

# Formulation and in vitro Evaluation of Dapsone Topical Gel 5%

Azizi Khereshki N (PhD Student)<sup>1</sup>- Aryafar Sh (Pharm. D)<sup>2</sup>- Eftekhari H (MD)<sup>3</sup>- \*Aboutaleb Eh (PhD)<sup>2</sup>

\*Corresponding Address: Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Email: e\_aboutaleb@gums.ac.ir

Received: 24/Dec/2018 Revised: 25/Aug/2019 Accepted: 15/Sep/2019

## Abstract

**Introduction:** Dapsone gel (5%) is found to be effective in treating acne. The study was to develop a topical formulation of dapsone in Iran.

**Objective:** Determination of appropriate formulation for generic form of this drug in the treatment of acne.

**Materials and Methods:** Samples of the base of gel were made in the range of 0.3%-5% by dissolving Carbomer 934P in distilled water, and their physical properties and pH were evaluated. Then, Dapsone was dissolved in its appropriate solvent, diethylene glycol monoethyl ether (DEG) and were introduced into gel base. Afterwards, using Design Expert software 13 samples and in the next step 17 samples were designed, made and their rheological properties and pH were evaluated. Then, two formulations were selected and were characterized by drug content, physicochemical properties, rheology and stability and found to be in accordance with the US Pharmacopeia.

**Results:** The gel bases containing carbomer in the range of 1-3% were appropriate. The pH value of gel bases in first 13 samples were between 5-7 and the viscosity range between 16530-2980000(cp). The viscosity of range of 17 designed samples was between 1100-760000(cp). The final sample with 1% carbomer content had the viscosity range of 14075-268000(cp) and drug release of 78/1% after 3 hours. The sample with 2% carbomer content had the viscosity range of 92660-557000(cp) and drug release of 76% after 3 hours.

**Conclusion:** Viscosity and drug release of both samples were in accordance with pharmacopeia. However, the sample containing 1% carbomer is more commercially suitable and more appropriate lowering pH of the skin.

**Conflict of interest: non declared**

**Key words:** Acne Vulgaris \ Dapsone \ Drug Therapy

Journal of Guilan University of Medical Sciences\ Volume 29, Issue 1, (No 113), Pages: 62-75

**Please cite this article as:** Azizi Khereshki N, Aryafar Sh, Eftekhari H, Aboutaleb Eh. Formulation and in vitro Evaluation of Dapsone Topical Gel 5%. J of Guilan University of Med Sci 2020; 29(1):62-75. [Text in Persian]

1. School of Pharmacy, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

2. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

3. Skin Research Center, Department of Dermatology, Razi hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

## Extended Abstract

**Introduction:** In 2000, a topical formulation of dapsone (Aczone 5%) was developed in Canada. Dapsone gel (5%) is found to be effective in treating acne. However, it is not available in Iran and limited number of studies have addressed it. Acne is a common problem in Iran, and it is important to introduce new and effective products, such as the Dopson gel, in the Iranian society, which comprises a large percentage of the young population. Presentation of the generic Dopson gel requires a great deal of research into the formulation and its compliance with world standards and clinical trials to observe its efficacy in patients.

**Objective:** The aim of this study was to develop a topical formulation of dapsone in Iran to be effective against acne vulgaris.

**Materials and Methods:** Dapsone powder (Batch No: 8.21073.0250), sodium hydroxide and Diethylene glycol (Batch No: 8.03127.2500) were purchased from Merck, Germany, and Carbomer powder 934P used by Corel Pharm Chem India (donated by Behvazan Pharmaceutical Company) (Batch No: 22013015). Devices used in this study were Brookfield DV1 viscometer for viscosity measurement, dissolution testing machine Pharmatest model PTWS D610, Spectrophotometer Cecil Model CE 7250 and Proline Model B210 pH meter.

