

Formulation, Preparation and Evaluation of Antiperspirant Effects of Hydrogel of *Salvia virgata* Jacq Aerial Part: A Randomized, Double Blind and Placebo-Controlled Clinical Trial

Mona Jafari Anarloie¹,
 Mohammad Azadbakht²,
 Hossein Asgarirad³,
 Ghasem Rahmatpour-Rokni⁴,
 Ali Davoodi⁵,
 Ali Farmoudeh⁶

¹ Pharmacy Student, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ PhD Student in Pharmaceutics, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received December 17, 2019 Accepted November 10, 2020)

Abstract

Background and purpose: *Salvia virgata* Jacq has antioxidant, antibacterial, anti-inflammatory, antinociceptive, antispasmodic, and healing effects. The aim of this study was to prepare and antiperspirant clinical evaluation of aerial gel formulation of this plant.

Materials and methods: The aerial parts of the plant were collected from Hezarjarib forest in Mazandaran, spring 2017. The samples were crushed, dried and extracted with 70% ethanol. The amount of total flavonoids of the extract was investigated by spectrophotometric method of Aluminum Chloride with Quercetin standard. For antiperspirant clinical study, 5% gel formulation of dried extract was prepared. The gel was formulated by carbopol 980, glycerin, methyl, propylparaben, triethanolamine, and 5% dried plant extract. Then, physicochemical and microbial properties of the product, including stability, consistency, viscosity, dispersibility, transparency, color, odor, and bacteria growth were investigated in general and specific culture media. After preparation, in this randomized double-blind study, the products and placebos were administered to the volunteers (twice daily). Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) was completed and clinical indicators were evaluated.

Results: In this study, the extract yield and total flavonoid content of the extract were 39.88% and 49.83 mg/g, respectively. In addition, 1% carbopol formulation had good physicochemical properties and significant difference was seen in the efficacy of the drug between the intervention and placebo group ($P < 0.05$).

Conclusion: According to current study, *Salvia virgata* Jacq is suitable in treatment of hyperhidrosis.

Keywords: common sage, *Salvia virgata*, gel, antiperspirant, flavonoids, clinical trial

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 30 (192): 35-43 (Persian).

* Corresponding Author: Mohammad Azadbakht - Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: azadbakht110@gmail.com)

فرمولاسیون، تهیه و بررسی اثرات ضد تعریق هیدروژل اندام هوایی گیاه مریم گلی: یک کار آزمائی بالینی تصادفی دو سویه کور و کنترل شده با پلاسبو

مونا جعفری انارلویی¹

محمد آزادبخت²

حسین عسکری راد³

قاسم رحمت پوررکنی⁴

علی داوودی⁵

علی فرموده⁶

چکیده

سابقه و هدف: گیاه مریم گلی *Salvia virgata* Jacq دارای اثرات آنتی اکسیدانی، آنتی باکتریال، ضد تعریق، ضد التهاب، ضد نفخ، ضد اسپاسم، بهبود زخم های پوستی و اثرات ضد باکتری می باشد. هدف از این مطالعه تهیه و بررسی بالینی فرمولاسیون ژل اندام هوایی این گیاه است

مواد و روش ها: اندام هوایی گیاه در بهار سال 1396 از جنگل هزار جریب نکا جمع آوری شد. سپس خرد و خشک شده و با روش ماسراسیون با اتانول 70 درصد عصاره گیری شد. میزان فلاونوئید تام در عصاره به روش اسپکتروفوتومتریک آلومنیوم کلراید با استاندارد کوئرستین بررسی گردید. جهت مطالعه بالینی به عنوان ضد عرق، فرمولاسیون ژل 5 درصد از عصاره خشک شده تهیه شد. در فرمولاسیون ژل از کربوپل 980، گلیسرین، متیل و پروپیل پارابن و تری اتانول آمین به همراه 5 درصد عصاره خشک اندام هوایی گیاه استفاده شد. سپس ویژگی های فیزیکوشیمیایی و میکروبی فرآورده شامل پایداری، قوام، ویسکوزیته، پخش پذیری، شفافیت، رنگ و بو و رشد یا عدم رشد باکتری ها در محیط های کشت عمومی و اختصاصی بررسی شد. بعد از تهیه، فرآورده و دارونما (با میزان مصرف دو بار در روز) به همراه مقیاس Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) به صورت دو سویه کور تصادفی در اختیار داوطلبین قرار گرفت و شاخص های بالینی ارزیابی شدند.

