

## بررسی پایداری فیزیکی و شیمیایی و اثرات بالینی فرم نیمه جامد کف دریا

محمد کرمی<sup>الف\*</sup>، سهیلا هنری<sup>ب</sup>، محمدعلی ابراهیمزاده<sup>ج</sup>، نریمان فرخ‌نسب<sup>د</sup>

<sup>الف</sup> دانشیار گروه سم‌شناسی و فارماکولوژی دانشکده داروسازی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

<sup>ب</sup> دانشیار گروه داروسازی صنعتی دانشکده داروسازی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

<sup>ج</sup> دانشیار گروه شیمی دارویی دانشکده داروسازی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

<sup>د</sup> دکترای داروسازی دانشکده داروسازی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

### چکیده

**سابقه و هدف:** آثار آکنه با اکسیداسیون محتویات فولیکول در سطح پوست شروع می‌شود که باعث ایجاد کومدون‌ها Comedones (سرسپاه) شده و جریان طبیعی سبوم به سطح پوست متوقف می‌شود. در صورت تراوش محتویات پیلوسباسه به پوست اطراف آن یک پاسخ التهابی شدید و طولانی ایجاد می‌شود که با افزایش ترشح سبوم با کراتینیزاسیون غیرطبیعی در قسمت ترشحي مجرای پیلوسباسه همراه خواهد بود. امروزه داروهای شیمیایی بسیاری و با عوارض متعدد به منظور درمان بیماری‌های پوستی، از جمله آکنه و کک و مک استفاده می‌شود که می‌توان به Benzoyl peroxide و Salicylic acid، با درصدهای مختلف اشاره کرد. از طرف دیگر توجه خاصی به مواد طبیعی، گیاهی و حیوانی به دلیل کاهش عوارض جانبی سازگاری بهتر با طبیعت و در بعضی موارد اثربخشی مناسب، معطوف شده است. کف دریا (زبدالبحر) ماده‌ای شبیه کف و از استخوان بعضی از جانوران دریایی (ماهی مرکب) تشکیل شده است و به شکل‌های ابرمانند، گلرنگ، قارچی و اسفنجی شکل وجود دارد و در درمان‌های سنتی زدودن موهای زائد، جلا دادن دندان، بیماری نقرس و... به کار می‌رود. این مواد همچنین در برطرف کردن لکه‌های سیاه و جوش‌های صورت نیز مؤثر است، لذا بعد از آنالیز اولیه و اطمینان از ایمنی فراورده، شکل‌های مناسب از مواد کف دریا به وسیله پایه مناسب (اوسرین) تهیه شد و بعد از پایداری فیزیکی و شیمیایی آن، در دما و زمان‌های مورد نظر بررسی شد.

**مواد و روش‌ها:** پس از جمع‌آوری حدود ۵۰ گرم از کف دریا و تأیید آن، در ابتدا با استفاده از روش پیچیده‌سنجی با EDTA میزان کلسیم آن تعیین مقدار شد. با استفاده از پارافین مایع به‌عنوان Levigator به صورت Levigate درآمده، سپس در پایه‌های مختلف وازلین و اوسرین به صورت پماد فرموله شد. پایداری فیزیکی فراورده (دوفاز شدن، تغییر رنگ و تغییر بو و...) در سه دما (یخچال، محیط و ۴۵°C) و شیمیایی در سه دما و همین‌طور از نظر محدودیت میکروبی آزمایش شد تا تاریخ مصرف فراورده نیز تعیین شد. یافته‌ها: در مدت یک ماه نگهداری فراورده با پایه‌های اوسرین، وازلین و کلد کرم در محیط‌های مختلف (یخچال، اتاق و ۴۵ درجه سانتی‌گراد)، پایه اوسرین بهترین پایداری فیزیکی را از خود نشان داد و باتوجه به تعیین مقدار کلسیم نمونه در زمینه پایداری شیمیایی، اختلاف معنی‌داری در دماهای مختلف، در زمان مورد بررسی وجود نداشت. در پایداری میکروبی نیز هیچ‌گونه رشد میکروب پاتوژنی مشاهده نشد.

**بحث و نتیجه‌گیری:** فرمولاسیون کف دریا (زبدالبحر) با پایه اوسرین از لحاظ پایداری فیزیکی، شیمیایی و میکروبی پایدار بوده و تاریخ انقضا آن بیش از پنج سال برآورد شد. آزمون‌های اولیه بالینی اثرات مطلوبی را نشان می‌دهد.

