# بررسی پایداری فیزیکی و شیمیایی و اثرات بالینی فرم نیمه‌جامد کف دریا

محمد کرمی[الف*]، سهیلا هنری[ب]، محمدعلی ابراهیم‌زاده[ج]، نریمان فرخ‌نسب[د]

[الف] دانشیار گروه سم‌شناسی و فارماکولوژی دانشکده داروسازی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

[ب] دانشیار گروه داروسازی صنعتی دانشکده داروسازی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

[ج] دانشیار گروه شیمی دارویی دانشکده داروسازی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

[د] 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 (سرسیاه) 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 ترشحی مجرای پیلوسباسه همراه خواهد بود. امروزه داروهای شیمیایی بسیاری و با عوارض متعدد به‌منظور 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 به‌دلیل 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 اسفنجی‌شکل وجود دارد و در درمان‌های سنتی زدودن موهای زائد، جلادادن دندان، بیماری نقرس و... به‌کار می‌رود. این مواد همچنین در برطرف‌کردن لکه‌های سیاه و جوش‌های صورت نیز مؤثر است، لذا بعد از آنالیز اولیه و اطمینان از ایمنی فراورده، شکل‌های مناسب از مواد کف دریا به‌وسیله 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 تأئید آن، درابتدا با استفاده از روش پیچیده‌سنجی با EDTA میزان کلسیم آن تعیین مقدار شد. با استفاده از پارافین مایع به‌عنوان Levigator به‌صورت Levigate درآمده، سپس در پایه‌های مختلف وازلین و اوسرین به‌صورت 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، شیمیائی و میکروبی پایدار بوده و تاریخ انقضا آن بیش از پنج سال برآورد شد. آزمون‌های اولیه بالینی اثرات مطلوبی را نشان می‌دهد.

تاریخ دریافت: مهر ۹۳
تاریخ پذیرش: دی ۹۳

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

* فرد مسئول مکاتبات: toxkarami@gmail.com

**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 ترشحی مجرای پیلو سبایه همراه خواهد بود. پروپیونو باکتریوم آکنه‌ای pionobactrium 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 ضدصرع ها در تشدید آکنه مؤثراند. امروزه داروهای شیمیایی بسیاری جهت درمان بیماری‌های پوستی، از جمله آکنه و کک و مک استفاده می‌شود که می‌توان به Lotion 10%& Topical Gel 5% ) ,10%Benzoyl peroxide ( Topical Cream 5%Dexpanthenol)، ( Solution Topical Cream 2%,4% Hydroquinone) 2%Clindamycin و Salicylic acid با درصدهای مختلف اشاره کرد (۳،۲،۱). از طرف دیگر توجه خاصی به مواد طبیعی، گیاهی و حیوانی، به‌دلیل 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(٤).

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 مجرایی 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 برطرف‌کردن لکه‌های سیاه و جوش‌های صورت نیز مؤثر است(۵،٦،۷،۸).

## مواد و روش‌ها:

### ۱-۲- روش تهیه پماد از کف دریا:

یک گرم از پودرکف دریا (تأئید 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 به‌کمک 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 هموژنایزر هم زده تا یکنواختی پماد تکمیل شود.

* فرد مسئول مکاتبات: toxkarami@gmail.com

سه فرمولاسیون تهیه کرده که شامل:

| | | |
|---|---|---|
| نمونه شماره ۱ | پارافین | ٤/٥ g |
| (۱)اوسرین،(۲)وازلین،(۳)کلدکرم | ٢٤/٥ g (۳)،٢٤/٥ g (۲)،٢٤/٥ 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 به‌کمک یک اسپاتول مناسب و تمیز، مخلوط حاصله را هم زده تا به‌صورت یکنواخت دربیاید و لویگه شود، در مرحله بعد پایه‌های شماره ۱، ۲و۳ 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 به‌راحتی در عمق لایه شاخی نفوذ کرده و به‌مدت طولانی رطوبت را در خود نگه می‌دارد.

وازلین یا پترولئین یا چربی معدنی از تصفیه روغن‌های سنگین نفت آمریکا (ماحصل تقطیر در ۳٦۰ درجه گرما) به‌دست می‌آید و اغلب برای غلیظ‌کردن 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، به‌خصوص 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 ٤۲ 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 سولفوردوکربن حل می‌شود(۹، ۱۰).

کلدکرم‌ها مخلوطی از روغن و آب بوده و آب آنها به‌سرعت تبخیر و احساس خنکی را به‌وجود می‌آورند و به‌علت وجود ترکیبات روغنی دارای خاصیت مرطوب‌کنندگی نیز است.

