

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران

پردیس بین الملل - دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان:

فرمولاسیون و بررسی خواص فیزیکوشیمیایی ژل نیوزومی ترانگزامیک اسید با

کاربرد در درمان ملاسما

اساتید راهنما:

دکتر اسماعیل حریریان

دکتر پیام خزائلی

نگارش:

لیلا مشکوه

سال تحصیلی:

۱۳۹۶-۹۷

## خلاصه :

**مقدمه:** معرفی فرم های جدید وزیکولی نظیر پرونیوزوم، نیوزوم و لیپوزوم پیشرفت بزرگی در سیستم های دارورسانی ایجاد کرده است. معرفی این سیستم های جدید دارورسانی باعث شده که نفوذپذیری دارو، جذب دارو به شکل موضعی افزایش یابد، ضمن اینکه عوارض جانبی هم کمتر شده است.

ترانگزامیک اسید از گروه داروهای همواستاتیک است اما به مقدار وسیع در درمان ملاسما بکار میرود. مکانیسم اثر این دارو ممانعت از تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین فعال است. این دارو در آب محلول است قبلا انواع اشکال دارویی خوراکی و تزریقی آن در درمان ملاسما بکار برده شده ولی نتایج خوبی به دست نیامده است. لذا هدف این مطالعه تهیه و بررسی خواص فیزیکی شیمیایی نوع نیوزومی این دارو بوده تا در مرحله بعد در کاربرد درمانی مورد بررسی بیشتری قرار گیرد.

**روش کار:** فرمولاسیونهای نیوزومی ترانگزامیک اسید با استفاده از سورفاکتانتهای غیر یونی شامل استرهای سوربیتان (اسپن ۴۰ و ۶۰)، پلی سورباتها (توئین ۴۰ و ۶۰) در حضور کلسترول به روش هیدراتاسیون لایه نازک تهیه شد تعیین مقدار ترانگزامیک اسید به روش تیتراسیون صورت گرفت. خصوصیات نیوزومها شامل مشاهده میکروسکوپی از نظر پدیده هایی مانند وجود کریستال، وجود ذره یا قطره سورفاکتانت، آزاد سازی ترانگزامیک اسید از نیوزوم ها، توزیع اندازه ذره ای، در صد محبوس سازی، پایداری فیزیکی با گذشت ۶ ماه در این مطالعه کنترل گردید.

**نتایج:** در میان تمام نیوزومهای تشکیل شده ترانگزامیک اسید، تنها فرمولاسیون Span40 Tween40 (60:40) به دلیل عدم رسوب به عنوان فرمولاسیون برتر انتخاب شد. وزیکولهای، کروی و چند لایه بودند. متوسط اندازه ذره ای نیوزومها ۷,۷۶ میکرومتر بود. نیوزومهای تهیه شده با کمترین تغییرات اندازه ذره ای در طی ۶ ماه در درجه حرارت یخچال پایداری فیزیکی داشتند. درصد محبوس سازی ترانگزامیک اسید ۸۲,۵٪ بود. میزان آزادسازی از نیوزوم ها پس از گذشت ۱۸۰ دقیقه، برابر ۲۹,۲۸٪ در مقایسه با ۴۴,۳۲٪ محلول آن است.

**بحث و نتیجه گیری:** درصد محبوس سازی بالای ترکیب پایداری نسبتاً خوب نیوزومها در زمان نگهداری در درجه حرارت یخچال، توزیع اندازه ذره‌های مناسب و آزاد سازی کند ترانگزامیک اسید محبوس شده در شرایط برون تنی احتمال موفقیت استفاده از نیوزومهای تهیه شده در جهت اصلاح کاربرد موضعی دارو را مطرح میکنند.

**کلمات کلیدی:** ملاسما، ترانگزامیک اسید، نیوزوم

## **Abstract:**

**Introduction and background:** Development of new vesicular forms of drug delivery systems; like proniosomes, niosomes and liposomes have brought large head way in the novel drug carrier systems. Introducing of this novel drug delivery systems cause to increase the local penetration, absorption of drug and also decrease in its side effects. Tranexamic Acid belongs to the hemostatics category, which is widely used drug in the treatment of melasma. Mechanism of action of this drug is inhibiting transition of plasminogen to active plasmin. This drug is practically soluble in water.

Many conventional dosages (oral and microinjection) forms for Melasma treatment have been formulated earlier, but they did not show good results. Therefore, the purpose of this study was attempting to formulate tranexamic acid in the form of niosomes as well as evaluation of its physico-chemical properties.

**Methods:** Tranexamic Acid in niosomal form was obtained by film hydration method. Different kinds of sorbitan esters (Span 20, 40, 60 and 80), polysorbates (Tween20, 40, 60 and 80) in the presence of cholesterol were used for vesicular formulations. In vitro characterization of niosomes including microscopic observation, release of Tranexamic Acid in niosomal form, size analysis, physical stability during 6 months period, the presence of crystals and encapsulation efficiency were studied. Tranexamic Acid concentration was measured by titration.

### **Results:**

Tranexamic Acid in niosomal form formulations, were prepared using different ratios of span/tween as surfactants. From which only span/tween 40 (40:60) was selected because no oxidation and sedimentation were detected.

Vesicles were shown spherical multi – lamellar shape. The obtained Average particle size was detected as 7.76  $\mu\text{m}$ . Vesicles were stable during 6 months storage at refrigerator temperature and showed very little size changes. The maximum encapsulation efficiency of Tranexamic Acid was about 82.5%. Tranexamic Acid was released from niosomes forms up to 29.28% over a period of 180 minutes as compared in its solution forms (44.32%).

### **Discussion and conclusion:**

The tranexamic acid loaded niosomes were successfully prepared by the thin film hydration technique using cholesterol and different grades of tween and span as nonionic surfactant. Niosomal formulation of tranexamic acid would lead to an increase in duration of action and sufficient stability and probably low skin irritation and toxic effects.

The selected formulation showed desirable properties such as multilamellar and spherical shape, suitable size distribution, and sufficient drug loading.

**Keywords:** Melasma, Tranexamic Acid, Niosomes, Drug Delivery



Tehran University of Medical Sciences  
International Campus-School of Pharmacy

A thesis submitted to the Graduate studies office in partial fulfillment of the  
requirement for

The degree of pharmacy

Title of the thesis

Title:

**Formulation and physicochemical evaluation of Tranexamic acid  
niosomal gel with potential effect on Melasma**

Supervisors:

**Dr. Ismaiel haririan**

**Dr. Payam Khazaeli**

By:

**Leila Meshkat**

Year:

**2017**