**کلید واژه‌ها:** کف دریا - طب سنتی - پایه اوسرین - میزان کلسیم - EDTA.

تاریخ دریافت: مهر ۹۳

تاریخ پذیرش: دی ۹۳

**مقدمه:**

بیماری آکنه با وجود کومدون‌ها، پاپول‌ها و پوستول‌های متمرکز روی فولیکول‌های پیلو سباسه، مشخص می‌شود. میزان ابتلا در زنان و مردان تقریباً به یک نسبت مساوی است، در بین سنین ۱۷-۱۲ درجاتی از آکنه دیده می‌شود. موارد نادری از ضایعات ممکن است در نوزادی و به نسبت کمی قبل از ده سالگی بروز کند. آثار آکنه با اکسیداسیون محتویات فولیکول در سطح پوست شروع می‌شود که باعث ایجاد کومدون‌ها Comedones (سرسیاه) شده و جریان طبیعی سبوم به سطح پوست متوقف می‌شود در این حالت به احتمال زیاد عفونت ثانوی اضافه می‌شود. در صورت تراوش محتویات پیلو سباسه به پوست، اطراف آن یک پاسخ التهابی شدید و طولانی ایجاد می‌شود که با افزایش ترشح سبوم با کراتینیزاسیون غیرطبیعی در قسمت ترشحاتی مجرای پیلو سبایه همراه خواهد بود. پروپیونو باکتریوم آکنه‌ای *Propionibacterium acnes* در غدد سباسه بیماران مبتلا به آکنه به فراوانی یافت می‌شود. عوامل زیادی در ایجاد آکنه نقش دارند که در رأس آنها هورمون‌های جنسی هستند. هورمون تستوسترون مترشحه (مردان و زنان) باعث تحریک غدد سباسه می‌شود. استرس، تعریق، اشعه UV، تحریک و فشار مکانیکی روی پوست، داروهای خاص از گروه آندروژن‌ها گنادوتروپین‌ها و ضدسل و ضدصرع‌ها در تشدید آکنه مؤثراند. امروزه داروهای شیمیایی بسیاری جهت درمان بیماری‌های پوستی، از جمله آکنه و کک و مک استفاده می‌شود که می‌توان به 10%& Topical Gel 5% (Lotion) ، 10% Benzoyl peroxide ، 2%&4% Hydroquinone Topical Cream Solution ، 2%& Clindamycin با درصدهای مختلف اشاره کرد (۳،۲،۱). از طرف دیگر توجه خاصی به مواد طبیعی، گیاهی و حیوانی، به دلیل کاهش عوارض جانبی، سازگاری بهتر با طبیعت و در بعضی موارد اثربخشی مناسب، معطوف شده است. کف دریا (زبدالبحر) ماده‌های شبیه به کف که در نقطه تلاقی حرکت امواج دریا در سواحل و بر روی سنگ‌ها تشکیل می‌شود. سبک وزن و به شکل‌های متنوع (ابری‌شکل، گلرنگی، شبیه پشم، قارچی، ابری‌شکل معطر) دیده می‌شود (۴).

منشأ کف دریا را آثار و بقایای بعضی از جانوران دریائی، به‌ویژه ماهی مرکب می‌دانند. اغلب گونه‌های این ماهی در اقیانوس و دریا‌های آزاد یافت می‌شوند. دو گونه آن در سواحل بریتانیا دیده شده است. ماهی مرکب، یک هشت‌پای بدون صدف و دارای ده بازو، کیسه مرکب و پوسته داخلی اصلی و یک جفت آبشش در حفره پوششی است. پوشش باریکه پوست به رنگ قهوه‌ای مایل به سرخ تیره، به‌صورت جانبی در دو باله ماهیچه‌ای ایجاد کرده و توسط شکافی از پشت جدا می‌شود. چهار جفت از بازوهای کوتاه، اطراف دهان را احاطه کرده و با مکنده‌های در سطح دهانی متمایز می‌شوند، دو بازوی بلندی هم دارد که معمولاً در بخشی از پوست کوتاه می‌شود. حفره پوششی در پشت حیوان قرار گرفته و دارای مجرای به‌صورت لوله که در محل تماس به دهان باز می‌شود. این پوشش قابلیت حرکات منظم تنفسی را داشته و به این خاطر است که آب را به طرف حفره‌ها هدایت و در هنگام خطر هاله‌ای از جوهر در اطراف کیسه ایجاد می‌کند. این جوهر اغلب از ملانین تشکیل شده است که به‌عنوان رنگ‌دانه اصلی Sepia و به رنگ قهوه‌ای مایل به سرخ تیره است. کف دریا در درمان‌های سنتی در زدودن موهای زائد، در جلا دادن و سفید کردن دندان، در بیماری نقرس و درمان زخم و درد مفاصل و سنگ مجاری کلیوی به‌کار می‌رود. در برطرف کردن لکه‌های سیاه و جوش‌های صورت نیز مؤثر است (۵،۶،۷،۸).