To prepare the 5% Dapsone gel, the gel base was prepared first. Carbomer gel was used to prepare the gel base. In a certain volume of distilled water, the carbomer was gradually added to the desired concentration. Accordingly, different percentages of gel were prepared to obtain the appropriate concentration of the gel. The common percentage of carbomer gel making material is between 0.5 and 2%. Sampling was done with 0.3% of distilled water. After adding the final solution for 24 hours, it was placed at room temperature till the carbomer powder completely dissolved and the obtained gel was uniform without bubbles. The obtained gel had a pH of 3 to 4. In order to increase the pH of the solution, NaOH was used. It was gradually added to the solution and stirred completely. After a few minutes, the pH of the solution was measured. Then, using Design Expert software, 13 samples were designed, made and their rheological properties and pH were evaluated. Dapsone was dissolved in its appropriate solvent, then diethylene glycol monoethyl ether (DEG) was introduced in gel base. Again 17 samples were designed and evaluated. Then, two formulations were selected in accordance with the US pharmacopeia and the two formulations were characterized by drug content, physicochemical properties, rheology and stability as the US Pharmacopeia.

**Results:** to make the gel base, the appropriate concentration range for the gel base was 3.5% -1%. At a low concentration of 1% gel it was relatively dilute, however, the gel was formed. At high concentration, the 3.5% carbomer was relatively firm from the beginning, therefore, it required a high degree NaOH to adjust the pH. At this stage, 17 samples were obtained and NaOH added to the optimum pH. Thus, each time the gel was prepared, its pH was also raised to 6. The appearance of the gel was clear, transparent and free of bubbles. Suitable pH range and appropriate range of carbomer percentage were 7-5 and 1%-3.5% respectively. UV-Vis spectrometry was used to make Dapsone standard curve. The  $R^2$  regression coefficient was 0.999 and the intercept was 0.008 that indicates the accuracy of the standard curve. Results for the measurement of Dapsone gel viscosity and gel base showed that after preparation of 13 formulations, sample 13 had the lowest viscosity of 16530 (CP) due to its low carbohydrate content (0.5%) and lowest pH (pH = 5). And sample 12 had the highest viscosity of 2980000 (CP) due to the highest carbomer content (3.27) and pH of 6. With the experimental design program and considering the three factors that influence the final gel, the amount of carbomer, pH and solvent, again 17 experimental samples were designed by CCD method. The lowest viscosity 1100 (cp) was observed in the sample 17 with the lowest carbohydrate content (0.3%), compared to samples 5 and 15 which had similar carbomer content but have more solvent support. It can be concluded that the solvent support has reduced the viscosity of the formulation. In contrast, sample 9 with the highest amount of carbomer (3%) had the highest viscosity 760000 (cp). Samples 7 and 15 became two-phased during preparation, therefore, the corresponding values are not entered in the calculations. The viscosity of range of 17 designed samples was between 1100 -760000(cp). The final sample with 1% carbomer content had the viscosity range of 14075-268000(cp) and drug release of 78/1% after 3 hours and the sample with 2% carbomer content had the viscosity range of 92660-557000(cp) and drug release of 76% after 3 hours.

**Conclusion:** After making 17 test samples of the final gel and measuring their pH and viscosity, two samples were selected as suitable samples that contained 1% and 2% carbomer and pH 5 – 6.5. The first sample containing 1% carbomer, with less amount of carbomer, is commercially more convenient and since most of acne patients have oily skin, the 1% sample is more appropriate in lowering the pH of skin. Viscosity

and drug release of both samples were in accordance with US pharmacopeia. The release rate was measured at different minutes for both samples and the result was a suitable release. More than 70% of the target dose

was released after three hours so that sample 1, with a release of more than 86.1%, was found to be more suitable.

## References

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Tan J. Dapsone 5% Gel: A New Option in Topical Therapy for Acne. *STL* 2012; 17 (8): 178-182.
9. Raimer S, Maloney JM, BourcierM, 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.
10. 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.

