

## تهیه فرم ژل ماسک گلوکانتیم و ارزیابی اثرات بالینی آن در انسان

دکتر سید ابوالفضل مصطفوی<sup>۱</sup>، دکتر محمد علی شا طالبی<sup>۲</sup>، دکتر احمد موحدیان عطار<sup>۳</sup>،  
دکتر حسین حجازی<sup>۴</sup>، امین متقی نژاد<sup>۵</sup>، دکتر رضا فدایی<sup>۶</sup>، جواد رمضان پور<sup>۷</sup>، پرستو زرین ضمیر<sup>۷</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** در حال حاضر ترکیبات ۵ ظرفیتی آنتی موان درمان اصلی سالک می‌باشند. پذیرش شکل داخل ضایعه‌ی این ترکیبات از سوی بیماران به علت دردناک بودن، کم می‌شود. بنابراین استفاده از یک فرم موضعی از این ترکیبات ضروری است. در این تحقیق ژل ماسک این ماده تهیه شد و ارزیابی مشخصات فیزیکی- شیمیایی و تأثیر آن در انسان بررسی گردید.

**روش‌ها:** برای ساخت فرآورده از پلیمرهای پلی‌وینیل الکل، سدیم کربوکسی متیل سلولز و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز استفاده شد. فرآورده‌ی تهیه شده در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی ۴۰ بیمار (۲۵ مرد و ۱۵ زن) مبتلا به سالک نوع مرطوب بررسی شد. کلیه‌ی بیماران درمان اصلی (مگلو مین آنتی موان داخل ضایعه به صورت هفتگی و کرایوتراپی هر دو هفته) را دریافت کردند. به علاوه، ۲۰ بیمار فرم ژل ماسک گلوکانتیم (۲ بار در روز) و ۲۰ بیمار دارونما (۲ بار در روز) به مدت ۶ هفته دریافت کردند. هر بار میزان تزریق داخل ضایعه ثبت شد. داده‌ها توسط آزمون‌های Mann-Whitney و Student-t آنالیز شد.

**یافته‌ها:** میانگین سنی افراد مورد مطالعه ۲۸/۲ سال بود. فرآورده‌ی نهایی ساخته‌شده از لحاظ فیزیکی- شیمیایی مناسب و دارای شرایط لازم بود. در گروه دریافت‌کننده‌ی فرآورده ۱۵ نفر بهبودی کامل، ۳ نفر بهبودی متوسط، ۱ نفر بهبودی خفیف و ۱ نفر عدم بهبودی داشتند. در گروه شاهد ۱۳ نفر بهبودی کامل، ۵ نفر بهبودی متوسط و ۲ نفر عدم بهبودی داشتند. همچنین در ۱ نفر به علت تشدید ضایعه درمان به صورت سیستمیک انجام گرفت. بهبودی بالینی در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = ۰/۶۳$ )، ولی در گروه استفاده‌کننده از ژل ماسک گلوکانتیم، میانگین دوز مگلو مین آنتی موان داخل ضایعه به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ( $P = ۰/۰۳$ ).

**نتیجه‌گیری:** ژل ماسک گلوکانتیم نیاز هفتگی به مگلو مین آنتی موان داخل ضایعه را کاهش داد. این کاهش دوز نشان دهنده‌ی نفوذ مناسب دارو از ژل ماسک در ضایعه می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** مگلو مین آنتی موان، ژل ماسک، سالک

**ارجاع:** مصطفوی سید ابوالفضل، شا طالبی محمد علی، موحدیان عطار احمد، حجازی حسین، متقی نژاد امین، فدایی رضا، رمضان پور جواد، زرین ضمیر پرستو. تهیه فرم ژل ماسک گلوکانتیم و ارزیابی اثرات بالینی آن در انسان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۳۱): ۳۸۹-۳۸۹

\* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای داروسازی به شماره‌ی ۳۹۰۱۸۲ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

- ۱- استاد، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی و مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- استادیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی و مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استاد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی و مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- دانشیار، گروه انگل‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۵- دانشجوی داروسازی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی و مرکز تحقیقات علوم دارویی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۶- متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، گروه مبارزه با بیماری‌ها، مرکز بهداشت استان اصفهان، اصفهان، ایران
- ۷- کارشناس، مرکز بهداشت استان اصفهان، اصفهان، ایران

Email: mostafavi@pharm.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر سید ابوالفضل مصطفوی

## مقدمه

انگل لیشمانیا می‌تواند باعث بیماری‌های مختلف شود. این بیماری‌ها شامل لیشمانیوز پوستی (سالک)، پوستی - مخاطی و احشایی (کالاآزار) می‌باشد. لیشمانیوز پوستی به دو گروه عمده‌ی دنیای قدیم (آسیا، اروپا و افریقا) و دنیای جدید (امریکای شمالی و جنوبی) تقسیم می‌شود. لیشمانیوز دنیای قدیم بیشتر توسط لیشمانیا ماژور و لیشمانیا تروپیکا ایجاد می‌شود و به دو صورت خشک و مرطوب بروز می‌کند. لیشمانیا ماژور عامل ۸۰ درصد لیشمانیوز جلدی و لیشمانیا تروپیکا عامل ۲۰ درصد لیشمانیوز جلدی در ایران می‌باشد (۱-۲).