یافته ها: در این مطالعه بازده عصاره گیری و میزان فلاونوئید تام عصاره به ترتیب 39/88 درصد و 49/83 میلی گرم بر گرم به دست آمد. همچنین فرمولاسیون دارای کربوپل 1 درصد دارای ویژگی های فیزیکوشیمیایی مناسبی بود. در مطالعه بالینی نیز اختلاف اثربخشی دارو با دارونما معنی دار بود ($P < 0/05$).

استنتاج: بر اساس یافته های مطالعه حاضر، گیاه مریم گلی برای درمان تعریق زیاد مناسب است.

واژه های کلیدی: مریم گلی، *Salvia virgata*، ژل، ضد تعریق، فلاونوئید، کار آزمائی بالینی

مقدمه

هایپریدروزیس یا تعریق بیش از حد به شرایطی گفته شده که در آن تعریق غیر قابل کنترل، شدید و غیرمنتظره رخ می دهد. تحقیقات نشان داده است که میزان تعریق در این شرایط حداقل 4 یا 5 برابر بیش تر از حالت متوسط است.

E-mail: azadbakht110@gmail.com

مؤلف مسئول: محمد آزادبخت - ساری: 17 کیلومتر جاده دریا، مجتمع پیامبر اعظم (ص)، دانشکده داروسازی

1. دانشجوی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

2. استاد، گروه فارماکوکینزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

3. دانشیار، گروه داروسازی صنعتی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

4. دانشیار، گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی مازندران، ساری، ایران

5. استادیار، گروه فارماکوکینزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

6. دانشجوی PhD داروسازی صنعتی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: 1398/9/26 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1399/3/7 تاریخ تصویب: 1399/8/20

هایپرهیدروزیس یک بیماری نسبتاً شایع بوده که تاثیر قابل توجهی در کیفیت زندگی بیمار مبتلا دارد. به طوری که فرد در انجام کارهای عادی زندگی خود دچار مشکل می شود و در صورت عدم درمان، به بیماری هایی مانند افسردگی و اضطراب منجر خواهد شد. این بیماری در اثر افزایش فعالیت گیرنده های کولینرژیک روی غدد عرق اکراین ناشی می شود. درمان هایپرهیدروزیس شامل موارد جراحی و غیر جراحی بوده که هدف آن ها جلوگیری از ترشح زیاد عرق به سطح پوست می باشد (1). خط اول درمان این بیماری فرمولاسیون لوسیون آلومینیوم کلرید 20 درصد است. همچنین می توان به داروهای موضعی و سیستمیک آنتی کولینرژیک، سم بوتولینوم A، لیزر درمانی، امواج فراصوت، تخریب حرارتی توسط مایکروویو و در نهایت جراحی و سمپاتکتومی اشاره کرد. فرمولاسیون های ضد عرق به اشکالی همچون اسپری، استیک، آبروسل، رولان و ژل در بازار موجود است (2).

ژل ها سیستم های نیمه جامدی هستند که مشکل از پراکنندگی های ساخته شده از ذرات کوچک غیر آلی یا مولکول های بزرگ آلی می باشند که به وسیله مایعی احاطه شده اند یا مایع در بین آن ها نفوذ کرده است. ژل ها در مقایسه با کرم ها و پمادها ماده دارویی را سریع تر آزاد کرده و به دلیل دارا بودن خصوصیتی از قبیل حالت نیمه جامد، شفافیت بالا، سهولت مصرف و قابلیت پاک شدن بهتر کاربرد گسترده ای از لحاظ دارویی و آرایشی دارند. در طب ایرانی از گیاهانی مانند مریم گلی، مورد، مرزنجوش، ریحان، حنا و برگ شیرین بیان به عنوان ضد تعریق استفاده شده است. ماده موثر مشترک در گیاهان مذکور ترکیبات پلی فنل مخصوصاً تانن ها است که دارای خاصیت قابض می باشند (3-5).

گیاه مریم گلی با نام علمی *S. virgata* یک گیاه علفی، چند ساله و معطر از خانواده نعنائیان است. ارتفاع آن 30 تا 45 سانتی متر با ساقه مستقیم و گل های بنفش رنگ بوده و بر روی تپه ها، شیب سنگ های آهکی و کنار جاده ها در نواحی غرب و شمال غرب ایران