**۲-۲- روش بررسی پایداری فیزیکی:**

به‌منظور بررسی پایداری فیزیکی پماد تهیه‌شده، 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 (٤۵ درجه سانتی‌گراد) پایداری فیزیکی محصول مورد بررسی قرار داده شد.

بررسی پایداری فیزیکی (به‌مدت دو ماه ) شامل بررسی خصوصیات فیزیکی محلول (شامل تغییر رنگ، بو، قوام و مزه) درمورد فراورده‌های داروئی است که به‌صورت ماکروسکوپی یا چشمی قابل مشاهده است.

**۲-۳- روش بررسی پایداری شیمیائی:**

جهت بررسی این نوع پایداری مقدار لازم از پماد تهیه‌شده را همانند روش بررسی پایداری فیزیکی در قوطی‌های سربسته تمیز قرار داده (ولی با این تفاوت که به‌جای سه دوز ۳۰ گرمی از ۲۷ دوز۳۰ 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 آون در دمای ۲ ± ٤۵ درجه سانتی‌گراد و دسته دوم را در دستگاه آون دیگر و دمای ۲ ± ۵۵ درجه سانتی‌گراد و دسته سوم را به همین ترتیب و در دمای ۲ ± ٦۵ 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 شیمیائی آن ارزیابی می‌کنیم.

**۲-٤- روش تعیین مقدار کلسیم:**

میزان کلسیم محتوای پماد در دماهای ٤۵ و ۵۵ و ٦۵ درجه سانتی‌گراد، در زمان‌های تعیین‌شده به روش تیتراسیون تشکیل کمپلکس با EDTA تعیین می‌شود.

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

را اضافه کرده و حدود۱۰سی‌سی آب مقطر به آن اضافه کـرده، مخلوط حاصل را حرارت داده تـا بـه جـوش بیایـد، حـدود ۱ دقیقه منتظر بمانید تا به ملایمت بجوشـد، سـپس آن را از روی شعله بردارید تا خنک شود، پس از سردشـدن بـه‌وسـیله کاغـذ صافی آن را صاف کرده، محلول صاف‌شده را با آب مقطـر بـه حجم ۲۰ سی‌سی رسانده و به آن ۲۰ سـی‌سـی محلـول پتـاس اضافه کرده (طرز تهیه محلول پتاس: دو گرم پتـاس را در ۲۲۰ سی‌سی آب مقطر حل می‌کنیم)، بعد از این کـه پتـاس اضـافه شد، با کاغذ تورنسل pH آن را چک کرده (که باید در محدوده ۱۲ قرار بگیرد)، در این لحظه ۲ تا ۳ قطره معـرف کـالکون را به آن اضافه کرده (طرز تهیه محلـول کـالکون: ۲۰۰ میلـی‌گـرم کالکون را در ۵۰ سی‌سی اتانول حل مـی‌کنـیم). محلـول فـوق توسط ۰/۰۵EDTA مولار تیتر شد تا رنـگ آبـی نمایـان شـود (طرز تهیه ۰/۰۵EDTA مولار: ۹۳۱ میلی‌گـرم در ۵۰ سـی‌سـی آب مقطر حل می‌کنـیم)(۱۱، ۱۲). در روش فـوق بـه ازای هـر میلی‌لیتر EDTA ۰۵/ ۰ مولار، ۲/۰۰٤ میلی‌گرم کلسیم در نمونه پماد ما وجود دارد.

**۲-۵- کنترل میکروبی فراورده:**

بعد از این که مطمئن شدیم نمونـه‌هـا دارای خـواص آنتـی میکروبـی نیسـتند، بـه ایـن ترتیـب کـه پـس از افـزودن سوسپانسیون میکروبی به نمونـه و قـرار دادن آن در دمـای ۳۷ درجه به‌مدت دو روز، رشدی مشاهده نشده باشـد، شـروع بـه آماده‌سازی نمونه برای انجام تست میکروبی می‌شـود. بـه ایـن صورت که ۱۰ گرم یا ۱۰ سی‌سی از نمونه را با بافر فسفات یـا سوی بین کازئین دایجست و یا کلرید سدیم پپتون سوسـپانیون یا امولسیون کرده و در صورتی که سوسپانسیون به‌سختی تهیـه شد آنها را با عوامل فعال مثل پلی سوربات ۸۰، یا مخلوط کـن و یا گرم‌کردن تا ٤۵ درجه سانتی گـراد بـه مـدت حـداکثر ۳۰ دقیقه به‌صورت هموژنیزه درمی‌آوریم(۱۳،۱٤،۱۵).