ناقل بیماری سالک پشه‌هایی از خانواده‌ی فلوتوموس هستند که در نوع مرطوب به طور عمده فلوتوموس پاپاتاسی و در نوع خشک فلوتوموس سرزانتی می‌باشند. مخزن اصلی در نوع خشک به طور معمول انسان و در نوع مرطوب جوندگان وحشی (مانند ژربیل یا موش صحرائی و دیگر موش‌ها) می‌باشند. بیماری سالک از قدیم در ایران شناخته شده است و از آن به عنوان پشه‌گزیدگی و یا سالک یاد کرده‌اند. نام پشه‌گزیدگی نشانگر شناخت ناقل بیماری و همچنین سالک نشانگر شناخت دوره‌ی بیماری بوده است.

در کتب قدیم ایران از جمله قانون بوعلی سینا از زخمی با نام خیرونیه یاد شده است که دارای دوام طولانی و مقاوم به داروهای گوناگون است و تصور می‌شود که نشانه‌ها و علائم آن هم‌خوانی فراوانی با زخم سالک داشته باشد (۳). انگل در بدن پشه‌ی خاکی به صورت پروماستیگوت (تاژک‌دار) وجود دارد. هنگام خون‌خواری پشه‌ی خاکی ماده به شکل

پروماستیگوت وارد بدن میزبان مهره‌دار می‌شود و در بدن میزبان به شکل آماستیگوت (بدون تاژک) تبدیل می‌شود (۴). در نوع شهری مخزن بیماری انسان می‌باشد که به عنوان میزبان اصلی نیز به شمار می‌رود. ایران از مناطق اندمیک لیشمانیوز جلدی است که در اکثر موارد از نوع روستایی می‌باشد. اگر چه در تمام استان‌ها مواردی از ابتلا به این بیماری دیده می‌شود، ولی استان‌های اصفهان، فارس، یزد، بوشهر و کرمان بیشتر درگیر این بیماری هستند (۱). استان اصفهان به علت هم‌جواری با زاینده رود از کانون‌های مهم بیماری به شمار می‌رود. ناحیه‌ی اندمیک در این استان، منطقه‌ای به طول حدود صد و عرض هفت کیلومتر در شمال، شمال شرقی و شرق آن است (۳).

عامل سالک نوع مرطوب، لیشمانیا ماژور می‌باشد که به نام‌های روستایی و حیوانی هم نامیده می‌شود. دوره‌ی نهفتگی آن از ۲ هفته تا ۲ ماه متغیر است و به صورت یک پاپول قرمز در محل گزش ظاهر می‌شود. اغلب بدون درد و خارش است و به تدریج بزرگ و سطح آن برجسته می‌گردد. بعد از ۲ هفته دلمه‌ی مرکزی بر روی آن تشکیل می‌شود. این دلمه ممکن است باقی بماند یا پس از افتادن آن زخم آشکاری تشکیل شود. در طی ۲ تا ۳ ماه زخم کامل می‌گردد و قطر آن به ۳ تا ۶ سانتی‌متر می‌رسد. گاه در اطراف ضایعه‌ی اصلی ندول‌های متعدد کوچک ۲ تا ۴ میلی‌متری دیده می‌شود. بهبود ضایعه ۲ تا ۶ ماه طول می‌کشد و در نهایت جای زخم بر جای می‌ماند. ترکیبات ۵ ظرفیتی آنتی‌موان ممکن است با تداخل در گلیکولیز و سیکل اسید سیتریک و در نتیجه مهار سنتز ATP قابلیت حیات انگل را کاهش

شده است (۶)، اما برای مایکونازول و کلوتریمازول که از داروهای ضد قارچ هستند و به صورت پماد موضعی استفاده می‌شوند، نتایج چندان رضایت‌بخشی حاصل نشده است (۷).

پماد نیتریک اکساید نیز در یک مطالعه در انگلستان مورد بررسی قرار گرفت و نتایج رضایت‌بخشی از آن گزارش نشد (۸)؛ ولی در مطالعه‌ی دیگری که در سوریه بر روی این دارو انجام شده است، تأثیر موفقیت‌آمیزی بر روی سالک داشته است (۹).

با توجه به این که تأثیر گلوکانتیم در این بیماری ثابت شده است، اما شکل موضعی مؤثری از آن تهیه نشده است. در این مطالعه تهیه‌ی ژل ماسک گلوکانتیم و بررسی تأثیر آن در ضایعات ایجادشده در انسان مورد بررسی قرار گرفت. این شکل دارویی که دارای پایه‌ی ژلی می‌باشد، می‌تواند سبب آزادسازی مناسبی از دارو شود و مانند یک پانسمان زخم را پوشش دهد. از مزایای دیگر این شکل دارویی آن است که از تلقیح انگل به نواحی اطراف ضایعه و در نتیجه از گسترش آن جلوگیری می‌نماید.