می روید. زمان گلدهی آن از اوایل فروردین تا اوایل مرداد است. این گیاه در ایران در استان های خراسان، مازندران، آذربایجان، تهران و سمنان به صورت خودرو می روید. گونه های مختلف مریم گلی دارای اثرات آنتی اکسیدانی، ضد تعریق، ضد تب، ضد نفخ، ضد اسپاسم، بهبود زخم های پوستی و اثرات ضدباکتری هستند که به عنوان ضد عفونی کننده و دهانشویه استفاده می شوند. ترکیبات فنلی مانند بنزوات ها، هیدروکسی سینامات ها و فلاونوئیدها، تانن ها و اسانس ها مانند توجون از مهم ترین ترکیباتی بوده که از این گیاه جداسازی شده اند (6-8). با توجه به ترکیبات موثره بالقوه دارای اثرات فارماکولوژیک مناسب، هدف از این مطالعه فرمولاسیون، تهیه و بررسی بالینی ژل حاصل از عصاره هیدروالکلی اندام هوایی گیاه مریم گلی با نام علمی *Salvia virgata* Jacq بوده است.

مواد و روش ها

تهیه گیاه و تایید نام علمی

اندام هوایی گیاه در فصل بهار سال 1396 از مناطق مرتفع و خشک جنگل های حفاظت هزار جریب شهرستان نکا واقع در استان مازندران جمع آوری شده و توسط متخصص سیستماتیک گیاهی مورد تایید قرار گرفت. همچنین یک نمونه با کد هرباریومی E1-36-475 در هرباریوم گروه فارماکوتکس و بیوتکنولوژی دارویی دانشکده داروسازی دانشکده علوم پزشکی مازندران نگهداری و ثبت گردید. گیاه تازه در ابتدای مرحله گلدهی جمع آوری و در سایه خشک شد، به طوری که هیچ گونه آثار زردی و پوسیدگی در آن ها مشاهده نشد. گیاه خشک شده توسط آسیاب کوچکی تا مش 200 خرد و برای عصاره گیری آماده شدند.

عصاره گیری

عصاره گیری (168 گرم) اندام هوایی گیاه با استفاده از روش ماسراسیون با 3 مرحله زمان نگهداری 48 ساعته و با سیستم حلال اتانل/آب (30:70) انجام

شد. سپس عصاره‌ها جمع آوری، صاف و با استفاده از دستگاه تبخیر در خلا تغلیظ شده و در نهایت با استفاده از دستگاه فریز-درایر خشک شدند. بعد از پایان عصاره‌گیری میزان 67 گرم عصاره به دست آمده که بازدهی عصاره‌گیری 39/88 درصد محاسبه گردید (9,10).

تعیین محتوی تام فلاونوئیدی

میزان فلاونوئید تام در عصاره گیاه با روش اسپکتروفوتومتریک آلومنیوم کلراید تعیین شد. این تست برای عصاره و نیز برای فرمولاسیون نهایی برای تعیین پایداری ماده موثره و بررسی میزان سازگاری مواد جانبی با ماده موثره انجام شد.

به طور خلاصه، میزان فلاونوئید تام در عصاره با روش اسپکتروفوتومتریک آلومنیوم کلرید تعیین مقدار شدند. در این مرحله مقدار 1 میلی‌لیتر از عصاره‌ها با غلظت 1 میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و بصورت جداگانه با 1 میلی‌لیتر محلول 2 درصد آلومنیوم کلرید و 1 میلی‌لیتر محلول 10 درصد پتاسیم استات مخلوط و هم زده شده و برای مدت 30 دقیقه در دمای اتاق انکوبه شدند. در نهایت نمونه‌ها در طول موج 415 نانومتر با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر UV مورد آنالیز قرار گرفتند. همچنین منحنی کالیبراسیون با استفاده از غلظت‌های 2/5، 5، 10، 20 و 40 میکروگرم بر میلی‌لیتر ترکیب کوئرستین ترسیم گردید (11).

روش تهیه ژل دارویی

ژل حاوی عصاره و ژل دارونما روند فرمولاسیون و تهیه مشابهی داشت، با این تفاوت که ژل دارویی حاوی میزان 5 درصد از عصاره گیاهی استاندارد در شرایط آسپتیک شده بود. به‌طور خلاصه، برای تهیه ژل ابتدا عصاره را به نسبت 1 به 1 با گلیسرین حل کرده تا کاملاً شفاف شود و برای تهیه هر 100 گرم فرآورده ژل 0/02 گرم پروپیل پارابن و 0/18 گرم متیل پارابن با استفاده از حرارت کم در آب حل کرده و سپس 1 گرم کربوپیل

روی محلول پخش شد و دهانه بشر با پارافیلیم بسته و به مدت 24 ساعت به منظور هیدراته شدن کربوپیل در یخچال نگهداری گردید. بعد از مدت زمان 24 ساعت، مخلوط حاصل زیر همزن برقی قرار گرفت و ترکیب عصاره و گلیسرین به آن افزوده شد و در نهایت 5 تا 8 قطره تری‌اتانول آمین به منظور تشکیل و افزایش قوام ژل و کاهش اسیدیته افزوده شد. سپس با استفاده از کاغذ تورنسل pH ژل مورد نظر تعیین شد تا در محدوده pH مناسب پوست (5 تا 6) باشد. سپس بررسی‌های فیزیکوشیمیایی و میکروبی بر روی ژل‌های تهیه شده انجام می‌شود. در نهایت تیوب‌های 30 گرمی که از قبل با اتانول 70 درجه استریل شده بود با ژل موردنظر پر شد (1,3).