**۲-٦- شمارش میکروارگانیسم‌ها :**

برای شمارش میکروارگانیسم‌ها ابتدا یک رقـت ۱۰ درصـد تهیه کرده و بعد بـا یکـی از روش‌هـای صـاف‌کـردن از غشـا، شمارش در پلیت و یا لوله متعدد استفاده می‌شود(۱۱).

**۲-۷- صاف‌کردن از غشا:**

از این روش در مورد پمادها، کرم‌ها و مواد روغنی اسـتفاده می‌شود. در این روش از صافی‌های بـاکتریولوژیکی (بـا انـدازه منافذ ۰/٤۵ میکرومتر) استفاده می‌شود. برای محلول‌هـای آبـی، روغنی و الکلی ضـعیف، صـافی‌هـای نیتـرات سـلولز و بـرای محلول‌های الکلـی قـوی از اسـتات سـلولز اسـتفاده مـی‌شـود. سرعت عبور مایع از صافی باید در حدود ۷۵-۵۰ میلی‌لیتر آب در دقیقـه در فشـار ۷۰ سـانتی‌متـر جیـوه باشـد. در عمـل ۱۰ میلی‌لیتر یا حجمی از هـر رقـت کـه معـادل یـک گـرم نمونـه آزمایشی باشد را بر روی هر دو صافی غشـائی منتقـل کـرده و بلافاصله صاف شد، بعد از عبور نمونـه از صـافی، سـه بـار یـا بیشتر با مقادیر ۱۰۰ میلی‌لیتری از یک مایع شستشـوی مناسـب مثل بافر کلرید سدیم پپتون و یا بافر فسفات شستشو داده شـد، درمورد مواد چرب، مایع شستشو باید حاوی یـک عامـل فعـال در سطح مناسب مانند پلی سوربات ۲۰ یا ۸۰ به میزان یک گرم در لیتر باشد. یکی از صـافی‌هـا بـه‌منظـور تعیـین تعـداد دقیـق باکتری‌ها به سطوح پلیت حاوی سوی بین- کـازئین دایجسـت آگار منتقل شد. پلیت را به‌مدت پـنج روز در گرمخانـه ۳۵-۳۰ درجه سـانتی‌گـراد گذاشـته و تعـداد کلنـی‌هـای تشـکیل‌شـده شمارش شد(۱۱).

**۲-۸- شمارش در پلیت:**

برای نمونه‌هـای نیمـه‌شـفاف از روش شـمارش در پلیـت استفاده می‌شود. یک میلی‌لیتر از رقت نهائی به هـر کـدام از دو پلیـت سـترون منتقـل شـد و بلافاصـله بـه هـر کـدام ۲۰- ۱۵ میلی‌لیتر محیط سـوی بـین - کـازئین دایجسـت آگـار ذوب و خنک شده اضافه شد و بعـد از هـم‌زدن پلیـت را برگردانـده و به‌مدت پنج روز در ۳۵ - ۳۰ درجه سانتی‌گراد قـرار داده شـد. تعداد کلنی‌ها را شمارش کرده و میانگین شمارش دو پلیـت را

در عکس فاکتور رقت ضرب کرده و تعداد باکتری‌ها در هر گرم یا میلی‌لیتر به‌دست 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 ١٤ تائی از لوله‌هائی با اندازه یکسان حاوی ۹میلی‌لیتر محیط مایع سوی بین-کازئین دایجست سترون آماده شد،۱۲ لوله را در ٤ سری سه تائی قرار داده، سه لوله را به‌عنوان شاهد قرار داده، درهر 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 ۱۰۰میلی‌گرم و ۱۰میلی‌گرم 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 ازدانش آموزان دبیرستان کار و دانش شیخ بهائی که دارای آکنه و کک ومک 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 بودن 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 ) عکس‌برداری (فتوگرافیکی)انجام شد.

**۲-۱۱- روش تجزیه‌وتحلیل داده‌ها :**

در هر سری از آزمایشات، نتایج به‌صورت میانگین و خطای معیار (mean± SEM ) گزارش شد. آنالیز داده‌ها به روش آنالیز واریا نس (ANOVA) و در صورت لزوم، به‌دنبال آن Student- Newman Keuls´ test تجزیه وتحلیل شد. اختلاف با $P<0.05$ ازلحاظ 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 °c ٤٥ 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 تیتر شده به ازای یک گرم نمونه برای تعیین مقدار کلسیم در °c٤٥، °c٥٥ و °c ٦٥ برحسب میلی‌لیتر گزارش شده است و در جدول شماره ۳ مقدار کلسیم برحسب میلی‌گرم براساس میزان EDTA تیتر شده در٤٥، ٥٥ و ٦٥ درجه تعیین شده است.

