‌های متداول بوده و باعث اثربخشی بهتر داپسون در درمان آکنه‌های التهابی و غیرالتهابی شد (۱). بهشتی و همکاران یک میکرومولسیون غلیظ شده با هیدروژل و کربومر ۹۴۰ را برای داپسون پیشنهاد کردند و به صورت برون‌تنی آن را ارزیابی کردند و با این که فرمولاسیون پیشنهادی آنها نفوذ بیشتری در پوست نشان داد اما جذب آن توسط پوست کم بود (۶). بورگس و همکاران نیز یک نانوامولسیون حاوی n-متیل-پیرولیدون (n-methyl-pyrrolidone) و داپسون را برای ارزیابی برون‌تنی پیشنهاد کردند که نتایج آنها نشان دهنده بهبود سیستم تحویل دارو بود در حالی که نفوذ به درون پوست کمترین مقدار را داشت (۱۰).

### مواد و روش‌ها

پودر داپسون (Batch No: 8.21073.0250) و هیدروکسید سدیم از شرکت Merck آلمان خریداری شد. کربومر P۹۳۴ شرکت Corel Pharm Chem هند (Batch No: 22013015) اهدا شده از شرکت داروسازی بهوزان استفاده و دی‌اتیلن‌گلیکول از شرکت Merck آلمان خریداری شد (Batch No: 8.03127.2500). دستگاه‌های مورد استفاده در این تحقیق، از دستگاه ویسکومتر شرکت Brookfield

این ژل‌ها به صورت کارکرد موضعی و تأثیر سیستمی استفاده می‌شوند (۸۰).

مشکل آکنه در ایران نیز رواج فراوانی دارد و ارائه فرآورده‌های جدید و مؤثر مانند ژل داپسون در جامعه‌ی ایران که درصد بالایی از آن را جمعیت جوان تشکیل می‌دهد اهمیت فراوانی دارد (۹). ارائه طرح ژنریک ژل داپسون که نیاز به بررسی‌های فراوان از نظر ساخت و ارائه فرمولاسیون و برابرسنجی آن با استانداردهای جهانی و انجام آزمایش‌های بالینی برای مشاهده کارایی آن در بیماران دارد، می‌تواند گامی مناسب در جهت ارائه یک فرآورده‌ی دارویی جدید و کاربردی و همگام با بازارهای جهانی باشد. بنابراین، هدف از این پژوهش ارائه یک فرمولاسیون مناسب برای ژل داپسون و تهیه فرمولاسیون آن با پایداری فیزیکی و شیمیایی مختلف در درمان آکنه وولگاریس است.

داپسون (Dapsone) (4,4'-diaminodiphenylsulfone) دارویی از گروه سولفون‌ها (sulfone) است که به دلیل ویژگی‌های ضدالتهابی و آنتی‌میکروبی آن از دهه ۴۰ برای بهبود مشکلات پوستی مختلف استفاده شده‌است (۱۲-۱۰). داپسون به شکل خوراکی می‌تواند به طور مؤثری آکنه وولگاریس را درمان کند اما عوارض جانبی آن باعث شده انواع دیگری از آن معرفی و پیشنهاد شود (۱۳و۷). به همین دلیل، ژل داپسون (Aczone) ۵ درصد توسط سازمان نظارت بر داروها و مواد غذایی آمریکا (FDA) به عنوان درمانی برای وولگاریس در بزرگسالان و کودکان بزرگتر از ۱۲ سال تأیید شده‌است (۱۴). نتایج پژوهش‌ها نشان می‌دهد که ژل موضعی داپسون منجر به غلظت پلاسمایی ۱۰۰ برابر کمتر نسبت به حالت خوراکی شده و عوارض جانبی آن را محدود می‌کند (۱۳). داپسون حلالیت بالایی در چربی داشته و به خوبی در بافت‌های بدن مانند پوست، کبد، کلیه‌ها و حتی گلوبول‌های قرمز خون راهیابی می‌کند (۴).

تحقیقات متعددی در زمینه اثربخشی ژل داپسون برای درمان آکنه وولگاریس انجام شده‌است و همگی آنها حاکی از اثربخشی ژل داپسون در درمان این بیماری بوده‌اند (۸، ۴، ۱۷-۱۶). همچنین، نتایج تحقیقات صورت گرفته در مورد تفاوت اثربخشی این ژل بین زنان و مردان نیز متناقض است به

از چند دقیقه الکتروود pH متر را وارد پایه ژل کرده و pH محلول اندازه‌گیری شد.

تهیه محلول‌های استاندارد برای رسم منحنی استاندارد ماده داپسون نخست یک محلول استوک با غلظت ۱۰۰ ppm از ماده اولیه در اتانول تهیه شد. سپس، ۱ میلی‌لیتر از این محلول به کمک اتانول به حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر رسانده شد تا محلول استوک به دست آید. پس از آن با استفاده از فرمول  $M_1V_1=M_2V_2$  رقیق‌سازی و ۵ محلول با غلظت‌های به ترتیب ۲، ۳، ۴، ۸ و ۱۰ ppm تهیه شد.

**رسم منحنی استاندارد:** برای اندازه‌گیری از دستگاه اسپکتروفوتومتر در طول موج ۲۹۵ نانومتر استفاده شد که بر اساس فارماکوپه  $\lambda_{max}$  ماده داپسون است (۲۱).

**روش طراحی آزمایش:** برای واکاوی آماری و optimization فرمولاسیون از نرم‌افزار Design Expert بر پایه الگو (Central Composite Design) CCD و متدولوژی سطح پاسخ استفاده شد. داده‌ها در هر مرحله در نرم‌افزار وارد شد و سپس، دو فرمول بهینه مطلوب با استفاده از مدل ریاضی ساخته شده توسط نرم‌افزار انتخاب شد.