بررسی فیزیکوشیمیایی و میکروبی فرآورده‌های دارو و دارونما

در این مرحله ابتدا برای بررسی سازگاری مواد جانبی با ترکیبات موثره گیاه بعد از یک ماه از فرمولاسیون ژل‌های دارویی، میزان فلاونوئید در آن‌ها با روش قبلی مورد ارزیابی قرار گرفت. برای این منظور میزان 1 گرم از ژل برداشته شده و با 3 حجم متوالی 10 میلی‌لیتری از سیستم حلال اتانول/آب (30:70) در لوله آزمایش قرار گرفته و برای 3 بار متوالی به خوبی هم زده و سانتریفیوژ شد. در نهایت کلیه حجم‌ها برداشته شده و آنالیز فلاونوئید تام بر روی حجم 1 میلی‌لیتر از آن انجام گردید. بعد از آنالیز کامل فلاونوئید تام در حجم مورد نظر، مقدار آن در ضریب رقت 600 شده و با میزان فلاونوئید موجود در عصاره مقایسه شد. همچنین بررسی‌های دیگر فیزیکوشیمیایی شامل شکل ظاهری، شفافیت، ویسکوزیته و پخش پذیری فرآورده بر اساس پروتکل‌های فارماکوپه آمریکا مورد ارزیابی قرار گرفتند. بعد از پایان مطالعات فیزیکوشیمیایی بر روی هر دو فرآورده دارو و دارونما، مطالعات کنترل میکروبی انجام شد. برای این منظور با توجه به پروتکل‌های

فارماکوپه آمریکا ابتدا هر دو ژل دارو و دارونما در محیط‌های کشت عمومی باکتریایی و قارچی که شامل به ترتیب نوترینت آگار و سابورود دکستروز آگار بوده، کشت داده شدند. همچنین در صورت رشد باکتری‌ها و قارچ‌ها، عمل کشت دادن در محیط‌های کشت اختصاصی سودوموناس آئروژینوزا و کاندیدا آلبیکنس انجام گردید. در صورت رشد این میکروارگانیسم‌های پاتوژن محصول از رده خارج شد. همچنین در صورت رشد در محیط‌های کشت عمومی و عدم رشد در محیط‌های کشت اختصاصی محدودیت میکروبی مورد بررسی قرار گرفت (8، 12).

مطالعه بالینی مقدماتی

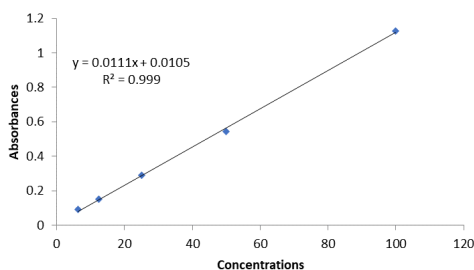
این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی دو سویه کور تصادفی و کنترل شده با پلاسبو بود که در شهرستان ساری انجام شد. همچنین شاخص‌های بررسی دارو با استفاده از پرسشنامه و با شاخص‌های ورود و خروج منطبق با استاندارد WHO مورد بررسی قرار گرفت (IR.MAZUMS.REC1398.1097). برای فرآورده‌های دارو و دارونما با استفاده از ماشین حساب کدهایی تعریف شد تا برای بیمار و پزشک نوع فرآورده (پلاسبو و دارو) قابل شناسایی نباشد. قبل از ورود بیماران به مطالعه در رابطه با داروها و مراحل انجام کار و مدت مطالعه به بیمار توضیح داده شد و در صورت موافقت به مطالعه وارد شدند. به این منظور 60 نفر خانم با سن 18 تا 50 سال و با شرایط پاتولوژیک مورد نظر (تعریق زیاد در زیر بغل، کف دست و یا کف پا بویژه بعد از فعالیت) انتخاب شدند و با توجه به مقالات مختلف در زمینه تعیین حجم نمونه به دو گروه 30 تایی تقسیم شدند. همچنین نمونه‌ها به صورت تصادفی از بین موارد وارد شده به مطالعه انتخاب شدند. یک گروه ژل‌های دارویی و یک گروه ژل‌های پلاسبو را به صورت دوبار در روز دریافت کردند. برای بررسی اثربخشی، طول مدت مطالعه دو هفته تعیین شد و در این مدت بیماران از داروها و فرآورده‌های دیگری که بر روی تعریق بیمار

