



Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy

Pharm. D Thesis

Title:

**Formulation and physicochemical evaluation of niosomal
azelaic acid in topical cream base**

by:

Amin Heidari

Supervisors:

Dr. Payam Khazaeli

Dr. Abbas Pardakhti

Dr. Mahdi Rezaeifar

Winter 2019

Thesis No:1072



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان :

تهیه‌ی فرمولاسیون نیوزومی آزلائیک اسید در پایه کرم و بررسی خواص
فیزیکو شیمیایی آن

توسط :

امین حیدری

اساتید راهنما:

دکتر پیام خزائلی

دکتر عباس پرداختی

دکتر مهدی رضایی فر

زمستان ۱۳۹۷

Abstract

Introduction: Acne is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous gland caused by androgen-induced increased sebum production, keratinization, inflammation and due to **Propionibacterium acnes activity. Besides there are some other cases such as diet and family history which can result in acne that is not proven yet. Facial acne is more common in teenagers but it can remain in adulthood too. There is verity of treatment procedure such as topical treatment, systemic treatment or combination of these (1).** Azelaic acid is a natural saturated dicarboxylic acid which on topical application has been detected to be effective in the treatment of comedonal and inflammatory acne (2). Topical noisome can be used as a local depot of drug to make a sustain release system, as rate-limiting membrane barrier for the modulation of systemic absorption of drugs, and as a penetration enhancer (3).

Material methods: Niosomal formulations were prepared from nonionic surfactants including sorbitan esters (Span 20, 40, 60 and 80), polysorbates (Tween 20, 40, 60 and 80) and cholesterol with different molar ratios by thin layer hydration method at 60°C. The ability to form niosomes was studied by optical microscope and particle size analysis of vesicles was evaluated by laser light diffraction method up to six months. Determination of the drug in niosome and cream formulation was carried out using non-aqueous titration in di-methyl-formamid (DMF). The release of azelaic acid was evaluated by using Franz diffusion cell.

Results: The best niosome was prepared with a composition of 35% Span60, 35% Tween60 and 30% cholesterol. The resultant niosome had suitable physical stability for 6 months. Encapsulation amount of the drug in niosome was about 89.3%. Also, the amount of drug release from the cream was twice as much as the market azelaic acid topical formulation.

Discussion and conclusion: The efficacy of topical anti-acne drugs is well established. The local side effects, however, mainly cutaneous irritation, erythema, dryness, peeling and scaling, are remain as major problems. Novel vesicular and particulate drug delivery systems have been proposed to reduce the side effects of drugs commonly used in the topical treatment of acne. In a series of investigations using 20% azelaic acid cream as a therapy for acne, it was found that the treatment, compared with its placebo, significantly reduced inflamed lesions after 1 month and non-inflamed lesions after 2

months. In this study, niosomal azelaic acid cream formulation was prepared with good quality, significant stability, and appropriate drug release. It could be topically entered into clinical studies for the treatment of patients suffering from acne.

Keywords: Acne, Azelaic acid, Niosome, Cream base

خلاصه فارسی

مقدمه: آکنه و لگاریس یک بیماری التهابی غدد سباسه می‌باشد که به واسطه افزایش ترشح هورمونهای آندروژنی، کراتینیزاسیون لایه شاخی و یا فعالیت باکتری به نام پروپینیوم آکنه می‌باشد. علاوه بر این‌ها به نظر می‌رسد برخی عوامل در ایجاد این بیماری موثرند که چگونگی آن هنوز به اثبات نرسیده است. از این عوامل میتوان به رژیم غذایی اشاره کرد. روش‌های درمان مختلفی برای این بیماری که به طور کلی به روشهای موضعی، سیستمیک یا ترکیب این دو تقسیم می‌شوند (۱). آزلائیک اسید یک دی‌کربوکسیلیک اسید طبیعی است که اثرات موضعی آن در درمان آکنه های التهابی کومدونال به اثبات رسیده است (۲). فرم دارویی حاوی نیوزوم، میتواند به صورت منبعی از دارو برای افزایش نفوذ پذیری یا افزایش مدت ماندگاری دارو در موضع (داروی پیوسته رهش) به کار برود (۳).

روش کار: فرمولاسیونهای نیوزومی با استفاده از سورفاکتانهای غیر یونی پلی سوربات (توین ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰) و استرهای سوریتان (اسپان ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰) به همراه کلسترول و با درصدهای مولی مختلف به روش هیدراتاسیون لایه نازک چربی، در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد ساخته شد. ساخت نیوزومها توسط میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفت و آنالیز اندازه ذره ای توسط روش پراش لیزر به کمک دستگاه مالورن مورد در طی ۶ ماه مورد بررسی قرار گرفت. تعیین مقدار دارو در نیوزوم و کرم با کمک تیتراسیون در محیط غیر ابی دی متیل فرمامید (DMF) انجام شد. از ادسازی آزلائیک اسید نیز به کمک سلول انتشار فراز مورد مطالعه قرار گرفت.

نتیجه گیری: بهترین نیوزوم با ترکیبی از توین و اسپان ۴۰ به همراه کلسترول با کسر مولی ۳۵:۳۵:۳۰ حاصل شد. این فرمولاسیون در طی شش ماه پایداری مناسبی داشت. میزان محبوس سازی دارو در این فرمولاسیون

۸۹/۶٪ بدست آمد و همچنین آزادسازی دارو از این فرمولاسیون در حدود ۲ برابر آزاد سازی دارو از فرمولاسیون رایج موجود در بازار دارویی ایران بود.

بحث و نتیجه گیری: اثر بخشی داروهای ضد آکنه به خوبی ثابت شده است، با این وجود مشکل رایج در این نوع روش درمانی عموماً تحریکات پوستی نظیر قرمزی، خارش و... میباشد. سیستمهای دارورسانی نوین برای کاهش این نوع عوارض تاثیر گذارند. در این مطالعه کرم نیوزومال آزلائیک اسد با پایداری مناسب و آزاد سازی قابل توجه تهیه و مورد مطالعه قرار گرفت. این فرمولاسیون میتواند به صورت موضعی مورد استفاده قرار گرفته و مورد مطالعات بالینی قرار بگیرد.

کلمات کلیدی: آکنه، آزلائیک اسید، نیوزوم، کرم.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

پایان نامه آقای امین حیدری دانشجوی داروسازی ورودی ۹۱ به شماره: ۱۰۷۲

تحت عنوان:

"تیمه فرمولاسیون نیوزومی آزلانیک اسید پایه کرم و بررسی خواص فیزیکوشیمیایی آن"

اساتید راهنما:

۱- دکتر پیام خزانلی

۲- دکتر عباس پرداختی

۳- دکتر مهدی رضایی فر

هیئت محترم داوران به ترتیب حروف الفبا:

۱- دکتر مهدی انصاری

۲- دکتر مصطفی پورنامداری

۳- دکتر غلامرضا دهقان

۴- دکتر سامان محمدی

در تاریخ ۹۷/۱۲/۲۶ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹.۳
(با حروف) نوزده و سه به تصویب رسید.

دکتر یعقوب پورشجاعی
رئیس اداره پایان نامه

دکتر محمود رضا حیدری
رئیس دانشکده