**اندازه‌گیری ویسکوزیته پایه ژل و ژل نهایی با استفاده از دستگاه ویسکومتر:** ویسکوزیته در دمای ۲۰ درجه سانتیگراد با استفاده از روش Cup and bob و اسپیندل شماره ۹۶ اندازه‌گیری شد. برای ساخت پایه ژل دو عامل دخیل‌ند: میزان کربومر و pH فراورده که با توجه به میزان NaOH افزوده شده تعیین می‌شود. با بررسی نمونه‌های نخست تهیه شده و با توجه به این دو عامل و استفاده از برنامه‌ی طراحی آزمایش Design Expert، ۱۳ فرمولاسیون آزمایشی از پایه ژل طراحی شد (جدول ۱).

**standard:** در برنامه Design Expert طراحی نمونه‌ها برپایه افزایش تدریجی متغیرهای دخیل در فرمولاسیون اساس این شماره‌بندی انجام شد.

**Run (Run Order):** در برنامه Design Expert ساخت نمونه‌ها براساس این شماره‌بندی انجام شد. این ترتیب بر اساس فرایند تصادفی‌سازی و برای پیشگیری در ایجاد تورش انجام می‌شود.

مدل DV1 برای سنجش ویسکوزیته و از دستگاه اسپکتروفوتومتر شرکت Cecil مدل CE 7250 موجود در شرکت داروسازی سبحان واقع در شهر صنعتی رشت جهت رسم منحنی استاندارد ماده داپسون استفاده شد. از دستگاه دیسولوشن شرکت Pharmatest مدل PTWS D610 و دستگاه pH متر Proline مدل B210 موجود در آزمایشگاه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی گیلان برای اندازه‌گیری آزادسازی بکار رفت و همچنین، از نرم‌افزار Design Expert برای بهینه‌سازی فرمولاسیون استفاده شد.

### روش اجرای پژوهش

ساخت پایه ژل: برای تهیه ژل داپسون ۵ درصد نخست پایه ژل آماده شد. برای آماده سازی پایه ژل از ماده ژل ساز کربومر استفاده شد که این ماده قیمت کمابیش مناسبی دارد و برای فراورده‌های موضعی مناسب است. کربومر استفاده شده از نوع P۹۳۴ است که از کربومرهای رایج مورد استفاده در ساخت ژل است. برای بدست آوردن غلظت مناسب ژل درصدهای مختلفی از ژل تهیه شد. بدین صورت که در حجم معینی از آب مقطر به تدریج کربومر افزوده شد تا غلظت دلخواه بدست آمد. درصد رایج ماده ژل‌ساز کربومر بین ۰/۵ تا ۲ درصد است (۱۱ و ۱۴). نمونه‌سازی با میزان ۰/۳ درصد میلی‌لیتر آب مقطر انجام‌شد. پودر کربومر به تدریج به آب ولرم اضافه شد و همزمان محلول هم زده شد. پس از افزودن پودر محلول نهایی ۲۴ ساعت در دمای اتاق قرار داده شد تا پودر کربومر خود را به طور کامل باز کند و ژل بدست آمده یکنواخت و بدون حباب باشد. ژل بدست آمده pH ۳ تا ۴ داشت. هر قدر میزان کربومر بیشتر باشد، محلول اسیدی‌تر خواهد بود. چون pH مطلوب در فراورده‌های پوستی کمی اسیدی است (۲۰) pH محلول با استفاده از سود بالا برده شد. استفاده از سود بسیار غلیظ سبب افزایش یکباره pH محلول می‌شود و استفاده از سود با غلظت پایین باعث افزایش حجم محلول می‌شود. از این رو با چندین آزمایش غلظت مطلوب ۳ مولار انتخاب و تغییر غلظت کنترل شد. سود به تدریج به محلول افزوده و پس از هر بار محلول کاملاً هم زده و پس

بر ژل نهایی که میزان کربومر، pH و میزان حلال هستند دوباره، ۱۷ نمونه آزمایشی طراحی شد (جدول ۲).

براساس ارزیابی ویسکوزیته نمونه‌های تهیه شده در بالا و با کمک برنامه طراحی آزمایش و با توجه به سه عامل تأثیرگذار

جدول ۲. میزان کمک حلال، کربومر و pH ۱۷ فرمولاسیون

Std	Run	فاکتور ۱ A:carbomer%	فاکتور ۱ B:cosolvent gr	فاکتور ۳ C:pH
۱	۱۱	۰/۳۰	۲۰	۶
۲	۴	۳	۲۰	۶
۳	۱۷	۰/۳۰	۴۰	۶
۴	۱۶	۳	۴۰	۶
۵	۵	۰/۳۰	۳۰	۵
۶	۹	۳	۳۰	۵
۷	۱۵	۰/۳۰	۳۰	۷
۸	۸	۳	۳۰	۷
۹	۱۴	۱/۶۵	۲۰	۵
۱۰	۳	۱/۶۵	۴۰	۵
۱۱	۱۰	۱/۶۵	۲۰	۷
۱۲	۷	۱/۶۵	۴۰	۷
۱۳	۶	۱/۶۵	۳۰	۶
۱۴	۲	۱/۶۵	۳۰	۶
۱۵	۱۳	۱/۶۵	۳۰	۶
۱۶	۱۲	۱/۶۵	۳۰	۶
۱۷	۱	۱/۶۵	۳۰	۶

جدول ۱. میزان کربومر و pH ۱۳ فرمولاسیون

Std	Run	فاکتور ۱ A:Carbomer%	فاکتور ۲ B: pH
۱	۱۳	۰/۵۰	۵
۲	۶	۲/۸۰	۵
۳	۹	۰/۵۰	۷
۴	۲	۲/۸۰	۷
۵	۱۰	۰/۰۲	۶
۶	۱۲	۳/۲۸	۶
۷	۳	۱/۶۵	۴/۵
۸	۷	۱/۶۵	۷/۴
۹	۸	۱/۶۵	۶
۱۰	۴	۱/۶۵	۶
۱۱	۱	۱/۶۵	۶
۱۲	۱۱	۱/۶۵	۶
۱۳	۵	۱/۶۵	۶