۳-۳- در جدول شماره ٤ میزان مقادیر کلسیم در زمان صفر برحسب میلی‌گرم اندازه‌گیری شده است.

باتوجه به آنالیز انجام شده، نمونه‌ها از نظر میزان کلسیم در دما و زمان‌های مورد بررسی نسبت به زمان صفر اختلاف معنی‌داری نداشته (p>۰/۰۵ و در محدوده کلسیم تعیین مقدار شده در زمان صفر قرار دارد، پس در نتیجه می‌توان فراورده ما در این محدوده دمای و زمانی از لحاظ شیمیایی پایدار است.

P value، ۰/۲۱۲۵به‌دست آمد که نشان می‌دهد مقدار کلسیم با مقدار اولیه آن از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری ندارد. از آنجائی که میزان P value بزرگ‌تر از ۰/۰۵ محاسبه شد، نیازی به انجام Post test نیست.

٤-۳- در نمودار شماره ۱ میانگین مقدار کلسیم در دماهای ٤٥، ۵۵ و ٦٥ درجه سانتی‌گراد در روزهای مختلف نشان داده شده است. همان‌طور که در این نمودار مشاهده می‌شود دربررسی کلی میزان میانگین کلسیم که در دمای ٤٥، ۵۵ و ٦٥ درجه در روزهای مختلف به‌دست آمده است اختلاف چندانی باهم نداشته و با P value کمتر از ۰/۰۵ نیز اختلاف معنی‌داری ندارند.

۵-۳- در جدول شماره ۵ تعداد میکروارگانیسم‌ها براساس میلی‌گرم نمونه برآورد شده است. براساس داده‌های این جدول، تعداد تقریبی میکروارگانیسم‌ها را در داخل فراورده در قسمت محدودیت میکروبی مشاهده می‌شود. از سویی دیگر براساس نتایج به‌دست‌آمده غیر از این که در هر سه لوله حاوی ۱۰۰میلی‌گرم نمونه رشد مشاهده شد، در دو لوله از لوله‌های حاوی رقت‌های ۱۰ میلی‌گرمی نیز رشد میکروبی به‌وجود آمده، در حالی که در رقت‌های ۱ میلی‌گرمی هیچ‌کدام از لوله‌ها رشد نداشتند که براساس اطلاعات جدول فوق تعداد میکروارگانیسم‌ها در نمونه چیزی در حدود ۹۰ عدد در هر میلی‌لیتر است که مقداری قابل قبول در آزمون محدودیت میکروبی فرآورده دارویی است.

٦-۳- ازمجموع ۳۲ نفر ٦۳/۱۵ درصد افراد به‌علت حساسیت تا آخردوره موفق به استفاده نشده‌اند و در ٦۲/٦۷ درصد تأثیرات قابل قبول در بهبودی حاصل شد. که در عکس‌های مرحله دوم مشهود است (عکس شماره ۲).

## بحث و نتیجه‌گیری:

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 اسفنجی‌شکل وجود دارد و در درمان‌های سنتی زدودن موهای زائد، جلا دادن دندان، بیماری نقرس و... به کار می رود. در برطرف کردن لکه‌های سیاه و جوش‌های صورت نیز مؤثر است. برای بهینه‌کردن و یا تعمیم مورد مصرف یا تأثیرات آن در جوش‌های صورت نیازمند اثبات علمی است.

۱-٤- شناسائی اولیه: فراورده تهیه‌شده در اختیار متخصصین دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی گرگان قرار گرفت. بعد از مطالعات کلی واختصاصی و مقایسه آن با نمونه موجود، فراورده کف تائید شد.

۲-٤- تعیین میزان کلسیم: از آنجا که ماده اصلی کف دریا کلسیم است و میزان آن در فراورده اصلی و ساده‌ترین شکل داروئی تهیه‌شده باید بدون تغییر و تجزیه باشد. بدین منظور کف دریا را در پایه اوسرین به‌صورت خمیر درآورده و بعد با استفاده از روش تیتراسیون با EDTA میزان کلسیم ارزیابی می شود نتایج حاصل نشان می دهد که با توجه به این که چهار بار کلسیم در زمان صفر تعین مقدار شد، میزان کلسیم موجود در نمونه در مدت‌زمان مورد بررسی در سه دمای ٦۵°C ،۵۵ °C، ٤۵°C در محدوده اندازه‌گیری شده در زمان صفر قرار دارد و اختلاف معنی‌داری با آن دیده نمی‌شود (جدول شماره۲). این نتیجه بیانگر پایداری و عدم تغییرات کلسیم در دماهای مختلف است.