## روش‌ها

### ساخت ژل ماسک

برای ساخت فراورده از پلیمرهایی مانند پلی‌وینیل الکل، سدیم کربوکسی متیل سلولز و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز استفاده شد. از ویژگی‌های این پلیمرها می‌توان به غیر سمی و غیر محرک بودن، زیست تخریب بودن، آزادسازی سریع دارو از آنان و داشتن عمر قفسه‌ای مناسب اشاره کرد (۱۰-۱۱). پس از ساخت فراورده‌های متعدد و بررسی خصوصیات فیزیکی-شیمیایی آنها بهترین فراورده‌ای که دارای شرایط مناسب بود، به عنوان

دهند. این ترکیبات بیشترین استفاده را در لیشمانیوز جلدی دارند. اگر چه دوز مورد نیاز و دوره‌ی درمانی در هر ناحیه‌ی جغرافیایی نسبت به ناحیه‌ی دیگر متفاوت است، تجویز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از این ترکیبات روزانه برای ۲۰ روز توسط FDA (Food and Drug Administration) تأیید شده است. از عوارض این دارو می‌توان به دردهای عضلانی، دردهای شکمی، ضایعات پوستی، تهوع، استفراغ و اسهال اشاره کرد. شدیدترین عارضه‌ی آنتی‌موان ۵ ظرفیتی افزایش آنزیم‌های کبدی و تغییرات در الکتروکاردیوگرام می‌باشد. تغییرات در الکتروکاردیوگرام شایع می‌باشد و بیشتر در بیمارانی که دوره‌ی درمان طولانی دارند، مشاهده می‌شود (۵، ۳).

تزریق داخل ضایعه‌ای آنتی‌موان ۵ ظرفیتی به تنهایی یا همراه روش‌های دیگر جهت ضایعات منفرد یا زخم‌های محدود ولی کوچک به کار می‌رود. در این روش تزریق در قسمت بالا و وسط زخم یک روز در میان و یا به صورت هفتگی تا هنگامی که علایم بالینی بهبود یابد، انجام می‌شود. تزریق داخل ضایعه باید در قاعده‌ی زخم یک سفیدی کامل ایجاد کند (۵). تزریق داخل ضایعه بسیاری از عوارض تزریق عضلانی را ندارد، ولی به علت دردناک بودن، پذیرش آن برای بیمار بسیار کم می‌شود. بنابراین به نظر می‌رسد تهیه‌ی یک فرم موضعی از این ترکیبات ضروری باشد.

تاکنون مطالعات زیادی در زمینه‌ی استفاده از فراورده‌های موضعی در درمان سالک صورت گرفته است. پاراموماسین موضعی یکی از معمول‌ترین داروهایی است که در سالک استفاده می‌شود و فرمولاسیون‌های موضعی از آن تهیه می‌گردد. در مطالعات انجام شده نتایج رضایت‌بخشی از آن گزارش

فراورده‌ی بهینه انتخاب شد و برای بررسی‌های بعدی مورد استفاده قرار گرفت.

برای ساخت این فراورده در ۵۰ میلی‌لیتر آب ۲ سی‌سی گلیسرین به عنوان پلاستی‌سایزر اضافه شد. گلیسرین در مقادیر کم چسبندگی مناسب را برای فراورده ایجاد نمی‌کند و در مقادیر بالا نیز احتمال ایجاد تحریک پوستی را به خصوص در زخم سالک که پوست آسیب دیده است، دارد. با استفاده از مگنت و در دمای ۸۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، ۸ گرم پلی‌وینیل‌الکل به تدریج به محلول آب و گلیسرین اضافه شد تا زمانی که حالت ژل مانند به خود بگیرد. سپس دما کاهش داده شد و محلول دارویی (حاوی ۵ گرم از پودر دارو که در ۱۰ میلی‌لیتر آب مقطر حل شده است) اضافه گردید و با استفاده از مگنت به هم زده شد. در ادامه ۵ میلی‌لیتر الکل برای سریع‌تر شدن زمان خشک شدن فراورده به آن اضافه گردید. با این مقدار الکل فراورده در زمان ۲۵ دقیقه خشک می‌شود و مانند یک پانسمان زخم را پوشش می‌دهد. اگر مقادیر کمتری الکل استفاده شود، مدت زمان خشک شدن فراورده افزایش می‌یابد که مطلوب نیست. پس از تهیه‌ی این فراورده پایداری آن مورد آزمون قرار گرفت. میزان ماده‌ی مؤثره در فرمولاسیون نهایی دو درصد است. در تزریق داخل ضایعه ۰/۵ تا ۲ میلی‌لیتر از آمپول داخل ضایعه به صورت یک روز در میان یا هفتگی تزریق می‌شود. به طور نمونه در یک ضایعه‌ی یک سانتی‌متری به طور معمول ۰/۵ تا یک میلی‌لیتر تزریق می‌شود. میزان ماده‌ی مؤثره در ۰/۵ میلی‌لیتر ۴۲/۵ میلی‌گرم و در یک میلی‌لیتر ۸۵ میلی‌گرم است.