**مواد و روش‌ها:****۱-۲- روش تهیه پماد از کف دریا:**

یک گرم از پودرکف دریا (تأیید شده) را در هاون کوبیده و از الک (با مش ۱۵۰) می‌گذرانیم، سپس با ترازوی دیجیتال دقیق توزین کرده و به آن پارافین مایع اضافه می‌کنیم. مخلوط حاصله را به کمک یک اسپاتول مناسب و تمیز هم زده تا به‌صورت یکنواخت دربیاید و لویگه شود. در مرحله بعد مقداری از پایه مورد آزمایش را به این مخلوط لویگه افزوده تا وزن کلی پماد ما به سی گرم برسد. محصول نهائی را توسط دستگاه هم‌وزن‌ایزر هم زده تا یکنواختی پماد تکمیل شود.

سه فرمولاسیون تهیه کرده که شامل:

نمونه شماره ۱	پارافین	۴/۵ g
(۱) اوسرین، (۲) وازلین، (۳) کلدرم		۲۴/۵ g، (۲) ۲۴/۵ g، (۳) ۲۴/۵ g (۱)
	پودر کف دریا	۱ g
		۳۰

یک گرم از پودر حاصله را توسط ترازوی دیجیتال دقیق وزن کرده و بعد از افزودن پارافین مایع به کمک یک اسپاتول مناسب و تمیز، مخلوط حاصله را هم زده تا به صورت یکنواخت دربیاید و لویگه شود، در مرحله بعد پایه‌های شماره ۱، ۲ و ۳ به آن اضافه می‌شود.

وسرین از پایه‌های جاذب آبی است که در فرمولاسیون پمادها استفاده می‌شود. اوسرین نزدیک‌ترین چربی طبیعی حیوانی به پوست انسان بوده که باعث نرمی و لطافت پوست می‌شود. همچنین با ایجاد لایه‌ای از چربی طبیعی در سطح پوست مانع تبخیر نیز می‌شود. اوره موجود در این کرم به راحتی در عمق لایه شاخی نفوذ کرده و به مدت طولانی رطوبت را در خود نگه می‌دارد.

وازلین یا پترولئین یا چربی معدنی از تصفیه روغن‌های سنگین نفت آمریکا (ماحصل تقطیر در ۳۶۰ درجه گرما) به دست می‌آید و اغلب برای غلیظ کردن آن، با کمی پارافین مخلوط می‌شود. وازلین معمولاً سفید است، ولی به رنگ‌های زرد یا قهوه‌ای هم یافت می‌شود که در داروسازی کاربرد چندانی ندارد. نور از وازلین عبور نمی‌کند و اندکی فلورسانس دارد، به خصوص اگر آن را ذوب کنند بی‌بو و بی‌مزه است، ولی اغلب هنگامی که آن را گرم می‌کنند بوی کمی از آن استشمام می‌شود. وزن مخصوص آن در ۲۰ درجه حرارت ۰/۸۳ تا ۰/۹۰ است و در ۳۸ تا ۴۲ درجه ذوب می‌شود. در آب و الکل اتیلیک و گلیسرین غیرمحلول است در مخلوطی از یک قسمت اتر یا کلروفرم و نیم قسمت بنزین با سولفور دوکربن حل می‌شود (۹، ۱۰).

کلدرم‌ها مخلوطی از روغن و آب بوده و آب آنها به سرعت تبخیر و احساس خنکی را به وجود می‌آورند و به علت وجود ترکیبات روغنی دارای خاصیت مرطوب‌کنندگی نیز است.

## ۲-۲- روش بررسی پایداری فیزیکی:

به منظور بررسی پایداری فیزیکی پماد تهیه شده، روی هر کدام از پایه‌ها یک دوز ۳۰ گرمی از پماد را تهیه کرده، آنها را در داخل قوطی تمیز درب‌دار قرار داده و در سه وضعیت یخچال (۱۰ درجه سانتی‌گراد)، اتاق (۲۵ درجه سانتی‌گراد) و گرما (۴۵ درجه سانتی‌گراد) پایداری فیزیکی محصول مورد بررسی قرار داده شد.

بررسی پایداری فیزیکی (به مدت دو ماه) شامل بررسی خصوصیات فیزیکی محلول (شامل تغییر رنگ، بو، قوام و مزه) در مورد فراورده‌های دارویی است که به صورت ماکروسکوپی یا چشمی قابل مشاهده است.