زمان آشکار و در شرایط کنترل شده انجام می‌شود. شرایط آزمایش برپایه ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی ماده و نوع فرمولاسیون گزینش می‌شود. برای این کار از دو نمونه نهایی فرمولاسیون استفاده شد. هر دو نمونه در بردارنده میزان یکسانی از ماده داپسون بودند. نمونه اول درصد با  $pH=5$  و نمونه دوم ۲ درصد کربومر با  $pH=6.5$  داشت. در این روش از دستگاه تست انحلال Pharmatest استفاده شد. سرعت دستگاه روی  $50\text{rpm}$  تنظیم شد. ۵۰ میلی‌لیتر اتانول به عنوان کمک حلال به دلیل حل نشدن داپسون در آب و حلال‌های آبی استفاده شد. دمای آزمایش ۳۲ درجه سلیوس بود. نمونه‌گیری در زمان‌های از پیش تعیین شده‌ی (۱۵، ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۸۰) دقیقه انجام و جذب هر کدام از نمونه‌ها به کمک دستگاه اسپکتروفتومتری در طول موج ۲۹۵ نانومتر در زمان‌های مختلف خوانده شد. سپس، به کمک

اندازه‌گیری غلظت اشباع ماده مؤثره داپسون: برای حل ماده مؤثره داپسون در فرمولاسیون ژل به کمک حلال دی‌اتیلن‌گلیکول مونواتیل‌اتر نیاز است. ۱ گرم از ماده با استفاده از ترازوی دقیق وزن و در بشر ریخته شد. سپس، به تدریج با استفاده از پیپت به آن کمک حلال افزوده شد. پس از هر مرحله اضافه‌سازی محلول هم زده و به محلول زمان لازم داده شد تا داپسون در کمک حلال حل شود. اضافه‌سازی تا جایی ادامه یافت که داپسون سراسر در کمک حلال حل شد. میزان کمک حلالی که برای حل میزان مشخصی از ماده استفاده می‌شود غلظت اشباع آن است. هنگام بارگذاری داپسون در پایه ژل از ۱/۵ برابر غلظت اشباع استفاده شد تا پس از بارگذاری رسوب ایجاد نشود.

اندازه‌گیری آزادسازی ماده مؤثره داپسون: این آزمایش برای اندازه‌گیری میزان ماده مؤثره آزاد شده از فرمولاسیون در مدت

نتایج رسم منحنی استاندارد داپسون با استفاده از دستگاه اسپکترومتری UV-Vis: میزان جذب اندازه‌گیری برای هر نمونه در جدول ۳ نشان داده شده است.

جدول ۳. میزان جذب اندازه‌گیری شده توسط دستگاه اسپکتروفتومتر

شماره نمونه	جذب	غلظت (ppm)
۱	۰/۱۵۷±۰/۰۰۸	۲
۲	۰/۲۴۵±۰/۰۰۵	۳
۳	۰/۲۹۸±۰/۰۰۱	۴
۴	۰/۶۶۲±۰/۰۱۵	۸
۵	۰/۸۱۰±۰/۰۳۷	۱۰

سپس، با استفاده از داده‌ها منحنی استاندارد رسم می‌شود. منحنی استاندارد خطی ثابت با شیب ثابت و فرمول خط  $y=0.082x-0.008$  است. (شکل ۱) ضریب رگرسیون ۰/۹۹۹ و عرض از مبدا ۰/۰۰۸ بود که نشانگر دقت مناسب منحنی استاندارد است. در مرحله آزادسازی با استفاده از این منحنی میزان آزادسازی محاسبه می‌شود.

نتایج اندازه‌گیری ویسکوزیته ژل داپسون و پایه ژل: پس از تهیه و آماده‌سازی ۱۳ فرمولاسیون ویسکوزیته آنها اندازه‌گیری شد. (جدول ۴)

همان طور که در جدول نشان داده شده است، نمونه ۱۳ به سبب داشتن کمترین میزان کربومر (۰/۵ درصد) و کمترین pH (pH=5) کمترین ویسکوزیته را دارد که معادل ۱۶۵۳۰ (CP) است و نمونه ۱۲ به علت داشتن بیشترین مقدار کربومر (۳/۲۷) و pH=6 ویسکوزیته معادل ۲۹۸۰۰۰۰ (CP) دارد که بیشترین ویسکوزیته است.

معادله خط بدست آمده از منحنی کالیبراسیون، غلظت دقیق هر نمونه و با در دست بودن غلظت، زمان و جذب، میزان آزادسازی نمونه‌ها اندازه‌گیری شد.