در فراورده‌ی نهایی ما نیز در یک گرم از فراورده،

۲۰ میلی‌گرم ماده‌ی مؤثره وجود دارد. در یک زخم یک سانتی‌متری در صورت استفاده‌ی دو بار در روز از ژل ماسک، ۰/۷ گرم از فراورده بر روی موضع قرار داده می‌شود. میزان ماده‌ی مؤثره در این مقدار فراورده ۱۴ میلی‌گرم است که در یک هفته معادل ۸۸ میلی‌گرم می‌شود و معادل تزریق داخل ضایعه به صورت هفتگی است.

### بررسی پایداری فراورده

برای بررسی پایداری فراورده از آزمایش تغییرات دمایی استفاده شد. آزمایش تغییرات دمایی از جمله آزمایشات تسریع شده است. در این آزمایش فراورده‌ی تهیه شده در شرایط مختلف سرد و گرم شدن، در دوره‌های متوالی قرار می‌گیرد. فراورده‌ای پایدار محسوب می‌شود که بتواند این شرایط را تحمل کند و کیفیت آن تغییر نکند.

در این آزمایش فراورده‌ی تهیه شده ۴۸ ساعت در دمای ۵۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، ۴۸ ساعت در دمای اتاق و ۴۸ ساعت در دمای ۱۵ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داده شد. پس از آن فراورده از لحاظ مشخصات ظاهری، یکنواختی، دو فاز شدن و چروکیدگی مورد بررسی قرار گرفت.

### بررسی آزادسازی دارو در محیط *In vitro*

آزادسازی دارو در محیط بافر فسفات با pH برابر ۶/۸ و دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و با استفاده از سل فرانس صورت گرفت. ۰/۵ گرم از فراورده روی فیلترهای دستگاه سل فرانس قرار داده شد. در فواصل زمانی ۵ دقیقه، نمونه‌های ۱ میلی‌لیتر گرفته و به همان مقدار بافر فسفات به مخزن حلال اضافه شد. نمونه‌ها توسط دستگاه ICP (Inductively coupled plasma) توسط دستگاه ICP مورد بررسی قرار گرفت.

## روش انتخاب جمعیت مورد مطالعه و انجام

## مطالعات بالینی

طی یک کارآزمایی بالینی دوسوکور تعداد ۴۰ بیمار به صورت تصادفی از بین بیماران مراجعه‌کنندگان به مرکز پوست و سالک شهرستان گز (در استان اصفهان) که برای آن‌ها لیشمانیوز تشخیص داده شده بود، انتخاب شدند. شرایط ورود بیماران به مطالعه شامل وجود زخم با قطر کمتر از ۵ سانتی‌متر، وجود تعداد ۵ ضایعه یا کمتر و گذشت کمتر از ۳ ماه از دوره‌ی بیماری بود. بیمارانی که ضایعات آن‌ها بر روی صورت نزدیک چشم و یا روی بینی و گوش بود، وارد مطالعه نشدند. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل بارداری و شیردهی، ضایعات لپوپوید و اسپرتوکوئید، مصرف داروهای سرکوب‌کننده‌ی ایمنی در ۶ ماه گذشته و مشاهده‌ی عوارض جانبی شدید و یا بدتر شدن ضایعه بود.

از بیمارانی که مایل به شرکت در مطالعه بودند، بعد از توجیه اهداف و فواید طرح، رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ گردید. در مورد اطفال نیز رضایت‌نامه از والدین آن‌ها اخذ شد.

بیماران به طور تصادفی به دو گروه شاهد و مورد (هر گروه ۲۰ نفر) تقسیم شدند. پیش از شروع مداخله، مشخصات بیمار شامل سن، جنس، تعداد ضایعه، نوع و اندازه‌ی ضایعه از طریق پرسشنامه‌ی طراحی شده ثبت گردید.

کلیه‌ی بیماران با شرایط به نسبت یکسان (از لحاظ اندازه‌ی زخم، زمان شروع بیماری و سن بیمار) انتخاب شدند. کلیه‌ی بیماران درمان اصلی (تزریق داخل ضایعه‌ی مگلو مین آنتی‌موان به صورت هفتگی و کرایوتراپی هر دو هفته یک بار و حداکثر تا

۶ هفته) را دریافت کردند. بیماران گروه مورد ژل ماسک گلوکانتیم و بیماران گروه شاهد ژل ماسک دارونما را به صورت ۲ بار در روز دریافت کردند. ظاهر فراورده‌ی درمانی و دارونما به گونه‌ای آماده شد که بیمار و پزشک از نوع درمان اطلاعی نداشتند. طول مدت مداخله ۶ هفته بود. مگلو مین آنتی‌موان داخل ضایعه به صورت هفتگی تا اندازه‌ی تزریق می‌شد که ضایعه و حاشیه‌ی یک میلی‌متری اطراف آن به طور کامل سفید و سفت شود. میزان تزریق داخل ضایعه در هر بار تزریق ثبت شد.