## ۲-۳- روش بررسی پایداری شیمیایی:

جهت بررسی این نوع پایداری مقدار لازم از پماد تهیه شده را همانند روش بررسی پایداری فیزیکی در قوطی‌های سربسته تمیز قرار داده (ولی با این تفاوت که به جای سه دوز ۳۰ گرمی از ۲۷ دوز ۳۰ گرمی استفاده می‌شود و آنها را در داخل قوطی‌های درب‌دار قرار داده) و به سه دسته ۹ تایی و هر دسته ۹ قوطی تقسیم شد. دسته اول را داخل دستگاه آن در دمای  $2 \pm 45$  درجه سانتی‌گراد و دسته دوم را در دستگاه آن دیگر و دمای  $2 \pm 55$  درجه سانتی‌گراد و دسته سوم را به همین ترتیب و در دمای  $2 \pm 65$  درجه سانتی‌گراد قرار می‌گیرند.

بعد از گذاشتن نمونه‌ها در دماهای مورد نظر در هر ۷ الی ۱۰ روز یک نمونه از هر دما را برداشته و به روش تیتراسیون پایداری شیمیایی آن ارزیابی می‌کنیم.

## ۲-۴- روش تعیین مقدار کلسیم:

میزان کلسیم محتوای پماد در دماهای ۴۵ و ۵۵ و ۶۵ درجه سانتی‌گراد، در زمان‌های تعیین شده به روش تیتراسیون تشکیل کمپلکس با EDTA تعیین می‌شود.

یک گرم نمونه‌ای را که توزین شده بود را داخل بشر ۲۵ سی‌سی ریخته و یک سی‌سی اسید هیدروکلریدریک غلیظ

برای شمارش میکروارگانیزم‌ها ابتدا یک رقت ۱۰ درصد تهیه کرده و بعد با یکی از روش‌های صاف کردن از غشا، شمارش در پلیت و یا لوله متعدد استفاده می‌شود (۱۱).

#### ۲-۷- صاف کردن از غشا:

از این روش در مورد پمادها، کرم‌ها و مواد روغنی استفاده می‌شود. در این روش از صافی‌های باکتریولوژیکی (با اندازه منافذ ۰/۴۵ میکرومتر) استفاده می‌شود. برای محلول‌های آبی، روغنی و الکلی ضعیف، صافی‌های نیترات سلولز و برای محلول‌های الکلی قوی از استات سلولز استفاده می‌شود. سرعت عبور مایع از صافی باید در حدود ۷۵-۵۰ میلی‌لیتر آب در دقیقه در فشار ۷۰ سانتی‌متر جیوه باشد. در عمل ۱۰ میلی‌لیتر یا حجمی از هر رقت که معادل یک گرم نمونه آزمایشی باشد را بر روی هر دو صافی غشائی منتقل کرده و بلافاصله صاف شد، بعد از عبور نمونه از صافی، سه بار یا بیشتر با مقادیر ۱۰۰ میلی‌لیتری از یک مایع شستشوی مناسب مثل بافر کلرید سدیم پپتون و یا بافر فسفات شستشو داده شد، در مورد مواد چرب، مایع شستشو باید حاوی یک عامل فعال در سطح مناسب مانند پلی سوربات ۲۰ یا ۸۰ به میزان یک گرم در لیتر باشد. یکی از صافی‌ها به منظور تعیین تعداد دقیق باکتری‌ها به سطوح پلیت حاوی سوی بین - کازئین دایجست آگار منتقل شد. پلیت را به مدت پنج روز در گرمخانه ۳۵-۳۰ درجه سانتی‌گراد گذاشته و تعداد کلنی‌های تشکیل شده شمارش شد (۱۱).

#### ۲-۸- شمارش در پلیت:

برای نمونه‌های نیمه‌شفاف از روش شمارش در پلیت استفاده می‌شود. یک میلی‌لیتر از رقت نهائی به هر کدام از دو پلیت سترون منتقل شد و بلافاصله به هر کدام ۲۰-۱۵ میلی‌لیتر محیط سوی بین - کازئین دایجست آگار ذوب و خنک شده اضافه شد و بعد از هم‌زدن پلیت را برگردانده و به مدت پنج روز در ۳۵-۳۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. تعداد کلنی‌ها را شمارش کرده و میانگین شمارش دو پلیت را