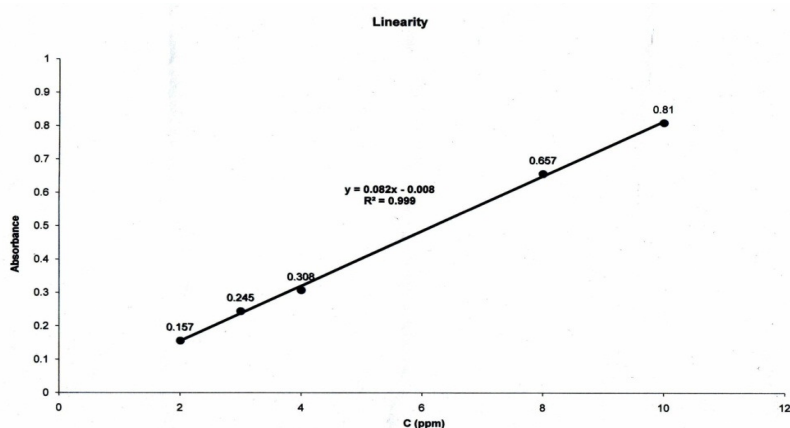
## نتایج

نتایج مربوط به ساخت پایه ژل: همان طور که گفته شد نمونه‌های متفاوت با درصدهای متفاوت کربومر برای ساختن پایه ژل تهیه شد. به این ترتیب که نمونه‌سازی از ۰/۳ گرم کربومر در ۱۰۰ میلی‌لیتر آب آغاز شد. محدوده‌ی غلظت مناسب پایه ژل ۳/۵ درصد-۱ درصد بود. در غلظت پایین یعنی ۱ درصد، ژل کمابیش رقیق بود، با این حال هم ژل بوجود آمد. در غلظت بالا یعنی ۳/۵ درصد ژل از همان نخست کمابیش سفت بود و به علت درصد بالای کربومر نیاز به میزان سود بالایی برای تنظیم pH داشت. در این گام ۱۷ نمونه تهیه شد و با افزودن سود به pH دلخواه رسید.

نتایج تنظیم pH پایه ژل با استفاده از دستگاه pH متر: این مرحله همزمان با مرحله‌ی پیش از آن انجام شد. بدین صورت که با هر آماده‌سازی ژل، pH آن نیز به ۶ رسانده شد. پایه‌های ژلی ایجاد شده از نظر خصوصیات ظاهری بررسی شدند. بدین صورت که ظاهر ژل باید مطلوب، شفاف و بدون حباب باشد. برپایه این نمونه‌ها، محدوده مناسب درصد کربومر و pH انتخاب شد.

محدوده مناسب pH: ۷-۵

محدوده مناسب درصد کربومر: ۳/۵ درصد-۱ درصد



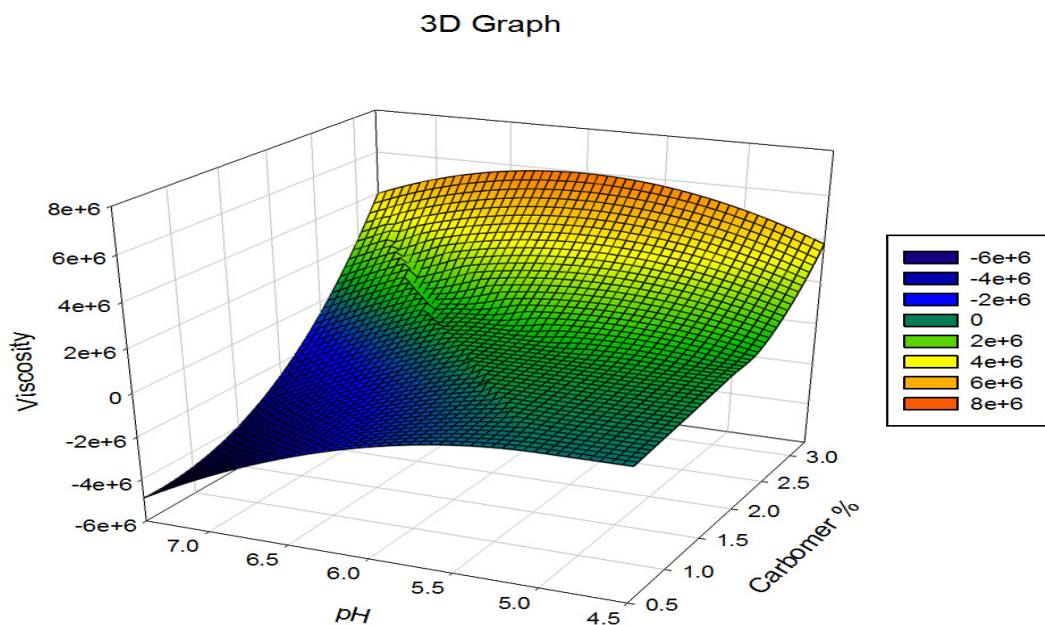
شکل ۱. منحنی استاندارد داپسون

جدول ۴. ویسکوزیته اندازه‌گیری شده ۱۳ فرمولاسیون

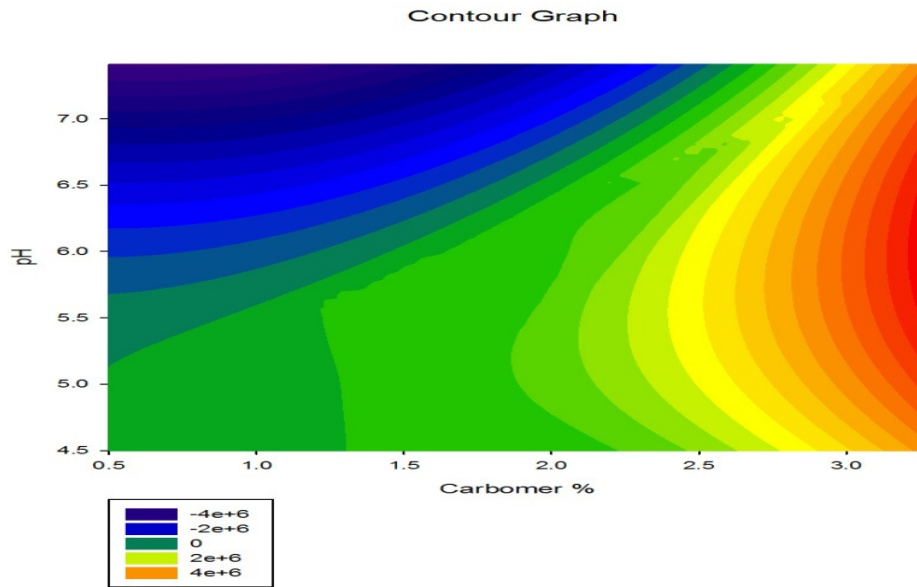
نام نمونه	اسپیندل	سرعت (RPM)	گشتاور پیچشی (%)	ویسکوزیته (cp)
Run 1	۹۶	۱/۵	۹۴/۵	۵۹۰۰۰۰
Run 2	۹۶	۱/۰	۹۸	۹۰۸۰۰۰
Run 3	۹۶	۲/۵	۸۲/۰	۳۰۷۰۰۰
Run 4	۹۶	۱/۰	۹۱/۸	۸۶۰۰۰۰
Run 5	۹۶	۱/۵	۹۶/۰	۶۰۰۰۰۰
Run 6	۹۶	۰/۳	۸۷/۲	۲۷۳۰۰۰۰
Run 7	۹۶	۱/۵	۹۷/۰	۶۰۹۰۰۰
Run 8	۹۶	۱/۵	۸۸/۰	۵۴۳۰۰۰
Run 9	۹۶	۳۰/۰	۸۷/۰	۲۷۲۰۰۰
Run 10	۹۶	۱۸	۷۴	۱۴۳۰۰۰
Run 11	۹۶	۲/۰	۹۰/۴	۴۲۴۰۰۰
Run 12	۹۶	۰/۳	۹۵/۵	۲۹۸۰۰۰
Run 13	۹۶	۵۰/۰	۸۷/۹	۱۶۵۳۰۰