# 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 ۱۶۵۳۰-۲۹۸۰۰۰ (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 ۲ 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، کراتیناسیون 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 (۷ و ۱۳). 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 (۴، ۸، ۱۷-۱۶). همچنین، نتایج تحقیقات صورت گرفته در مورد تفاوت اثربخشی این ژل بین زنان و مردان نیز متناقض است به

از چند دقیقه الکترو د pH متر را وارد پایه ژل کرده و pH محلول اندازه گیری شد.

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

**رسم منحنی استاندارد:** برای اندازه گیری 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 نرم افزار Design Expert بر پایه الگو (Central Composite Design) CCD و متدولوژی سطح پاسخ استفاده شد. داده ها در هر مرحله در نرم افزار وارد شد و سپس، دو فرمول بهینه مطلوب با استفاده از مدل ریاضی ساخته شده توسط نرم افزار انتخاب شد.

**اندازه گیری 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 اندازه گیری شد. برای ساخت پایه ژل دو عامل دخیلند: میزان کربومر و pH فراورده که با توجه به میزان NaOH افزوده شده تعیین می شود. با بررسی نمونه های نخست تهیه شده و با توجه به این دو عامل و استفاده از برنامه ی طراحی آزمایش Design Expert، ۱۳ فرمولاسیون آزمایشی از پایه ژل طراحی شد (جدول ۱).

**standard:** در برنامه Design Expert طراحی نمونه ها بر پایه افزایش تدریجی متغیرهای دخیل در فرمولاسیون اساس این شماره بندی انجام شد.

**Run (Run Order):** در برنامه Design Expert ساخت نمونه ها بر اساس این شماره بندی انجام شد. این ترتیب بر اساس فرایند تصادفی سازی و برای پیشگیری در ایجاد تورش انجام می شود.

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 اندازه گیری آزادسازی بکار رفت و همچنین، از نرم افزار Design Expert برای بهینه سازی 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 فراورده های 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 ژل ساز کربومر بین ۰/۵ تا ۲ درصد است (۱۱ و ۱۴). نمونه سازی با میزان ۰/۳ درصد میلی لیتر آب مقطر انجام شد. 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 اسیدی تر خواهد بود. چون pH مطلوب در فراورده های پوستی کمی اسیدی است (۲۰) pH محلول با استفاده از سود بالا برده شد. استفاده از سود بسیار غلیظ سبب افزایش یکباره pH محلول می شود و استفاده از سود با غلظت پایین باعث افزایش حجم محلول می شود. 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 شده (۱۵، ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۸۰) 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.