را اضافه کرده و حدود ۱۰ سی‌سی آب مقطر به آن اضافه کرده، مخلوط حاصل را حرارت داده تا به جوش بیاید، حدود ۱ دقیقه منتظر بمانید تا به ملایمت بجوشد، سپس آن را از روی شعله بردارید تا خنک شود، پس از سرد شدن به وسیله کاغذ صافی آن را صاف کرده، محلول صاف شده را با آب مقطر به حجم ۲۰ سی‌سی رسانده و به آن ۲۰ سی‌سی محلول پتاس اضافه کرده (طرز تهیه محلول پتاس: دو گرم پتاس را در ۲۲۰ سی‌سی آب مقطر حل می‌کنیم)، بعد از این که پتاس اضافه شد، با کاغذ تورنسل pH آن را چک کرده (که باید در محدوده ۱۲ قرار بگیرد)، در این لحظه ۲ تا ۳ قطره معرف کالکون را به آن اضافه کرده (طرز تهیه محلول کالکون: ۲۰۰ میلی‌گرم کالکون را در ۵۰ سی‌سی اتانول حل می‌کنیم). محلول فوق توسط EDTA ۰/۰۵ مولار تیترا شد تا رنگ آبی نمایان شود (طرز تهیه EDTA ۰/۰۵ مولار: ۹۳۱ میلی‌گرم در ۵۰ سی‌سی آب مقطر حل می‌کنیم) (۱۱، ۱۲). در روش فوق به ازای هر میلی‌لیتر EDTA ۰/۰۵ مولار، ۲/۰۰۴ میلی‌گرم کلسیم در نمونه پماد ما وجود دارد.

#### ۲-۵- کنترل میکروبی فرآورده:

بعد از این که مطمئن شدیم نمونه‌ها دارای خواص آنتی میکروبی نیستند، به این ترتیب که پس از افزودن سوسپانسیون میکروبی به نمونه و قرار دادن آن در دمای ۳۷ درجه به مدت دو روز، رشدی مشاهده نشده باشد، شروع به آماده‌سازی نمونه برای انجام تست میکروبی می‌شود. به این صورت که ۱۰ گرم یا ۱۰ سی‌سی از نمونه را با بافر فسفات یا سوی بین کازئین دایجست و یا کلرید سدیم پپتون سوسپانسیون یا امولسیون کرده و در صورتی که سوسپانسیون به سختی تهیه شد آنها را با عوامل فعال مثل پلی سوربات ۸۰، یا مخلوط کن و یا گرم کردن تا ۴۵ درجه سانتی‌گراد به مدت حداکثر ۳۰ دقیقه به صورت هموژنیزه درمی‌آوریم (۱۳، ۱۴، ۱۵).

#### ۲-۶- شمارش میکروارگانیزم‌ها :

در عکس فاکتور رقت ضرب کرده و تعداد باکتری‌ها در هر گرم یا میلی‌لیتر به دست می‌آید (۱۱).

## ۲-۹- لوله‌های متعدد یا رقت‌های متوالی:

این روش برای فرآورده‌های نیمه‌شفافی که تعداد میکروارگانیسم‌ها کم است حساس‌تر می‌باشد. در این روش یک سری ۱۴ تائی از لوله‌هایی با اندازه یکسان حاوی ۹ میلی‌لیتر محیط مایع سوی بین-کازئین دایجست سترون آماده شد، ۱۲ لوله را در ۴ سری سه تائی قرار داده، سه لوله را به‌عنوان شاهد قرار داده، در هر یک از سه لوله سری اول و در یک لوله چهارم (A) یک سی‌سی سوسپانسیون میکروبی ریخته، مخلوط شد. یک سی‌سی از محتوی لوله A برداشته و در یک لوله باقی‌مانده (B) ریخته و مخلوط شد. این دو لوله به ترتیب حاوی ۱۰۰ میلی‌گرم و ۱۰ میلی‌گرم از نمونه است، به هر یک از سه لوله سری دوم یک سی‌سی از محتوی لوله A و به هر یک از سه لوله سری سوم یک سی‌سی از محتوی لوله B اضافه شد. در لوله‌ها را بسته و تمام لوله به‌مدت پنج روز در دمای ۳۵-۳۰ سانتی‌گراد قرار داده شد. سه لوله شاهد شفاف بوده و کشت ندارد (۱۱).

تعیین نوع میکروارگانیسم‌ها (استافیلوکوک اورئوس و سودوموناس آئروژینوزا):

به ۱۰ سی‌سی محیط سوی بین-کازئین دایجست مایع اضافه و حجم آن را به ۱۰۰ سی‌سی رسانده و در ۳۵ - ۳۰ درجه سانتی‌گراد به‌مدت دو روز قرار داده و اگر رشد داشت به کمک حلقه تلقیح بخشی از محیط را روی سطح محیط ووگل جانسون آگار در پلیت را گذاشته برگردانده و در حرارت ۳۵ - ۳۰ درجه سانتی‌گراد به‌مدت دو روز قرار داده شد. خصوصیات شکل ظاهری استافیلوکوک روی محیط ووگل جانسون، به‌صورت کلنی‌های سیاه با هاله زرد است (۱۰).