جهت بررسی میزان بهبودی در این بیماران تعاریف زیر مورد استفاده قرار گرفت:

- الف - بهبودی کامل: از بین رفتن ضایعه به طور کامل  
 ب- بهبودی متوسط: کوچک شدن اندازه‌ی ضایعه بیش از ۵۰ درصد  
 ج- بهبودی خفیف: کوچک شدن اندازه‌ی ضایعه کمتر از ۵۰ درصد  
 د- عدم بهبودی: عدم کاهش قابل ملاحظه‌ی اندازه‌ی ضایعه  
 ه- تشدید ضایعه: افزایش اندازه‌ی ضایعات مورد بررسی

و- عود ضایعه: ایجاد مجدد ضایعه پس از بهبودی آن

در این مطالعه بیماران تا ۲ ماه بعد از اتمام درمان از نظر عود ضایعه پایش شدند. در این مدت وضعیت هر ضایعه از لحاظ اندازه و میزان بهبودی کلینیکی هر هفته توسط پزشک برآورد و ثبت شد.

## یافته‌ها

فراورده‌ها از نظر ویژگی‌های ظاهری مانند وجود حباب،

فرآورده در مدت زمان ۳۰ دقیقه ماده‌ی دارویی را آزاد می‌کند. این زمان بر اساس استانداردهای فارماکوپه‌ای مناسب بود (شکل ۱).

با توجه به این که تعداد و نوع ضایعه می‌تواند در بهبودی و پاسخ به درمان اثرگذار باشد، بنابراین ابتدا نوع ضایعات بیماران شرکت‌کننده در این طرح مشخص شد (جدول ۱).

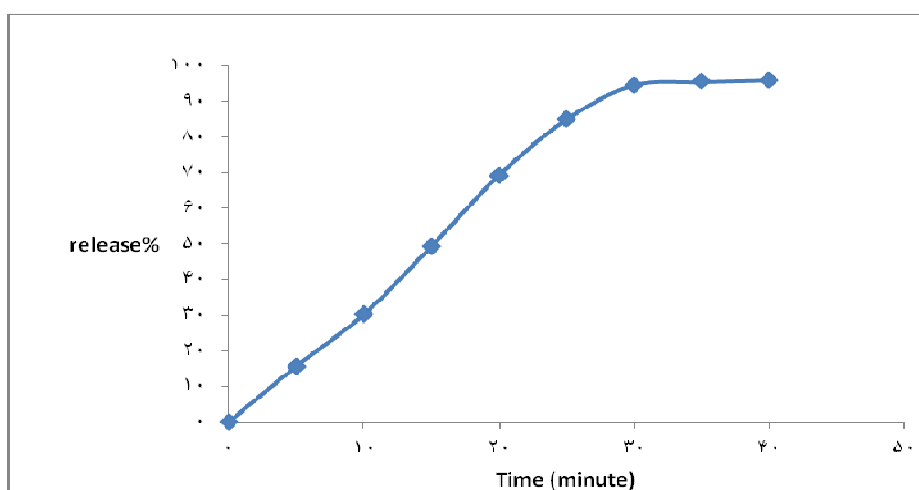
مشخصات دموگرافیک دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۲).

اندازه‌ی ضایعه در شروع درمان نیز در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۳).

مقایسه‌ی میزان بهبودی در هر دو گروه در جدول ۴ نشان داده شده است.

یکنواختی پخش و وجود ذرات قابل لمس در فرمول بررسی شدند. فرآورده‌های حاوی پلیمر پلی‌وینیل‌الکل و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز به طور کامل بدون حباب و ذرات قابل لمس بودند، ولی فرآورده‌های حاوی سدیم کربوکسی متیل سلولز ظاهر چندان مناسبی نداشتند. در بررسی پایداری فرآورده‌ها نیز فرآورده‌ی حاوی پلی‌وینیل‌الکل پایداری خود را حفظ کرد و جداسازی فاز رخ نداد، ولی در فرآورده‌های حاوی سدیم کربوکسی متیل سلولز و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز جداسازی فاز رخ داد. این نتایج نشان‌دهنده‌ی مناسب‌تر بودن پلیمر پلی‌وینیل‌الکل برای ساخت فرآورده نهایی بود.

آزادسازی فرمولاسیون منتخب نشان داد که این



شکل ۱. پروفایل درصد آزادسازی گلوکانتیم در محیط بافر فسفات با pH برابر ۶/۸

جدول ۱. نوع و تعداد ضایعات در افراد مورد مطالعه

| نوع ضایعه | گروه مورد | گروه شاهد |
|-----------|-----------|-----------|
| پاپول     | ۶         | ۵         |
| زخم       | ۸         | ۱۰        |
| پلاک      | ۴         | ۲         |
| ندول      | ۲         | ۳         |

جدول ۲. مشخصات دموگرافیک افراد شرکت‌کننده در مطالعه

| گروه شاهد | گروه مورد |  |
|-----------|-----------|--|
| ۲۹        | ۲۷/۴      | سن (سال)   |
| ۲۰        | ۲۰        | جنس  |
| ۸         | ۷         | زن   |
| ۱۲        | ۱۳        | مرد  |
| ۱/۶       | ۱/۶       | میانگین تعداد ضایعات                             |
| ۱/۵۲      | ۱/۵۹      | میانگین اندازه‌ی ضایعات قبل از درمان (سانتی‌متر) |
| ۱/۵       | ۱/۶       | میانگین زمان بیماری قبل از درمان (ماه)           |