ویسکوزیته در مناطقی دیده می‌شود که میزان کربومر و pH بالاتری دارد. در نمودار کانتور (شکل ۳) تغییر ویسکوزیته در برابر pH و میزان کربومر نشان داده شده است.

در نمودار سه بعدی (شکل ۲) تغییر ویسکوزیته در برابر درصد کربومر و pH نشان داده شده است. این نمودار محور X میزان pH، محور Y میزان کربومر و محور Z ویسکوزیته را نشان می‌دهد. همان طور که دیده می‌شود بیشترین میزان



شکل ۲. نمودار سه بعدی تغییرات ویسکوزیته در برابر pH و میزان کربومر



شکل ۳. نمودار کانتور تغییرات ویسکوزیته در برابر pH و میزان کربومر

ژل نهایی: بر پایه ویسکوزیته نمونه‌های تهیه شده در بالا و با کمک برنامه‌های طراحی آزمایش و نیز با توجه به سه عامل تأثیرگذار بر ژل نهایی که میزان کربومر، pH و میزان حلال است، دوباره ۱۷ نمونه آزمایشی طراحی شد. در طراحی این

سطوح از روش CCD استفاده و پس از آماده‌سازی ۱۷ نمونه ویسکوزیته آنها با دستگاه ویسکومتر اندازه‌گیری شد (جدول ۵).

جدول ۵. ویسکوزیته اندازه‌گیری شده ۱۷ فرمولاسیون

نام نمونه	اسپیندل	سرعت (RPM)	گشتاور پیچشی (%)	ویسکوزیته (cp)
Run 1	۹۶	۲/۵	۸۰/۰	۳۰۰۰۰
Run 2	۹۶	۱/۵	۷۵/۰	۴۷۰۰۰
Run 3	۹۶	۱۲/۰	۷۰/۰	۵۴۰۰۰
Run 4	۹۶	۱/۰	۷۵/۰	۷۲۰۰۰
Run 5	۹۶	۱۰۰/۰	۳۱/۰	۳۹۰۰
Run 5	۹۵	۱۰۰/۰	۵۲/۰	۲۴۰۰
Run 6	۹۶	۱/۵	۷۵/۲	۴۸۰۰۰
Run 7	----	----	----	----
Run 8	۹۶	۲۰/۰	۷۰/۰	۳۲۰۰۰
Run 9	۹۶	۱/۰	۸۱/۰	۷۶۰۰۰
Run 10	۹۶	۲/۰	۸۷/۰	۴۳۰۰۰
Run 11	۹۶	۱۰۰/۰	۲۹/۰	۲۷۰۰
Run 11	۹۵	۱۰۰/۰	۵۰/۰	۲۳۰۰
Run 12	۹۶	۲/۰	۷۸/۰	۳۷۰۰۰
Run 13	۹۶	۲/۵	۸۹/۰	۳۳۰۰۰
Run 14	۹۶	۲/۰	۹۲/۰	۴۳۰۰۰
Run 15	----	----	----	----
Run 16	۹۶	۴/۰	۸۴/۰	۱۹۸۰۰۰
Run 17	۹۶	۱۰۰/۰	۱۲/۰	۱۱۰۰
Run 17	۹۵	۱۰۰/۰	۲۴/۰	۱۱۰۰

کمترین ویسکوزیته در نمونه ۱۷ با کمترین میزان کربومر (۳/۰ درصد) بدست آمد که معادل ۱۱۰۰ (cp) است و در مقایسه با نمونه‌های ۵ و ۱۵ که میزان کربومر مشابه دارند کمک حلال بیشتری دارد که می‌توان نتیجه گرفت کمک

کمترین ویسکوزیته در نمونه ۱۷ با کمترین میزان کربومر (۳/۰ درصد) بدست آمد که معادل ۱۱۰۰ (cp) است و در مقایسه با نمونه‌های ۵ و ۱۵ که میزان کربومر مشابه دارند کمک حلال بیشتری دارد که می‌توان نتیجه گرفت کمک

دو نمونه از فرمولاسیون نهایی تهیه شد. بهینه‌سازی فرمولاسیون به روش سطح پایین پاسخ با هدف به بیشینه رساندن ویسکوزیته، همزمان با کمینه نمودن غلظت کربومر انجام شد. ویسکوزیته آنها با دستگاه ویسکومتر اندازه‌گیری و نتایج در (جدول‌های ۶ و ۷) نشان داده شده است.