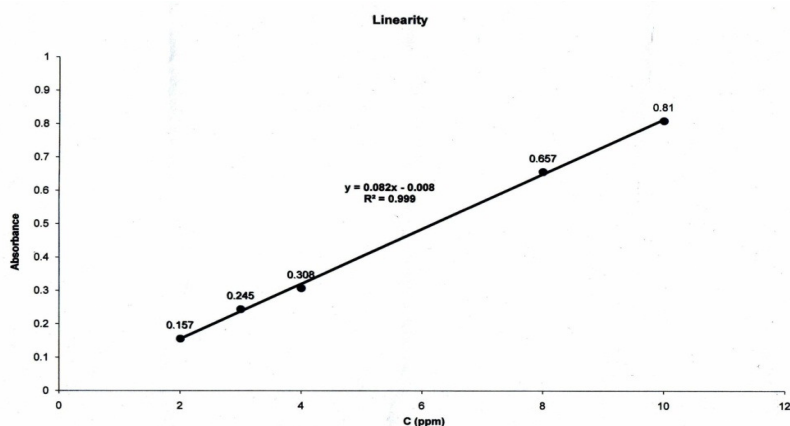
## نتایج

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

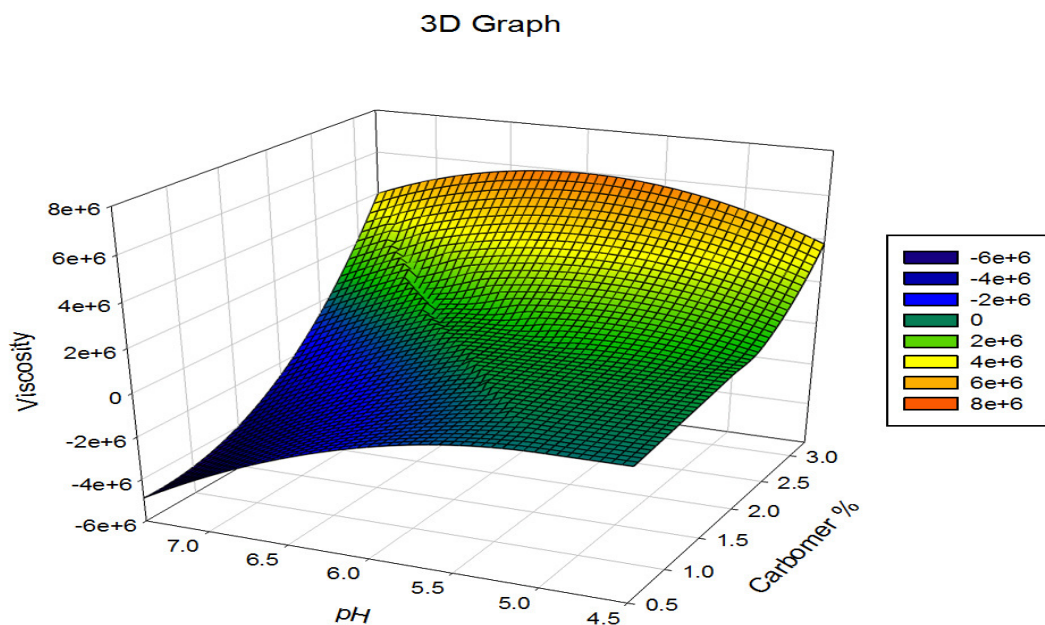


جدول ۴. ویسکوزیته اندازه‌گیری شده ۱۳ فرمولاسیون

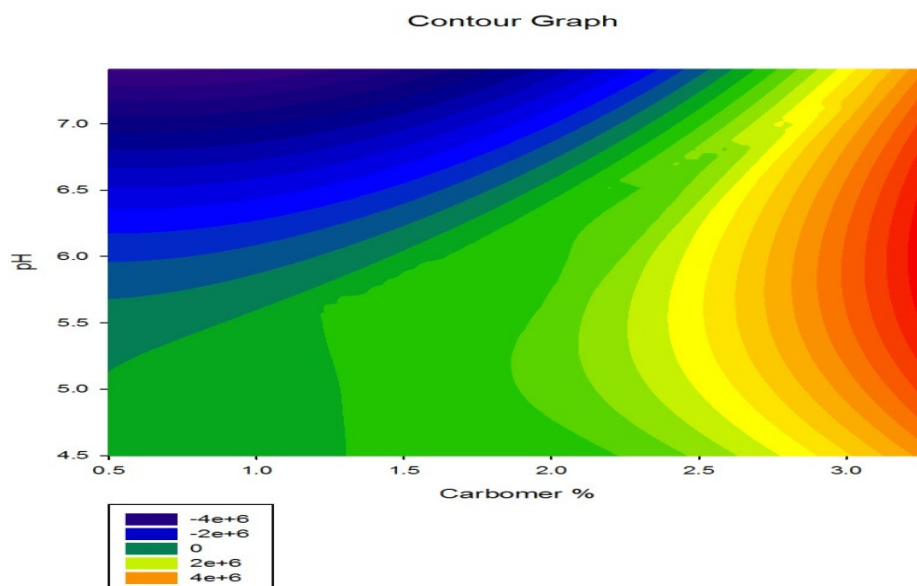
نام نمونه	اسپیندل	سرعت (RPM)	گشتاور پیچشی (%)	ویسکوزیته (cp)
Run 1	۹۶	۱/۵	۹۴/۵	۵۹۰۰۰۰
Run 2	۹۶	۱/۰	۹۸	۹۰۸۰۰۰
Run 3	۹۶	۲/۵	۸۲/۰	۳۰۷۰۰۰
Run 4	۹۶	۱/۰	۹۱/۸	۸۶۰۰۰۰
Run 5	۹۶	۱/۵	۹۶/۰	۶۰۰۰۰۰
Run 6	۹۶	۰/۳	۸۷/۲	۲۷۳۰۰۰۰
Run 7	۹۶	۱/۵	۹۷/۰	۶۰۹۰۰۰
Run 8	۹۶	۱/۵	۸۸/۰	۵۴۳۰۰۰
Run 9	۹۶	۳۰/۰	۸۷/۰	۲۷۲۰۰۰
Run 10	۹۶	۱۸	۷۴	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	۳۰۰۰۰۰
Run 2	۹۶	۱/۵	۷۵/۰	۴۷۰۰۰
Run 3	۹۶	۱۲/۰	۷۰/۰	۵۴۰۰۰
Run 4	۹۶	۱/۰	۷۵/۰	۷۲۰۰۰۰
Run 5	۹۶	۱۰۰/۰	۳۱/۰	۳۹۰۰
Run 5	۹۵	۱۰۰/۰	۵۲/۰	۲۴۰۰
Run 6	۹۶	۱/۵	۷۵/۲	۴۸۰۰۰۰
Run 7	----	----	----	----
Run 8	۹۶	۲۰/۰	۷۰/۰	۳۲۰۰۰
Run 9	۹۶	۱/۰	۸۱/۰	۷۶۰۰۰۰
Run 10	۹۶	۲/۰	۸۷/۰	۴۳۰۰۰۰
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	۳۳۰۰۰۰
Run 14	۹۶	۲/۰	۹۲/۰	۴۳۰۰۰۰
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

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

خارج از محدوده‌ی عملیاتی دستگاه: NA

جدول ۷. ویسکوزیته اندازه‌گیری شده نمونه نهایی ۲ درصد

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

محدوده ویسکوزیته اندازه‌گیری شده ۱۴۰۷۵-۲۶۸ و بیشترین ویسکوزیته در بیشترین سرعت و گشتاور و کمترین 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 کمترین سرعت (۰/۳ RPM) و کمترین نیروی گشتاور (۲۵/۳ Torque%) و کمترین