## ۲-۱۰- آزمایش‌های اولیه بالینی:

برای آزمون اولیه بالینی ۳۲ نفر از دانش‌آموزان دبیرستان کار و دانش شیخ بهائی که دارای آکنه و کک و مک بودند

به‌منظور آزمایش به‌صورت داوطلبانه و با رضایت کامل انتخاب شدند از این تعداد ۸۷/۷۱ درصد افراد تاکنون داروی در این مورد استفاده نکردند و ۲۸/۱۲ افراد کسانی بودند که سابقه مصرف دارو داشتند و به دلایل متعدد بهبودی قابل ملاحظه‌ای نداشتند. یک ظرف محتوی ۳۰ گرم از محصول تهیه‌شده که پایداری آن ثابت شده است در اختیار گروه مورد مطالعه قرار گرفت و به آنها توصیه شد به‌مدت یک ماه روزی دو بار (صبح-شب) در موضع استعمال کنند برای حدود ۳-۵ نفر به‌عنوان شاهد به‌جای ماده مؤثره فقط پایه مورد استفاده قرار گرفت، قبل از استفاده و بعد از استفاده مستمر (که با ارزیابی و کنترل استفاده دارو اطمینان حاصل شد) عکس برداری (فتوگرافیکی) انجام شد.

## ۲-۱۱- روش تجزیه و تحلیل داده‌ها:

در هر سری از آزمایشات، نتایج به‌صورت میانگین و خطای معیار ( $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ) گزارش شد. آنالیز داده‌ها به روش آنالیز واریانس (ANOVA) و در صورت لزوم، به‌دنبال آن Student-Newman Keuls' test تجزیه و تحلیل شد. اختلاف با  $P < 0.05$  از لحاظ آماری معنی‌دار است.

## یافته‌ها:

۳-۱- در جدول شماره ۱ پایداری فیزیکی (تغییرات در قوام، رنگ، بو و...) پایه‌های مختلف در دمای یخچال، اتاق و ۵۰ درجه مورد بررسی قرار گرفته است. باتوجه به نتایج به‌دست‌آمده که در جدول بالا وارد شده است، پایه اوسرین مناسب‌ترین پایه برای ساخت پماد کف دریا و انجام بررسی پایداری شیمیایی و میکروبی فرآورده است که در دماهای مورد بررسی بیشترین پایداری فیزیکی را از خود نشان می‌دهد.

۳-۲- در جدول شماره ۲ میزان EDTA تیترا شده به ازای یک گرم نمونه برای تعیین مقدار کلسیم در ۴۵°C، ۵۵°C و ۶۵ درجه برحسب میلی‌لیتر گزارش شده است و در جدول شماره ۳ مقدار کلسیم برحسب میلی‌گرم براساس میزان EDTA تیترا شده در ۴۵°C، ۵۵ و ۶۵ درجه تعیین شده است.

۳-۳- در جدول شماره ۴ میزان مقادیر کلسیم در زمان صفر بر حسب میلی گرم اندازه گیری شده است.

باتوجه به آنالیز انجام شده، نمونه‌ها از نظر میزان کلسیم در دما و زمان‌های مورد بررسی نسبت به زمان صفر اختلاف معنی داری نداشته ( $p > 0/05$ ) و در محدوده کلسیم تعیین مقدار شده در زمان صفر قرار دارد، پس در نتیجه می‌توان فرآورده ما در این محدوده دمای و زمانی از لحاظ شیمیایی پایدار است.

$P$  value،  $0/2125$  به دست آمد که نشان می‌دهد مقدار کلسیم با مقدار اولیه آن از لحاظ آماری اختلاف معنی داری ندارد. از آنجائی که میزان  $P$  value بزرگ‌تر از  $0/05$  محاسبه شد، نیازی به انجام Post test نیست.

۳-۴- در نمودار شماره ۱ میانگین مقدار کلسیم در دماهای ۴۵، ۵۵ و ۶۵ درجه سانتی‌گراد در روزهای مختلف نشان داده شده است. همان‌طور که در این نمودار مشاهده می‌شود در بررسی کلی میزان میانگین کلسیم که در دمای ۴۵، ۵۵ و ۶۵ درجه در روزهای مختلف به دست آمده است اختلاف چندانی باهم نداشته و با  $P$  value کمتر از  $0/05$  نیز اختلاف معنی داری ندارند.