جدول ۳. میانگین اندازه‌ی ضایعه در طول دوره‌ی درمان بر حسب میلی‌متر

| مقدار P | گروه شاهد | گروه مورد |                                |
|---------|-----------|-----------|--------------------------------|
| ۰/۸۱    | ۱۵/۲      | ۱۵/۹      | اندازه‌ی ضایعه در شروع درمان   |
| ۰/۸۵    | ۱۲/۶      | ۱۳/۱      | اندازه‌ی ضایعه در هفته‌ی اول   |
| ۰/۸۷    | ۱۰/۱۵     | ۱۰/۵      | اندازه‌ی ضایعه در هفته‌ی دوم   |
| ۰/۸۴    | ۷/۶       | ۸/۰       | اندازه‌ی ضایعه در هفته‌ی سوم   |
| ۰/۹۰    | ۵/۶       | ۵/۸       | اندازه‌ی ضایعه در هفته‌ی چهارم |
| ۰/۹۴    | ۴/۰       | ۳/۹       | اندازه‌ی ضایعه در هفته‌ی پنجم  |
| ۰/۸۰    | ۲/۶       | ۲/۲       | اندازه‌ی ضایعه در هفته ششم     |

جدول ۴. مقایسه‌ی پاسخ به درمان بر اساس سطوح درمانی تعریف‌شده

| مقدار P | گروه شاهد | گروه مورد | پاسخ به درمان |
|---------|-----------|-----------|---------------|
|         |           |           | هفته‌ی سوم    |
| ۰/۸۰    | ۵         | ۶         | بهبودی کامل   |
| ۰/۶۳    | ۶         | ۷         | بهبودی متوسط  |
| ۰/۸۵    | ۷         | ۵         | بهبودی خفیف   |
| ۰/۹۰    | ۲         | ۲         | عدم بهبودی    |
| ۰/۹۵    | ۰         | ۰         | تشدید ضایعه   |
|         |           |           | هفته‌ی ششم    |
| ۰/۶۸    | ۱۳        | ۱۵        | بهبودی کامل   |
| ۰/۵۸    | ۵         | ۳         | بهبودی متوسط  |
| ۰/۶۲    | ۰         | ۱         | بهبودی خفیف   |
| ۰/۷۲    | ۲         | ۱         | عدم بهبودی    |
| ۰/۷۰    | ۱         | ۰         | تشدید ضایعه   |

علت استفاده از پلیمر پلی‌وینیل الکل (یک پلیمر غیر محرک) و همچنین گلیسرین در مقادیر کم بود.

در هیچ کدام از دو گروه عارضه‌ی خاصی (قرمزی و خارش شدید) مشاهده نشد که می‌تواند به

میزان بهبودی در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = 0/35$ ). اگر چه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری در میزان بهبودی بالینی در دو گروه وجود نداشت، اما در گروه استفاده‌کننده از ژل ماسک، میانگین دوز مگلو مین آنتی‌موان داخل ضایعه  $0/74 \pm 0/33$  میلی‌لیتر) نسبت به گروه شاهد  $1/02 \pm 0/43$  میلی‌لیتر) به طور معنی‌داری ( $P = 0/03$ ) کمتر بود.

### بحث

در درمان لیشمانیوز جلدی دنیای قدیم درمان موضعی یا روش‌های درمانی فیزیکی در بسیاری از موارد کافی می‌باشد؛ چرا که تمایل قوی به بهبودی خود به خودی وجود دارد. در این مطالعه اثر موضعی ژل ماسک گلوکانتیم به همراه گلوکانتیم سیستمیک در مقایسه با گلوکانتیم به همراه ژل ماسک دارونما مورد بررسی قرار گرفت.

برای درمان موضعی چند موضوع را باید مد نظر قرار داد: اول این که بیماری نباید به غدد لنفاوی منطقه‌ای انتشار یافته باشد، دوم این که عوامل درمانی باید بتوانند در ضایعه نفوذ کنند و همچنین درمان باید عوارض کمتری در مقایسه با درمان سیستمیک داشته باشد. مطالعات متعددی از فراورده‌های موضعی در درمان سالک استفاده کرده‌اند. در یک مطالعه‌ی تصادفی دوسوکور، اصیلان و همکاران اثرات پماد پاراموایسین ۱۵ درصد را به همراه اوره ۱۰ درصد در درمان لیشمانیا ماژور در اصفهان بررسی کردند و هیچ تفاوتی بین گروه مورد و شاهد مشاهده نکردند (۱۲). در مطالعه‌ی دیگری در اصفهان، اثربخشی پماد پاراموایسین به همراه ماده افزایش‌دهی جذب متیل بنزونیوم کلراید در مقابل دارونما بررسی شد که

تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شد (۱۳). علت این بهبودی را اثرات متیل بنزونیوم دانسته‌اند. ترکیب پاراموایسین و متیل بنزونیوم کلراید با نام تجاری TEVA در برخی از کشورها وجود دارد، ولی دارای تحریک و عدم تحمل زیادی (سوزش) است که ممکن است به علت درصد بالای متیل بنزونیوم کلراید باشد. میلنفوسین یک ماده‌ی ضد نئوپلاسم است. اثربخشی شکل خوراکی آن در درمان سالک به اثبات رسیده است و فرم موضعی آن با نام Miltex در درمان سالک در برخی از کشورها استفاده می‌شود (۱۴). اثربخشی Miltex در موش نیز اثبات شده است (۱۵).