حلال باعث کاهش ویسکوزیته فرمولاسیون شده است. در برابر آن نمونه ۹ با بیشترین میزان کربومر (۳ درصد) بیشترین ویسکوزیته را داشت که ۷۶۰۰۰۰ (cp) بود. نمونه‌های ۷ و ۱۵ در هنگام آماده‌سازی دو فاز شدند و به همین دلیل مقادیر مربوطه در محاسبه وارد نشدند. نمونه‌های آماده شده از نظر ظاهر، ویسکوزیته و pH بررسی و در پایان

جدول ۶. ویسکوزیته اندازه‌گیری شده نمونه نهایی ۱ درصد

نام نمونه	اسپیندل	سرعت (RPM)	گشتاور پیچشی (%)	دما (°C)	ویسکوزیته (cp)
	۹۶	۰/۳	۸	۱۹/۸	۲۵۹۵۳
	۹۶	۰/۵	۱۵	۱۹/۸	۲۶۸۵۳
	۹۶	۱/۰	۲۸	۱۹/۸	۲۱۸۵۳
	۹۶	۲/۰	۳۰	۱۹/۸	۱۴۸۵۳
	۹۶	۲/۵	۳۳	۱۹/۸	۱۲۷۵۳
۱ درصد (محتوی ۵gr داپسون، ۳۷/۵gr دی اتیلن گلیکول مونو اتیل	۹۶	۳/۰	۳۶	۱۹/۸	۱۱۴۵۳
اتر، ۱gr کربومر P۹۳۴، ۰/۸ml NaOH ۳ مولار، ۵۵/۷ml آب	۹۶	۴/۰	۴۱	۱۹/۸	۱۰۱۵۳
مقطر، PH:۵)	۹۶	۵/۰	۴۶	۱۹/۸	۸۶۴۱۹
	۹۶	۶/۰	۴۹/۲	۱۹/۸	۷۷۹۵۲
	۹۶	۱۰/۰	۵۶	۱۹/۸	۵۲۳۰۱
	۹۶	۳۰/۰	۷۶	۱۹/۸	۲۴۱۲۰
	۹۶	۵۰/۰	۸۸	۱۹/۸	۱۶۶۷۰۳
	۹۶	۶۰/۰	۹۳	۱۹/۸	۱۴۰۷۵
	۹۶	۱۰۰/۰	NA	۱۹/۸	NA

NA: خارج از محدوده‌ی عملیاتی دستگاه

جدول ۷. ویسکوزیته اندازه‌گیری شده نمونه نهایی ۲ درصد

نام نمونه	اسپیندل	سرعت (RPM)	گشتاور پیچشی (%)	دما (°C)	ویسکوزیته (cp)
	۹۶	۰/۳	۲۵/۳	۱۹/۸	۷۷۸۵۳
	۹۶	۰/۵	۲۹/۷	۱۹/۸	۵۵۷۵۳
	۹۶	۱/۰	۴۰	۱۹/۸	۳۸۱۵۳
	۹۶	۲/۰	۵۷	۱۹/۸	۲۶۹۵۳
۲ درصد (محتوی ۵gr داپسون، ۳۷/۵gr دی اتیلن گلیکول مونو اتیل	۹۶	۲/۵	۶۲	۱۹/۸	۲۴۳۵۳
اتر، ۲gr کربومر P۹۳۴، ۱ml NaOH ۳ مولار، ۵۳/۵ml آب	۹۶	۳/۰	۶۵	۱۹/۸	۲۲۶۵۳
مقطر، PH:۶/۵)	۹۶	۴/۰	۷۱	۱۹/۸	۱۹۷۵۳
	۹۶	۵/۰	۷۳	۱۹/۸	۱۴۱۵۳
	۹۶	۶/۰	۸۳	۱۹/۸	۱۳۳۵۳
	۹۶	۱۰/۰	۹۸	۱۹/۸	۹۲۶۶۰
	۹۶	۱۲/۰	NA	NA	NA

است. محدوده ویسکوزیته اندازه‌گیری شده ۹۲۶۶۰-۷۷۸ (cp) بود که بیشترین ویسکوزیته در کمترین سرعت (۰/۳ RPM) و کمترین نیروی گشتاور (۲۵/۳ Torque%) و کمترین

محدوده ویسکوزیته اندازه‌گیری شده ۱۴۰۷۵-۲۶۸ و بیشترین ویسکوزیته در بیشترین سرعت و گشتاور و کمترین ویسکوزیته در سرعت ۶۰ و گشتاور ۹۳ درصد بوده



ویسکوزیته در بیشترین سرعت (۱۰ RPM) و بیشترین نیروی گشتاور (۹۸% Torque) دیده می‌شود.

**نتایج مربوط به اندازه‌گیری آزادسازی ماده مؤثره داپسون:**  
نتایج میزان آزادسازی تمامی نمونه‌ها در شکل ۴ و ۵ به طور کامل نشان داده شده است.

### بحث و نتیجه‌گیری

در این پژوهش تلاش شد با روش‌های طراحی فرمولاسیون، فرمولاسیون مناسب، مقرون به صرفه و پذیرفتنی برای داپسون ارائه شود و از نظر ویسکوزیته و آزادسازی بهینه‌سازی شود. از آنجایی که این فرمولاسیون تنها به صورت برند وجود دارد و هنوز نمونه‌ی ژنریک آن موجود نیست، ارائه طرح ژنریک این دارو از هدف‌های این طرح پژوهشی بوده است. برای ساخت این فرمولاسیون نخست نیاز به یک پایه ژلی بود که با استفاده از ماده ژل ساز کربومر ۹۳۴P ساخته شد. این ماده ژل‌ساز از نظر بها نسبتا مناسب است و عوارض پوستی ایجاد نمی‌کند (۲۲). بهشتی و همکاران در تهیه یک میکرومولسیون غلیظ شده با هیدروژل از داپسون، از کربومر P۹۴۰ استفاده کردند و نتایج آنها نشان دهنده افزایش نفوذ دارو به پوست در پی استفاده از این کربومر بود اما با این حال میزان جذب کمتر از ۳ درصد بود (۶). همچنین، آشیش و پاوارا در تحقیق خود نتیجه گرفتند که استفاده از کربومرها در فرمولاسیون می‌تواند ظاهر محصول نهایی را درخشان تر و شفاف تر نماید. پایه ژلی ایجاد شده از نظر ظاهری مطلوب بود. بنابراین، pH و ویسکوزیته پایه ژل با افزودن محلول هیدروکسید سدیم ۳ مولار تنظیم شد. پس از اندازه‌گیری ویسکوزیته و pH نمونه‌های مختلف آماده شده نمونه‌های حاوی کربومر ۳/۵ درصد-۱ درصد و pH بین ۵-۷ مناسب تشخیص داده شدند (۱). بهشتی و همکاران مقدار PH را بر روی ژل داپسون بین ۵/۴۶-۵/۸۰ بدست آوردند در حالی که این مقدار در پژوهش الصبا و همکاران ۶/۸-۷/۴ بود. آشیش و پاوارا هم مقدار PH را بین ۵/۴-۷ بدست آوردند (۶). بنسون و واتکینز (۲۰۱۲) در تحقیقات خود نشان دادند که کربومرها معمولا در pH نزدیک ۶ حالت ژل دارند بنابراین، اگر در مدت ذخیره‌سازی محصول تغییری در pH رخ دهد