۳-۵- در جدول شماره ۵ تعداد میکروارگانیزم‌ها بر اساس میلی گرم نمونه برآورد شده است. بر اساس داده‌های این جدول، تعداد تقریبی میکروارگانیزم‌ها را در داخل فرآورده در قسمت محدودیت میکروبی مشاهده می‌شود. از سویی دیگر بر اساس نتایج به دست آمده غیر از این که در هر سه لوله حاوی ۱۰۰ میلی گرم نمونه رشد مشاهده شد، در دو لوله از لوله‌های حاوی رقت‌های ۱۰ میلی گرمی نیز رشد میکروبی به وجود آمده، در حالی که در رقت‌های ۱ میلی گرمی هیچ کدام از لوله‌ها رشد نداشتند که بر اساس اطلاعات جدول فوق تعداد میکروارگانیزم‌ها در نمونه چیزی در حدود ۹۰ عدد در هر میلی لیتر است که مقداری قابل قبول در آزمون محدودیت میکروبی فرآورده دارویی است.

۳-۶- از مجموع ۳۲ نفر  $63/15$  درصد افراد به علت حساسیت تا آخر دوره موفق به استفاده نشده‌اند و در  $62/67$  درصد تأثیرات قابل قبول در بهبودی حاصل شد. که در عکس‌های مرحله دوم مشهود است (عکس شماره ۲).

### بحث و نتیجه گیری:

کف دریا (زبدالبحر) ماده‌ای شبیه کف و از استخوان بعضی از جانوران دریایی (ماهی مرکب) تشکیل شده است و به شکل‌های ابرمانند، گلرنگ، قارچی و اسفنجی شکل وجود دارد و در درمان‌های سنتی زدودن موهای زائد، جلا دادن دندان، بیماری نقرس و... به کار می‌رود. در برطرف کردن لکه‌های سیاه و جوش‌های صورت نیز مؤثر است. برای بهینه کردن و یا تعمیم مورد مصرف یا تأثیرات آن در جوش‌های صورت نیازمند اثبات علمی است.

۴-۱- شناسائی اولیه: فرآورده تهیه شده در اختیار متخصصین دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی گرگان قرار گرفت. بعد از مطالعات کلی و اختصاصی و مقایسه آن با نمونه موجود، فرآورده کف تأیید شد.

۴-۲- تعیین میزان کلسیم: از آنجا که ماده اصلی کف دریا کلسیم است و میزان آن در فرآورده اصلی و ساده‌ترین شکل دارویی تهیه شده باید بدون تغییر و تجزیه باشد. بدین منظور کف دریا را در پایه اوسرین به صورت خمیر درآورده و بعد با استفاده از روش تیتراسیون با EDTA میزان کلسیم ارزیابی می‌شود نتایج حاصل نشان می‌دهد که با توجه به این که چهار بار کلسیم در زمان صفر تعیین مقدار شد، میزان کلسیم موجود در نمونه در مدت زمان مورد بررسی در سه دمای  $65^{\circ}\text{C}$ ،  $55^{\circ}\text{C}$ ،  $45^{\circ}\text{C}$  در محدوده اندازه گیری شده در زمان صفر قرار دارد و اختلاف معنی داری با آن دیده نمی‌شود (جدول شماره ۲). این نتیجه بیانگر پایداری و عدم تغییرات کلسیم در دماهای مختلف است.

۴-۳- مطالعه پایداری: بررسی پایداری فیزیکی حامل نگهدارنده در سه دما (یخچال، محیط و  $4^{\circ}\text{C}$ ) نشان داد که فرآورده از لحاظ دوفاز شدن تغییر رنگ و تغییر بو که به ترتیب ناشی از ناپایداری و تغییر و تجزیه و یا متابولیسم است، مسئله خاصی را نشان نمی‌دهد، باید توجه داشته باشیم در آزمایشات مقدماتی و یا آزمون‌های اولیه، پایه اوسرین از بین سه پایه وازلین و اوسرین و کلدرکم انتخاب شد. این پایه از پایه‌های



مذکور میکروب‌های پاتوژن محدودیت‌های استاندارد را دارا است و با در نظر گرفتن سایر شرایط می‌توان محصول را برای فاز بالینی به‌کار برد. آزمون‌های اولیه تأثیرات قابل قبول در بهبودی را تأیید می‌کند.

جاذب آب است و تا دو برابر هم‌وزن خود قابلیت جذب آب را داراست.

چون چربی اندوژن عامل پاتوژنیک موثری در بروز آکنه است. در افراد مبتلا به آکنه، سلول‌های غدد چربی مخلوط پیچیده‌ای از مواد چرب تولید می‌کنند و هورمون‌ها بر ترشح غدد چربی مؤثر هستند. اهمیت نقش چربی در ایجاد آکنه باعث شده است که بسیاری از درمان‌ها، از جمله فرمولاسیون فوق بر پایه جاذب آب کاهش میزان چربی پایه‌ریزی شود (۱۶، ۱۷، ۱۸). چون در دماهای مورد بررسی، میزان تجزیه کلسیم نسبت به زمان صفر تغییر معنی‌داری نداشته، در این صورت به علت سرعت تجزیه کم، تاریخ مصرف فرآورده بیش از ۵ سال می‌باشد.