۳-٤- مطالعه پایداری: بررسی پایداری فیزیکی حامل نگهدارنده در سه دما (یخچال، محیط و٤°C) نشان داد که فراورده از لحاظ دوفاز شدن تغییر رنگ و تغییر بو که به‌ترتیب 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 کلدکرم انتخاب شد. این پایه از پایه‌های

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

چون چربی اندوژن عامل پاتوژنیک مـوثری در بـروز آکنـه است. در افراد مبتلا به آکنه، سـلول‌هـای غـدد چربـی مخلـوط پیچیده‌ای از مواد چرب تولید می‌کنند و هورمون‌هـا بـر ترشـح غدد چربی مؤثر هستد. 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(۱۸،۱۷،۱٦).

چون در دماهای مورد بررسی، میزان تجزیه کلسـیم نسـبت به زمان صفر تغییر معنی‌داری نداشته، در این صورت به علـت سرعت تجزیه کم، تاریخ مصرف فرآورده بـیش از ۵ سـال مـی باشد.

٤-٤- محدودیت میکروبی: بررسـی پایـداری فرمولاسـیون نیمه‌جامد کف دریا از نظر محدودیت میکروبـی حـائز اهمیـت است تا میکروب‌های شایع در فرمولاسیون کـف دریـا رشـد و تکثیر نکرده و زمینه انتقال آنها فراهم نشود و بهتـرین فـراورده برای مرحله بعدی مورد استفاده قرار گیرد. سویه‌های باکتری از جنس اشریشیاکلی، سودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس اورئـوس از نمونـه‌هـای بـالینی حـائز اهمیـت هسـتند کـه در محیط‌هـای بیسـموت سـولفیت آگـار، مـک کـانکی و ووگـل جانسون به‌راحتی رشد می‌کنند.

شرشـیاکلی از باسـیل‌هـای گـرم منفـی و از خـانواده انتروباکتریاسه‌ها است، علاوه بر آن انتروباکتریاهـا باسـیل‌هـای بی‌هوازی اختیاری هستند که به‌راحتی روی محیط‌هـای کشـت رایج رشد کرده و قادر به تخمیر گلـوکز و احیـا نیتـرات‌هـا بـه نیتریت هستند.

باکتری استافیلوکوکوس اورئوس مهتـرین پـاتوژن خـانواده میکروکوکاسیه است که عامل بیش از ۸۰ درصـد بیمـاری‌هـای چرکـی بـوده و دومـین عامـل عفونـت‌هـای شـایع در مراکـز بیمارستانی هستند. در جریانآزمون‌های میکروبی، میکروب‌هـای پاتوژن مشاهده نشد (جدول شماره ٤).

باتوجه به شواهد حاصل چنین نتیجـه‌گیـری مـی‌شـود کـه اوسرین پایه مناسب بـرای فرمولاسـیون کـف دریـا از لحـاظ پایداری فیزیکی و شیمیائی است و در ضـمن در فرمولاسـیون مذکور میکروب‌های پاتوژن محدودیت‌هـای اسـتاندارد را دارا است و با در نظر گرفتن سایر شرایط می‌توان محصول را بـرای فاز بالینی به‌کار برد. آزمون‌های اولیـه تـأثیرات قابـل قبـول در بهبودی را تأئید می‌کند.

## References:


١ . ابن سينا، حسين ابن عبدالله: قانون در طب. ترجمه عبدالرحمان شرفكندي. چاپ سوم. تهران:انتشارات سروش تهران،١٣٦٦، ص ٢٤٧.

2. Veraldi S, Suss L. Dermatitis caused by Paederus fuscips Curt., Int. J. Dermatol. 1994; 33: 277-278.

3. Mackie R, Clinical dermatology oxford. Medical Sciences University of Tehran , Tehran, 1998; pp75-82

٤ . ابوعلي سينا، حسين بن عبدالله: قانون در طب: چاپ سوم ،انتشارات سروش تهران ،١٣٦٦، ص ٢٤٧

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 & Univers 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.examinition and board review,16th Ed.2002 :pp.385-6.