Imiquimod نیز به شکل تجاری با نام کرم Aldara در درمان زگیل وجود دارد که اثربخشی آن در درمان سالک در موش ثابت شده است (۱۶). این دارو در بیماران مقاوم به گلوکانتیم در پرو در کنار گلوکانتیم باعث بهبودی بیماران شده است (۱۷).

اثرات موضعی برخی ترکیبات ضد لیشمانیای دیگر از جمله سدیم استیو گلوکونات (که یک آنتی‌موآن ۵ ظرفیتی است) در موش مورد بررسی قرار گرفته است. در یک مطالعه، از پارافین به عنوان پایه استفاده شد و هیچ ماده‌ی افزایش‌دهی جذب نیز به فراورده اضافه نگردید و تأثیری مشاهده نشد (۱۸). به جز این موارد، مطالعه‌ی دیگری که ترکیبات آنتی‌موان ۵ ظرفیتی را به صورت موضعی استفاده نموده باشند، مورد دیگری یافت نشد. ترکیبات ۵ ظرفیتی آنتی‌موان انتخاب اول درمانی در سالک می‌باشد، ولی به علت عوارض زیاد در فرم تزریقی و دردناک بودن در شکل داخل ضایعه و همچنین عدم وجود یک فراورده‌ی موضعی مناسب و بدون عارضه، تهیه‌ی یک شکل



نکته‌ی مهم در فراورده‌های موضعی، استفاده از یک پایه‌ی مناسب است که توانایی آزادسازی دارو را داشته باشد و نیز استفاده از مواد افزاینده‌ی جذب است که نفوذ دارو را افزایش دهد؛ البته تا میزانی که خود ماده‌ی افزاینده‌ی جذب موجب تحریک پوست نگردد. با توجه به این موضوع که بسیاری از عوارض مگلو مین آنتی‌موان در دوزهای بالا مشاهده می‌شود و این که این فراورده در کاهش دوز مصرفی مگلو مین آنتی‌موان داخل ضایعه مؤثر است، پیشنهاد می‌شود که مطالعه‌ی وسیع‌تری برای بررسی اثرات آن در کاهش دوز مگلو مین آنتی‌موان تزریقی انجام شود.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از پشتیبانی مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تشکر و قدردانی می‌گردد.

موضعی از آن ضروری به نظر می‌رسد. هدف از این مطالعه، تهیه‌ی ژل ماسک گلوکانتیم بود که هم مثل یک پایه‌ی ژلی، آزادسازی دارو را انجام دهد و هم مانند یک پانسمان زخم را پوشش دهد به این علت که در سالک یکی از مشکلات، تلقیح انگل به نواحی اطراف ضایعه و در نتیجه گسترش ضایعه می‌باشد.

در بررسی بالینی انجام شده میزان بهبودی در دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان نداد، ولی در گروه استفاده‌کننده از ژل ماسک نیاز به مگلو مین آنتی‌موان داخل ضایعه به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد کمتر بود؛ به طوری که در گروه دریافت‌کننده‌ی ژل ماسک گلوکانتیم میانگین دوز گلوکانتیم داخل ضایعه ۰/۷۴ میلی‌لیتر و در گروه دارونما ۱/۰۲ میلی‌لیتر بود. این موضوع نشان می‌دهد که فراورده‌ی تهیه‌شده توانسته است که به داخل ضایعه نفوذ کند و نیاز به مگلو مین آنتی‌موان داخل ضایعه را کاهش دهد.

### References

1. Ershadi MR, Zahraei-Ramazani AR, Akhavan AA, Jalali-Zand AR, Abdoli H, Nadim A. Rodent control operations against zoonotic cutaneous leishmaniasis in rural Iran. *Ann Saudi Med* 2005; 25(4): 309-12.
2. Bailey MS, Lockwood DN. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol* 2007; 25(2): 203-11.
3. Nilforoushzadeh M, Sadeghian G. Cutaneous leishmaniasis. 1<sup>st</sup> ed. Isfahan, Iran: Isfahan University of Medical Sciences; 2002. [In Persian].
4. Lewis DJ. The biology of Phlebotomidae in relation to leishmaniasis. *Annu Rev Entomol* 1974; 19: 363-84.
5. Gonzalez U, Pinart M, Reveiz L, Alvar J. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD005067.
6. Kim DH, Chung HJ, Bleys J, Ghohestani RF. Is paromomycin an effective and safe treatment against cutaneous leishmaniasis? A meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3(2): e381.
7. Larbi EB, al-Khawajah A, al-Gindan Y, Jain S, Abahusain A, al-Zayer A. A randomized, double-blind, clinical trial of topical clotrimazole versus miconazole for treatment of cutaneous leishmaniasis in the eastern province of Saudi Arabia. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52(2): 166-8.
8. Davidson RN, Yardley V, Croft SL, Konecny P, Benjamin N. A topical nitric oxide-generating therapy for cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94(3): 319-22.
9. Zeina B, Banfield C, al-Assad S. Topical glyceryl trinitrate: a possible treatment for cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22(5): 244-5.
10. Punitha S, Girish Y. Polymers in muco adhesive buccal drug delivery system -A review. *Int J Res Pharm Sci* 2010; 1(2): 170-86.
11. Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57(11): 1666-91.
12. Asilian A, Jalayer T, Whitworth JA, Ghasemi