تغییر چشمگیر در قوام و پایداری محصول ایجاد می‌شود (۲). برای بارگذاری ژل داپسون در فرمولاسیون نیاز به یک حلال مناسب است. حلال دی‌اتیلن‌گلیکول مونواتیل‌اتر (DEG) برای این منظور انتخاب شد. با اندازه‌گیری غلظت اشباع دارو در حلال، میزان مناسب دارو و حلال برای ساخت ژل ۵ درصد اندازه‌گیری و پس از انحلال کامل دارو در حلال در پایه ژل بارگذاری شد. پس از ساختن ۱۷ نمونه آزمایشی از ژل نهایی و اندازه‌گیری pH و ویسکوزیته آنها دو نمونه به عنوان نمونه‌های مناسب انتخاب شد که حاوی کربومر با غلظت ۱ درصد و ۲ درصد و pH ۶/۵-۵ بودند. این دو نمونه ساخته شد و دوباره pH و ویسکوزیته آنها و همچنین، میزان آزادسازی آنها محاسبه شد. فرمولاسیون‌های نهایی تهیه شده (نمونه ۱ و ۲)، از نظر درصد ماده اصلی یکسان (۵ درصد) بودند. نمونه ۱، میزان کربومر کمتری نسبت به نمونه ۲ داشت که از نظر اقتصادی مقرون به صرفه‌تر است. pH پوست کمی اسیدی است. و pH هر دو نمونه نیز در این محدوده قرار داشت که برای فراورده‌های پوستی مناسب است (۲۳ و ۲۴). چون افراد دچار آکنه، چربی زیادی بر روی پوست خود دارند، به نظر می‌رسد نمونه ۱ با pH=5 مناسب‌تر باشد زیرا باعث کاهش pH پوست می‌شود. از نظر ویسکوزیته هر دو فرمول ویسکوزیته و قوام مناسب داشتند. ۱۳ نمونه تهیه شده pH در محدوده ۵-۷ و ویسکوزیته در محدوده ۲۹۸۰۰۰۰-۱۶۵۳۰۰ (cp) داشتند و ویسکوزیته ۱۷ نمونه دوم طراحی شده ۷۶۰۰۰۰-۱۱۰۰ (cp) بود. ویسکوزیته نمونه ۱ درصد نهایی ۲۶۸۰۰۰-۱۴۰۷۵ (cp) و آزادسازی آن ۷۸/۱ درصد اندازه‌گیری شد و ویسکوزیته نمونه ۲ درصد نهایی ۵۵۷۰۰۰-۹۲۶۶۰ (cp) و آزادسازی آن ۷۶ درصد اندازه‌گیری شد. این مقادیر در مقایسه با مقادیر پژوهش آشیش و پاوارا (۲۰۱۷) بسیار بیشتر بود و محدود ویسکوزیته بدست آمده در پژوهش آنها با استفاده از کربومر P۹۴۰ در محدوده ۴۲۵۰-۲۹۰۰ (cp) بود. خصوصیات فیزیکی نیز براساس USP مطلوب بود (۲۵). همچنین، میزان آزادسازی در دقایق مختلف برای هر دو نمونه اندازه‌گیری شد و نتیجه بیانگر آزادسازی مطلوب بود (۲۶ و ۲۷). بیش از ۷۰ درصد دوز مورد نظر پس از سه ساعت از فراورده آزاد شد. در این میان نمونه ۱ با

کربوپل P971 و تری تانولامین Triethanolamine برای آماده سازی آن استفاده کردند. نتایج نشان دهنده آن بود که مدت رهایش دارو ۹۰ دقیقه بود (۱). با توجه به کمبود مطالعات بر نمونه خارجی به نظر می رسد اجرای کارآزمایی بالینی نمونه تهیه شده در مقایسه با نمونه خارجی آن، گامی مناسب برای ارزیابی نمونه‌ی تهیه شده و بهینه سازی فرمولاسیون آن باشد. روشن است انتخاب فرمولاسیون نهایی نیازمند مطالعات گسترده تر در زمینه پایداری و در پایان مطالعات بالینی باشد. نویسندگان اعلام می دارند که هیچ گونه تضاد منفعی ندارند.

