

فرمولاسیون و مقایسه سه نوع داروی جلدی ضد آکنه*

دکتر سید منوچهر غروی^۱ - دکتر احمد فاتحی^۲، دکتر الیزابت شمسیان^۳

Title: Formulation, assessment and comparison of three antiacne preparations

Authors: Garavi M.,* Fathehi A., Shamsian E.,

Abstract: Acne vulgaris is a multifactorial disease, affecting the pilocebaceous folliculs and characterized by comedones, papules, pustuls, nodules and scars. In order to treat acne, different drugs including: keralolytics, antibiotics, sebum reducing agents and hormone therapy are used, or the other topical drugs as azelaic acid (AZA) with herbal origin. In this study effectiveness of 15% AZA gel was compared with 4% erythromycin + 1.2% zinc acetate lotion and 8% sulphur + 2% resorcinol cream in treatment of mild-moderate (comedonal or populopustular) acne. After preparation of these drugs, amount of their active ingredients on each formulation was determined titrimetrically and spectrophotometrically. Clinical tests were carried out on 100 volunteers under supervision of a dermatologist using samples. Results of assay indicated that lotion contained 3.6 ± 0.1 gr/100gr erythromycin, 0.845 ± 0.06 gr zinc acetate /100gr, the gel contained 12.3 ± 2.9 gr azelaic acid/100gr and emulsion base 6.7 ± 2.4 sulphur/100gr. Clinical results indicated that the average inflammatory and non inflammatory lesion count in each group had reduced after three months, but the percentage of reduction of comedones with AZA formulation was much greater than others (78.3% of volunteers showed good-excellent clinical response). Furthermore side effects of AZA were well tolerated. Thus AZA formulation is capable to replace the older formulations.

Key words: Acne, Azelaic acid, Erythromycin, Sulphur, Resorcinol.

*این طرح به شماره ۷۸۰۲۵ در دفتر هماهنگی امور پژوهشی ثبت شده و هزینه آن از اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی، خدمات بهداشتی درمانی استان اصفهان پرداخت گردیده است.

۱ - دانشیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان School of Pharmacy, University of Medical Sciences. Isfahan, Iran

۲- متخصص پوست.

۳- دکتر داروساز.

خلاصه

آکنه ولگاریس، بیماری چند علتی است که فولیکولهای پیلوسباسه را درگیر مینماید و با ضایعاتی چون کومدون، پاپول، پوستول، ندول و اسکار مشخص میشود، داروهای مختلفی مانند کراتولیتیکها، آنتی بیوتیکها، داروهای کاهش دهنده سبوم و سایر فرآورده های موضعی و خوراکی در درمان آکنه مورد استفاده قرار میگیرند که یکی از داروهای جدید آزلائیک اسید است (AZA). در این مطالعه اثر ژل AZA ۱۵ درصد در درمان آکنه ملایم - متوسط کومدونی یا (Populopustular) با دو داروی شیمیایی متداول از جمله لوسیون اریترومايسين ۴٪ + استات روی و کرم سولفور ۸٪ + زورسینول ۲٪ از نظر کلینیکی مقایسه گردید تا فرمولاسیون بهتر از نظر اثر بخشی پیشنهاد گردد. تعیین مقدار مواد مؤثره با روشهای اسپکتروفتومتری و تیتريمتری و اثرات بالینی آن برای ۱۰۰ بیمار مبتلا به آکنه ملایم مورد بررسی قرار گرفت. نتایج تعیین مقدار فرآورده ها مشخص کرد که در هر ۱۰۰ گرم لوسیون الکلی ۱٪ ± ۳/۶ اریترومايسين و ۰/۰۰۶ ± ۸۴۵٪ استات روی و در پایه ژل ۲/۹ ± ۱۲/۳ گرم AZA و در پایه کرم ۶/۷ ± ۲/۴ گرم گوگرد وجود داشت نتایج بالینی نشان داد که برای هر سه نوع فرآورده میانگین تعداد ضایعات التهابی و غیر التهابی کاهش یافته بوده درصد کاهش برای ژل AZA برابر ۷۸/۳ تعیین شد که ۱۵ درصد مؤثرتر از دو فرآورده دیگر بود.

کل واژه گان : آکنه - آزلائیک اسید - اریترومايسين - استات روی - سولفور و زورسینول.