۴-۴- محدودیت میکروبی: بررسی پایداری فرمولاسیون نیمه‌جامد کف دریا از نظر محدودیت میکروبی حائز اهمیت است تا میکروب‌های شایع در فرمولاسیون کف دریا رشد و تکثیر نکرده و زمینه انتقال آنها فراهم نشود و بهترین فرآورده برای مرحله بعدی مورد استفاده قرار گیرد. سویه‌های باکتری از جنس اش‌ریشیاکلی، سودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس اورئوس از نمونه‌های بالینی حائز اهمیت هستند که در محیط‌های بیسموت سولفیت آگار، مک کانکی و ووگل جانسون به‌راحتی رشد می‌کنند.

شرشیاکلی از باسیل‌های گرم منفی و از خانواده انتروباکتریاسه‌ها است، علاوه بر آن انتروباکتریاسه‌ها باسیل‌های بی‌هوازی اختیاری هستند که به‌راحتی روی محیط‌های کشت رایج رشد کرده و قادر به تخمیر گلوکز و احیا نیترات‌ها به نیتريت هستند.

باکتری استافیلوکوکوس اورئوس بهترین پاتوژن خانواده میکروکوکاسیه است که عامل بیش از ۸۰ درصد بیماری‌های چرکی بوده و دومین عامل عفونت‌های شایع در مراکز بیمارستانی هستند. در جریان آزمون‌های میکروبی، میکروب‌های پاتوژن مشاهده نشد (جدول شماره ۴).

باتوجه به شواهد حاصل چنین نتیجه‌گیری می‌شود که اوسرین پایه مناسب برای فرمولاسیون کف دریا از لحاظ پایداری فیزیکی و شیمیایی است و در ضمن در فرمولاسیون

## References:

۱. ابن سینا، حسین ابن عبدالله: قانون در طب. ترجمه عبدالرحمان شرفکندي. چاپ سوم. تهران: انتشارات سروش تهران، ۱۳۶۶، ص ۲۴۷.
2. Veraldi S, Suss L. Dermatitis caused by *Paederus fuscipes* Curt., Int. J. Dermatol. 1994; 33: 277-278.
3. Mackie R, Clinical dermatology oxford. Medical Sciences University of Tehran , Tehran, 1998; pp75-82
۴. ابوعلی سینا، حسین بن عبدالله: قانون در طب: چاپ سوم ،انتشارات سروش تهران ،۱۳۶۶، ص ۲۴۷
5. McCrae AW, Visser SA. *Paederus* (Coleoptera: Staphylinidae) in Uganda, Ann. Trop. Med.Parasitol. 1975; 69: 109-120.
6. Armstrong KR, Winfield JL. *Paederus fuscipes* dermatitis, Am. J. Trop. Med. Hyg.1969; 18: 147-150.
7. Dolphins frolic as a seasonal traydy unfolds beneath: Sydney Morning herald: September 14, 1996:452
8. Clarkson: Inrertebrate and Evolution: George Allen & Unifers London (7th impression). 1984: pp28
9. Moore R, Laliker C, Fischer A, Inrertebrate Fassils,Mc Grraw Hill, New York. 1952;:pp95
10. Harwood RF and James MT. Entomology in human and animal health, Seventh edition, Mac Milan Publishing Co., New York. 1979: 442-443.
11. Remington, vol II, 18th ed, Eosten, Pennsylvania, ed.Gennaro.A.R, Mavk Publishing Company, USA. 1995: pp, 672-675.
12. IP (Iran Pharmacopeia), Tehran university, 1st ed, Vol 1 .2000: pp 373-374.
13. Institute of Standards and Industrial Research of Iran: determination of calcium and magnesium in salt: ISIRI No. 4058,1st ed, june 1997.
14. BP (British Pharmacopeia), London Medicine Cmimission. 1999: pp 104-105.
15. USP( The United Stated Pharmacopeia). Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention Inc. 2003: 2155-2156.  
The British Pharmaceutical codex, Published by direction of the council of the pharmaceutical society of Great Britain.1911.
16. Leonard GM, Carolin K, Anne MH, Geoff B, James CS and Owen IC. Simulating the Hydrodynamic Conditions in the United States Pharmacopeia Paddle Dissolution Apparatus, AAPS PharmSciTech. 2003; 4(2): 22.
17. Martin, A; swarbrick, J; Cammarata, A: Physical chemical Principles in the Pharmaccutical Sciences, 3th ed. 1983: pp: 140-143, 322-326.
18. Katzung&trevorss pharmacology.examination and board review,16th Ed.2002 :pp.385-6.