آزاد سازی بیش از ۸۶/۱ درصد، نمونه‌ی مناسب تری بود. در این راستا، الصبا و همکاران در سال ۲۰۱۸ در مصر اثر داپسون را در درمان آکنه ولگاریس ارزیابی کردند و تلاش کردند با ارائه فرمولاسیونی جدید با استفاده از نیوسومها Niosomes، رهایش دارو را کنترل و طولانی تر کرده و نفوذ آن را در پوست بالا ببرند. آنها از روش هیدراسیون فیلم نازک با نسبت های مختلف از سورفکتانتها Surfactants بررسی کردند. نتایج، نشان دهنده رهایش بیش از ۸۰ درصد پس از ۲۴ ساعت و بهبود بالینی پس از دو هفته و بهبود قابل توجه بعد از هشت هفته بود. در پژوهش دیگری آشیش و پاوارا فرمولاسیون ژل داپسون را در درمان آکنه ارزیابی کردند و از

### منابع

- Ashish G, Kashiram P. Formulation, Development and Evaluation of Antiacne Dapsone Gel. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2017; 6(8): 1664-1679.
- Benson E A E, Watkinson A C. Transdermal and Topical Drug Delivery: Principles and Practice. New Jersey: John Wiley and Sons; 2012.
- Zaenglein A L, Pathy AL, Schlosser B J, Alikhan A, Baldwin HE, Berson D S, Bowe W P, Graber EM, Harper J C, Kang S, Keri J E, Leyden J J, Reynolds R V, Silverberg N B, Stein Gold L F, Tollefson M M, Weiss J S, Dolan NC, Sagan A A, Stern M, Boyer K M, Bhushan R. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2016; 74(5): 945-73.
- Pickert A, Raimer S. An evaluation of dapsone gel 5% in the treatment of acne vulgaris. Expert Opin. Pharmacother 2009; 10(9): 1515-1521.
- Chim C. Acne Vulgaris. ACSAP, Book 2, Dermatologic Care 2016; 1-21.
- Beheshti-Mall L, Hamed Shafaroodi H, Jafariazar Z, Afshar M. A novel hydrogel-thickened microemulsion of dapsone for acne treatment: Development, characterization, physicochemical stability and ex vivo permeation studies. Marmara Pharm J 2018; 22(2): 267-276.
- Kircik H L, Bikowski B, Cohen D E, Draelos Z D, Hebert A, West D P. Vehicles Matter Part I: Formulation Development, Testing, and Approval. Supplement to Practical dermatology 2010: 1-16.
- Draelos Z D, Carter E, J. Maloney J M, Elewski B, Poulin Y, Lynde C, Garrett S. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2007; 56(3): 439 (e1-10).
- Hay RJ, MW, Marin AP, systemic therapy. In: Champion RH, Burton JL, Burns PA, Breathnach SM (eds). Text book of dermatology. Oxford; blackwell science, 1998:3311-48.
- Borges V R A, Simon A, Sena A R C, Cabral L M, Sousa V P. Nanoemulsion Containing Dapsone for Topical Administration: a Study of in Vitro Release and Epidermal Permeation. International Journal of Nanomedicine 2013; 8: 535-544
- Rosso J Q D, Kircik L L, Gallagher C J. Comparative Efficacy and Tolerability of Dapsone 5% Gel in Adult Versus Adolescent Females with Acne Vulgaris. The Journal of Clinical Aesthetic 2015; 8(1): 31-37.
- Al Sabaa H, Fatma M, Mady F M, Hussein A K, Hossam M, Abdel-Wahab H M, Ragai M H. Dapsone in Topical Niosomes for Treatment of Acne Vulgaris. African Journal of Pharmacy and Pharmacology 2018; 12(18):221-230.
- Graff D M, Bosse G M, Sullivan J. Case report of methemoglobinemia in a toddler secondary to topical dapsone exposure. Pediatrics 2016; 138(2):e 20153186.
- FDA. Draft Guidance on Dapsone. Revised Version 2017; 1-11. Australian Public Assessment Report for dapsone. Aczone Allergan Australia Pty Ltd PM-2015-03568-1-5; 2017.
- Tan J. Dapsone 5% Gel: A New Option in Topical Therapy for Acne. STL 2012; 17 (8): 178-182.
- Raimer S, Maloney JM, Bourcier M, Wilson D, Papp K, Siegfried E, Garrett. Efficacy and Safety of Dapsone Gel 5% for the Treatment of Acne Vulgaris in Adolescents. Cutis 2008; 81(2):171-178.
- Fleischer AB Jr, Shalita A, Eichenfield L F, Abramovits W, Lucky A, Garrett S. Dapsone Gel in Combination Treatment Study Group. J Drugs Dermatol 2010; 9(1):33-40.0
- Thiboutot D M, Willmer J, Sharata H, et al. Pharmacokinetics of Dapsone Gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. Clin Pharmacokinet 2007; 46(8): 697-712.
- Chaves L L, Vieira A C, Reis S, Sarmiento B, Ferreira D C. Quality by Design: discussing and

- assessing the solid dispersions risk. *Curr. Drug Deliv* 2014; 11 (2) 253–269.
20. Andre O.B, Mare P, Howard I M. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. 4<sup>th</sup> edition. USA: CRC Press; 2014: 264.
21. Jiang L, Huang Y, Zhang Q, He H, Xu Y, Mei X. Preparation, Solid-state characterization of dapsone drug–drug co-crystals. *Cryst. Growth Des.* 2014; 14 (9) 4562–4573.
22. Das S, Haldar P K, Pramanik G. Formulation and Evaluation of Herbal Gel Containing Clerodendron infortunatum Leaves Extract. *Int J PHarmTech Res.* 2011; 3(1):140-43.
23. *United States Pharmacopeia*. 41<sup>st</sup> Edition. Rockville Md: United States Pharmacopeial Convention Inc; 2018; 5926.
24. Misal G, Dixit G, Gulkari V. Formulation and Evaluation of Herbal Gel. *Indian J Nat Prod Resour.* 2012; 3(4): 501-505.
25. *United States Pharmacopeia*. 41<sup>st</sup> Edition. Rockville Md: United States Pharmacopeial Convention Inc; 2018; 711-724.
26. Misal G, Dixit G, Gulkari V. Formulation and Evaluation of Herbal Gel. *Indian J Nat Prod Resour.* 2012; 3(4): 501-505.