تأثیرگذار است استفاده نکردند. بیماران فرآورده را در یک سمت بدن استفاده کردند و سمت دیگر، به عنوان شاهد در نظر گرفته شد و بر روی آن دارو مصرف نکردند. برای بررسی اثر دارو بر روی شدت تعریق برای بیماران شاخصی از 1 تا 5 و همچنین شاخص HDSS (Hyperhidrosis Disease Severity Scale) قبل از استفاده از فرآورده و بعد از استفاده از فرآورده در نظر گرفته شد که با مقایسه سمت شاهد با سمت دریافت کننده دارو تعیین شود. همچنین میزان پذیرش دارو توسط بیمار و عوارض احتمالی ناشی از داروها نیز در پرسشنامه مورد بررسی قرار گرفت. معیارهای خروج از مطالعه شامل مصرف داروهای خاص و موثر در تعریق، دارا بودن بیماری‌های خاص و موثر در تعریق، بارداری و شیردهی و سن خارج از محدوده بود. با کمی کردن این معیارهای کیفی و استفاده از مقیاس HDSS بررسی دقیق‌تر شد. تمامی اطلاعات کیفی و کمی به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون t-test paired مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد (1، 13، 14).

یافته‌ها

آنالیز فیتوشیمیایی عصاره

تصویر شماره 1 منحنی کالیبراسیون ترکیب استاندارد کوئرستین را نشان می‌دهد. با توجه به آنالیز فلاوونوئید تام، میزان آن در عصاره $49/8 \pm 0/9$ میلی گرم در هر گرم عصاره بر اساس کوئرستین به دست آمد.



تصویر شماره 1: منحنی استاندارد کوئرستین

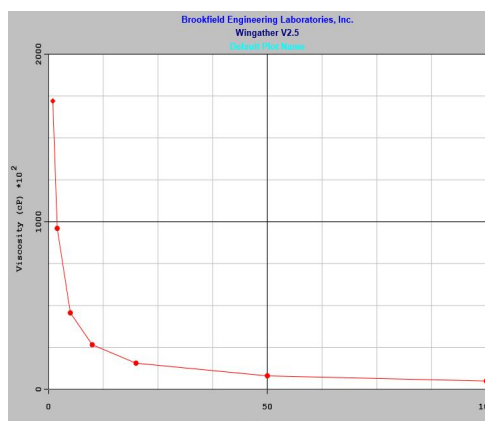
یافته‌های فیزیکوشیمیایی و میکروبی

بررسی سازگاری عصاره با مواد جانبی فرمولاسیون

برای بررسی میزان سازگاری عصاره با مواد جانبی فرمولاسیون ژل، میزان فلاوونوئید تام در فرمولاسیون مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مرحله بعد از مدت یک ماه میزان فلاوونوئید تام در $97/8 \pm 1/5$ درصد عصاره اولیه به دست آمد.

آنالیز رئولوژی در ژل‌ها

با توجه به تصویر شماره 2 ویسکوزیته در سرعت 25 rpm معادل 166 cp و در سرعت 50 rpm معادل 84 cp به دست آمد. این نمودار نشان داده که با افزایش سرعت حرکت اسپیندل، جریان پذیری ژل افزایش یافته که به دلیل گسسته شدن پیوند بین رشته‌های پلیمری می‌باشد. بررسی بر روی داده‌های به دست آمده از پرسشنامه میزان رضایت مندی مصرف کنندگان از قوام ژل دارویی، شاخص‌های خوب و خیلی خوب را نشان داد.



تصویر شماره 2 نمودار ویسکوزیته-سرعت ژل دارویی

بررسی قابلیت پخش پذیری ژل‌ها

پخش پذیری ژل پلاسبو و ژل دارویی سه مرتبه مورد آزمایش قرار گرفت و میانگین پخش پذیری ژل دارویی $13/7779 \text{ g.cm/sec}$ و میانگین پخش پذیری ژل پلاسبو $15/3021 \text{ g.cm/sec}$ گزارش شد.