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=۵ 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 ۲۹۸۰۰۰۰-۱۶۵۳۰ (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 تری‌تانولامین Triethanolamine برای آماده‌سازی آن استفاده کردند. نتایج نشان‌دهنده آن بود که مدت رهایش دارو ۹۰ دقیقه بود (۱). با توجه به کمبود مطالعات بر نمونه خارجی به نظر می‌رسد اجرای کارآزمایی بالینی نمونه تهیه شده در مقایسه با نمونه خارجی آن، گامی مناسب برای ارزیابی نمونه‌ی تهیه شده و بهینه‌سازی فرمولاسیون آن باشد. روشن است انتخاب فرمولاسیون نهایی نیازمند مطالعات گسترده‌تر در زمینه پایداری و در پایان مطالعات بالینی باشد. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

آزادسازی بیش از ۸۶/۱ درصد، نمونه‌ی مناسب‌تری 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 طولانی‌تر کرده و نفوذ آن را در پوست بالا ببرند. آنها از روش هیدراسیون فیلم نازک با نسبت‌های مختلف از سورفکتانت‌ها Surfactants بررسی کردند. نتایج، نشان‌دهنده 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 A L, Schlosser B J, Alikhan A, Baldwin H E, Berson D S, Bowe W P, Graber E M, 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 N C, 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 R J, M W, Marin A P, systemic therapy. In: Champion R H, Burton J L, Burns P A, Breathnach S M (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 J M, 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 A B 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.