- RL, Nilforooshzadeh M, Olliaro P. A randomized, placebo-controlled trial of a two-week regimen of aminosidine (paromomycin) ointment for treatment of cutaneous leishmaniasis in Iran. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53(6): 648-51.
13. Asilian A, Davami M. Comparison between the efficacy of photodynamic therapy and topical paromomycin in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31(5): 634-7.
14. Clive S, Leonard RC. Miltefosine in recurrent cutaneous breast cancer. *Lancet* 1997; 349(9052): 621-2.
15. Schmidt-Ott R, Klenner T, Overath P, Aebischer T. Topical treatment with hexadecylphosphocholine (Miltex) efficiently reduces parasite burden in experimental cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93(1): 85-90.
16. Buates S, Matlashewski G. Treatment of experimental leishmaniasis with the immunomodulators imiquimod and S-28463: efficacy and mode of action. *J Infect Dis* 1999; 179(6): 1485-94.
17. Ilg T, Fuchs M, Gnau V, Wolfram M, Harbecke D, Overath P. Distribution of parasite cysteine proteinases in lesions of mice infected with *Leishmania mexicana* amastigotes. *Mol Biochem Parasitol* 1994; 67(2): 193-203.
18. El-On J, Jacobs GP, Witztum E, Greenblatt CL. Development of topical treatment for cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major* in experimental animals. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26(5): 745-51.

## Preparation and Evaluation of Clinical Effects of Glucantime Gel Mask

Sayed Abolfazl Mostafavi PhD<sup>1</sup>, Mohammad Ali Shatalebi PhD<sup>2</sup>,  
Ahmad Movahedian Attar PhD<sup>3</sup>, Hossein Hejazi PhD<sup>4</sup>, Amin Mottaghinejad<sup>5</sup>,  
Reza Fadaei MD<sup>6</sup>, Javad Ramezanzpour<sup>7</sup>, Parastoo Zarrinzamir<sup>7</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Pentavalent antimony compounds are the main treatment for cutaneous leishmaniasis. Usually, this drug is injected into the lesion for acute treatment, which is very painful and results in low patient compliance. In this study we sought to prepare a topical form of this drug, which is not available in the market.

**Methods:** In this study glucantime gel mask was prepared by using polyvinyl alcohol (PVA), sodium carboxymethylcellulose, and hydroxypropyl methylcellulose as the base polymer and glycerin as the plasticizer. The gel mask was optimized, evaluated for physicochemical properties, and examined on 40 patients with cutaneous leishmaniasis. Patients were randomly divided into control and test groups. All patients received weekly intralesional injection of meglumine antimoniate as routine care. The prepared gel mask was applied twice a day in the test group, and the control group received the placebo gel mask.

**Findings:** PVA was used because its consistency value is better and it causes the rapid release of drug from the base. The optimized formulation showed good physicochemical property. 25 males and 15 females participated in the clinical trial with the mean age of 28.2 years for 6 weeks. There were no significant differences between the two groups in terms of gender, age, and duration of disease. In the test group, 15 patients achieved complete cure at the end of week 6, 2 moderate cure, and 1 mild cure, and 1 patient did not have an acceptable cure. In the control group, 13 patients achieved complete cure and 5 moderate cure, 2 showed no improvement, and in 1 patient the lesion got worse.

**Conclusion:** The gel mask reduces the weekly meglumine antimoniate requirement. This reduction shows the appropriate penetration of the drug from the gel into the lesion.

**Keywords:** Meglumine antimoniate, Gel mask, Leishmaniasis

**Citation:** Mostafavi SA, Shatalebi MA, Movahedian Attar A, Hejazi H, Mottaghinejad A, Fadaei R, et al. **Preparation and Evaluation of Clinical Effects of Glucantime Gel Mask.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(231): 389-99

\* This paper is derived from a Pharm D thesis No. 390182 in Isfahan University of Medical Sciences.

1- Professor, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences AND Isfahan Pharmaceutical Sciences Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences AND Isfahan Pharmaceutical Sciences Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Professor, Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, AND Isfahan Pharmaceutical Sciences Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4. Associate Professor, Department of Parasitology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Student of Pharmacy, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences AND Isfahan Pharmaceutical Sciences Research Center AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

6- Specialist in Infectious Diseases, Isfahan Province Health Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

7- Isfahan Province Health Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Sayed Abolfazl Mostafavi PhD, Email: mostafavi@pharm.mui.ac.ir