کنترل میکروبی ژل‌ها

نتایج حاصل از کشت ژل‌ها در محیط‌های کشت عمومی و اختصاصی نشان‌دهنده رشد باکتری در محیط کشت نوترینت آگار و عدم رشد در محیط‌های کشت اختصاصی بود. همچنین در محیط کشت قارچی هیچ رشدی دیده نشد.

نتایج مطالعه بالینی

در این مطالعه تعداد 60 بیمار وارد مطالعه شدند که نیمی از آن‌ها ژل دارویی و نیمی دیگر ژل دارونما دریافت کردند که از این تعداد 51 بیمار دوره درمانی (14 روز) را تکمیل نمودند. نتایج مطالعه بالینی حاصل از پرسشنامه نشان داد که میانگین طول اثر ژل دارویی 3/7 ساعت بود. همچنین در بین 51 مصرف کننده ژل دارویی و دارونما، 1 گزارش از بروز عارضه جانبی به صورت قرمزی و التهاب در مصرف کننده ژل دارویی مشاهده شد.

میانگین سن مصرف کنندگان ژل دارویی 26 سال بود و هیچ یک از مصرف کنندگان سابقه بیماری زمینه‌ای و مصرف داروی خاصی را نداشتند. همچنین از 51 نفر مصرف کننده محصول، 39 نفر مجرد و 12 نفر متأهل بودند.

نتایج حاصل از پرسشنامه نشان داد میزان تعریق پس از مصرف فرآورده حاوی ماده موثره در 21 داوطلب کاهش قابل توجهی یافت ($P < 0/05$) و در 4 داوطلب بی اثر بود ولی میزان تعریق پس از مصرف دارونما در 21 داوطلب هیچ تاثیری نداشت و در 5 داوطلب کاهش اندکی تعریق گزارش شد. بررسی تاثیر دارو از ابتدای مطالعه تا هفته دوم نشان داد که میزان تعریق در افراد مصرف کننده ژل دارویی رو به کاهش بوده و P کم‌تر از 0/05 محاسبه شد که تایید کننده معنی داری اثربخشی فرآورده دارویی بود. جدول شماره 1 امتیازدهی میزان تعریق در روزهای مختلف در بیماران مصرف کننده ژل دارویی و ژل دارونما را نشان می‌دهد. با توجه به این

جدول میزان کاهش تعریق در گروه دارو قابل توجه بوده است.

جدول شماره 1: امتیازدهی به میزان تعریق در روزهای مختلف

نوع ژل	بعد از 3 روز استفاده	بعد از 7 روز استفاده	بعد از 10 روز استفاده	بعد از 14 روز استفاده
ژل دارویی	$2/4 \pm 0/6$	$2/1 \pm 0/8$	$1/9 \pm 0/8$	$*1/7 \pm 0/8$
ژل پلاسبو	$2/7 \pm 0/8$	$2/6 \pm 0/7$	$2/6 \pm 0/7$	$2/6 \pm 0/7$

*: ($P < 0/05$)

بحث

بر اساس این مطالعه، فرمولاسیون ژل تولید شده اثر معنی داری بر روی درمان تعریق زیاد نسبت به پلاسبو داشته است. مطالعات مختلفی در زمینه درمان این عارضه در سراسر دنیا انجام شده است.

در پژوهشی که توسط آزادبخت و همکاران در زمینه درمان تعریق زیاد در سال 2004 انجام شد، گیاه انجیلی اثربخشی خوبی را نشان داد. در این مطالعه، برگ گیاه به روش پرکولاسیون با استفاده از اتانل 70 درصد عصاره گیری شد. همچنین نوع تانن به روش میکروشمیایی شناسایی گردید و میزان تانن با روش اسپکتروفتومتری تعیین مقدار شد. جهت مطالعه بالینی به عنوان ضد عرق، شکل دارویی رولان از عصاره خشک تهیه شد. در فرمولاسیون رولان از گلیسرین، پروپیلن گلیکول، اتانل، آب، کارباپول، آنتی اکسیدانت و پرزرواتو به همراه 5 درصد عصاره خشک برگ گیاه استفاده شد و با ویسکوزیته مناسب فرآورده تهیه گردید. پایداری فیزیکی و شیمیایی فرآورده در مدت 5 ماه مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس فرآورده و دارونما به همراه پرسشنامه و به صورت دوسویه ناآگاهانه در اختیار داوطلبان قرار گرفت. تانن برگ گیاه از دسته پیروگالها بوده و میزان آن 11/6 درصد بود. فرآورده دارای پایداری مناسب بوده است. نتایج نشان داد که در مطالعه بالینی میزان تعریق در 85 درصد داوطلبانی که فرآورده را در زیر بغل مصرف نمودند، کاهش یافت (1).

در مطالعه بالینی که توسط Kinkelin و همکاران انجام شد تزریق زیرجلدی توکسین بوتولینیوم تایپ A به منظور کاهش تعریق بیش از حد مورد بررسی قرار گرفت. در این پژوهش، 11 بیمار با تعریق شدید در ناحیه زیر بغل و کف دست و پا به مدت 4 ماه مورد مطالعه قرار گرفتند و کاهش تعریق از طریق تست ید-نشاسته و گراوی متری تخمین زده شد. در همه بیماران توکسین بوتولینیوم باعث کاهش تعریق در ناحیه تزریق در طی 3 تا 7 روز شد (15).

در مطالعه ای دیگر Dolianitis در سال 2004 بررسی روی ترکیبات گلیکوپیرولات با یونتوفریز را انجام داد. در این مطالعه 0/25 تا 6 درصد از گلیکوپیرولات به صورت موضعی به پوست ناحیه و محلی که دستگاه یونتوفریز قرار داشت به مدت 4 هفته تجویز شد و دوز روزانه آن بسته به شرایط بیمار و وضعیت پوستی و سن بیمار متفاوت در نظر گرفته شد. موضع در نظر گرفته شده، پوست ناحیه صورت و گردن، سر، کمر و زیربغل بود. نتیجه این آزمایش نیز کاهش تعریق را بیان کرد (16).

در مطالعه دیگر که توسط Streker و همکارانش در سال 2012 انجام شد، کارایی و سلامت ضد تعریق های حاوی آلومینیوم کلرید در تعریق بیش از حد کف پا مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه 20 داوطلب با شرایط تعریق بیش از حد کف پا وارد مطالعه شدند. کارایی ضد تعریق با استفاده از مقیاس کلینیکی سطح تعریق و مقدار آن با استفاده از تست Minoriodine-starch بررسی شد و pH پوست اندازه گیری گردید. در این مطالعه، غلظت های 12/5 تا 30 درصد از آلومینیوم کلرید از نظر کارایی و سلامت محصول، مطلوب بودند. همچنین این فرمولاسیون ها به طور معنی داری باعث کاهش تعریق شدند (17).

مطالعه دیگری که توسط Gregoriou و همکارانش در سال 2011 انجام شد، فرمولاسیون موضعی گیاه *Glycine soja* مورد بررسی قرار گرفت. در این بررسی 18 بیمار با تعریق شدید ناحیه زیر بغل و 8 بیمار با تعریق

همچنین در دو مطالعه مجزا که توسط Zinger و Muraro انجام شد، ترکیب بوتولینوم توکسین به عنوان یکی از راهکارهای درمانی تعریق زیاد معرفی شده است (20، 21). با توجه به این مطالعات، این ترکیب با فلج کردن عضلات ناحیه باعث کاهش روند تعریق می‌شود.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل از پایان نامه خانم مونا جعفری انارکوئی دانشجوی دکترای عمومی داروسازی به استاد راهنمایی دکتر محمد آزادبخت می‌باشد. از تمامی پرسنل دانشکده داروسازی مخصوصاً آزمایشگاه‌های فارماکوکینزی و فارماسیوتیکس تشکر و قدردانی می‌شود.

در ناحیه ژنیتال وارد مطالعه شدند. همچنین، میزان تعریق از طریق تست sniff بررسی شد. بیماران فرآورده موضعی را روزی 2 بار به مدت 15 روز دریافت کردند. با توجه به این مطالعه، این ترکیبات بدون عوارض جانبی باعث کاهش تعریق و بهبود بوی عرق شدند (18). در پژوهشی که Wang و همکارانش بر روی درمان تعریق زیاد انجام دادند، مشخص شد که ترکیب ماهونانین B با اثرات مهار آدنیلات سیکلازی باعث مهار مسیر سیگنالینگ گیرنده‌های آدرنرژیک بتا-2 می‌شود و روند تعریق را کاهش می‌دهد. در این مطالعه، با مطالعات داکینگ و طراحی مولکولی به مکانیسم مربوطه پی برده شد (19).

References

1. Azadbakht M, Akbari J, Pasandi S. Formulation of herbal antiperspirant from *parotia persica* (DC.) CA Mey. (*Hamamelis persica*) and preliminary clinical study. *J Med Plants* 2004; 3(9): 35-42 (Persian).
2. Lear W, Kessler E, Solish N, Glaser DA. An epidemiological study of hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2007; 33(1 spec no): S69-S75.
3. Nayyeri S, Azadbakht M, Chabra A, Asgarirad H, Akbari J, Davoodi A, et al. Antibacterial Activities of Gel Containing 5% Hydroalcoholic Extract of *Rhamnus cathartica* L. bark. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2020; 29(182): 106-110 (Persian).
4. Rosenblum JA, Cohen JM, Lee M. Hyperhidrosis—a case history. *Angiology* 1994; 45(1): 61-64.
5. Mahmoud RA, Hussein AK, Nasef GA, Mansour HF. Oxiconazole nitrate solid lipid nanoparticles: formulation, in-vitro characterization and clinical assessment of an analogous loaded carbopol gel. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2020; 46(5): 706-716.
6. Ebrahimzadeh MA, Khalili M, Azadbakht M, Azadbakht M. *Salvia virgata* Jacq. and *silibum marianum* L. gaertn display significant iron-chelating activity. *Int J Pharm Sci Res* 2016; 7(9): 3756-3763.
7. Nikolova M, Aneva I. European species of genus *Salvia*: distribution, chemodiversity and biological activity. *Salvia Biotechnology*: Springer; 2017; 1-30.
8. Gundo ggmaz G, Do ggan S, Arslan O. Some kinetic properties of polyphenol oxidase obtained from various *Salvia* species (*Salvia viridis* L., *Salvia virgata* Jacq. and *Salvia tomentosa* Miller). *Food science and technology international* 2003; 9(4): 309-315.
9. Koşar M, Göger F, Can Başer KH. In vitro antioxidant properties and phenolic composition of *Salvia virgata* Jacq. from Turkey. *J Agric Food Chem* 2008; 56(7): 2369-2374.
10. Nickavar B, Kamalinejad M, Izadpanah H. In vitro free radical scavenging activity of five

- Salvia species. Pak J Pharm Sci 2007; 20(4): 291-294.
11. Fakhri M, Davoodi A, Parviz M, Ghadi ZS, Mousavinasab SN, Farhadi R, et al. Characterization and HPLC analysis of manna from some Cotoneaster species. Int J Pharm Sci Res 2017; 8(12): 5360-5366.
12. Asgari Rad H, Azadbakht M, Sharifpour A, Mazloom F. Preparation and evaluation of horse chestnut seed extract gel and its effect on varicose disease symptoms. J Med Plants 2007; 2(22): 25-33 (Persian).
13. Nikolis A, Bernstein S, Kinney B, Scuderi N, Rastogi S, Sampalis JS. A randomized, placebo-controlled, single-blinded, split-faced clinical trial evaluating the efficacy and safety of KLOX-001 gel formulation with KLOX light-emitting diode light on facial rejuvenation. Clin Cosmet Investig Dermatol 2016; 9: 115-125.
14. Pillsbury III HC, Dillon MT, Buchman CA, Staecker H, Prentiss SM, Ruckenstein MJ, et al. Multicenter US clinical trial with an electric-acoustic stimulation (EAS) system in adults: final outcomes. Otol Neurotol 2018; 39(3): 299-305.
15. Kinkelin I, Hund M, Naumann M, Hamm H. Effective treatment of frontal hyperhidrosis with botulinum toxin A. Br J Dermatol 2000; 143(4): 824-827.
16. Dolianitis C, Scarff CE, Kelly J, Sinclair R. Iontophoresis with glycopyrrolate for the treatment of palmoplantar hyperhidrosis. Australasian Journal of Dermatology 2004; 45(4): 208-212.
17. Streker M, Reuther T, Hagen L, Kerscher M. Hyperhidrosis plantaris a randomized, half side trial for efficacy and safety of an antiperspirant containing different concentrations of aluminium chloride. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2012; 10(2): 115-119.
18. Gregoriou S, Rigopoulos D, Chiou Z, Papafragkaki D, Makris M, Kontochristopoulos G. Treatment of bromhidrosis with a glycine soja sterocomplex topical product. J Cosmet Dermatol 2011; 10(1): 74-77.
19. Wang Z, Cui Y, Ding G, Zhou M, Ma X, Hou Y, et al. Mahuannin B an adenylate cyclase inhibitor attenuates hyperhidrosis via suppressing β 2-adrenoceptor/cAMP signaling pathway. Phytomedicine 2017; 30: 18-27.
20. Zinger MM. Methods for the treatment of hyperhidrosis. Google Patents; 2018.
21. uraro CSP, De Almeida Marques S, Rocha-Lima ABC, De Oliveira DAG, Lopes ÉS, Aparecido CTR, et al. Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Hyperhidrosis: Case Study. Weber Medicine & Clinical Case Reports 2019; 7(1): 2449-1624.