مقدمه

از پرمصرفترین داروهای موضعی در حال حاضر آنتی بیوتیکهای، آزلائیک اسید، رتینوئیدها و بنزوئیل پراکسید است که به ویژه در ضایعات التهابی اهمیت دارند. آنتی بیوتیکها مانند تتراسیکلین، کلرامفینیکل، اریترومايسين، کلیندامايسين در غلظتهای ۴-۱ درصد بصورت کرم، ژل یا لوسیون مصرف می گردند (۴) به ویژه اریترومايسين و کلیندامايسين که در درمان موضعی نقش مهمی دارند (۵). آنتی بیوتیکها اگر با استات روی یا بنزوئیل پراکسید مصرف شوند اثر بهتری نشان می دهند. (۶ و ۷) اریترومايسين ۴٪ همراه با استات روی ۱/۲٪ با نام تجاری (Zineryt[®]) در چند سال اخیر مورد توجه قرار گرفته است. (۸) افزودن استات روی به اریترومايسين موجب تشکیل ترکیب پیچیده ای میشود که تسهیل کننده ورود روی و اریترومايسين به داخل پوست میگردد (۹)، حتی معتقدند که اثر قابل

آکنه بیماری التهابی مزمن با علائم کلینیک کومدون، پاپول، پوستول، و گاهی ندول و در موارد بسیار نادر اسکار دیده میشود این عارضه در پوست صورت و تنه فوقانی مشاهده می گردد و از عوامل مؤثر بیماری ترشح زیاد سبوم، غیر طبیعی بودن فلور میکروبی، کراتینی شدن مجاری پیلوسباسه و تولید التهاب است میزان ترشح سبوم عاملی برای تشدید هر چه بیشتر آکنه است، ترشح بیش از حد سبوم میتواند به علت افزایش آندروژنهای آزاد به علت کاهش گلوبولین متصل به هورمون جنسی باشد. (۲۱) نکته قابل توجه دیگر تغییر لیبیدهای سطحی پوست است، که نقش مهمی در تشدید آکنه دارد. عارضه اگر به درمان های متداول خوراکی و موضعی جواب نداد از ایزوتر تینوئین خوراکی استفاده میشود (۳).

آزلائیک اسید و از لوسیون هیدروالکلی برای اریترومايسين استفاده گردید که مطابق روشهای کلاسیک تهیه شد (۱۴). بدین ترتیب که ابتدا اریترومايسين را در الکل حل کرده و در فاز آبی استات روی را حل نموده، در مرحله بعد دو فاز با هم مخلوط و یکنواخت شد (بهترین درجه الکلی ۷۰٪ بود).

تعیین مقدار اریترومايسين : برای تعیین مقدار از روش اسپکتروفتومتری برای محلول هیدروالکلی استفاده شد که $\lambda_{max} = 284$ نانومتر (۱۵) از محلول استوک محتوی 40 mg / ml اریترومايسين و 15 mg / ml استات روی برای رسم منحنی استاندارد استفاده گردید.

تعیین مقدار استات روی: روش تیترومتری با قلیایی کردن استات روی با کمک آمونیوم کلراید و معرف اریوکروم به بلاک تی و EDTA تا ایجاد رنگ آبی ایجاد شد. عمل تیتراسیون قبل و بعد از اضافه کردن اریترومايسين انجام گردید. (۱۶)

سرعت آزاد شدن اسید آزلائیک از پایه ژل : با اندازه گیری میزان عبور دارو از غشاء استات سلولز و استفاده از سل دیفوزیون Franz در حرارت $37 \pm 1^\circ \text{C}$ با هر ۳ ساعت نمونه گیری انجام شد، مقدار نمونه در هر مرتبه 2 ml بود که با آب مقطر جایگزین شد سپس اسید با سود 0.1 N نرمال در حضور فنل فتالین تعیین مقدار شد (۱۷).

تعیین مقدار گوگرد : با روش USP به کمک اتر و آب لایه اتری استخراج شد که پس از مخلوط کردن با محلول سدیم سولفیت و جوشاندن در کندانسور و سرد کردن به کمک فرمالدئید و اسید استیک و آب به حجم رسانده، با چند قطره نشاسته و ید تا ایجاد رنگ آبی پایدار تیترا شد (۱۸).

آزمایشهای فیزیکی : بررسی یکنواختی از نظر میکروسکوپی و ماکروسکوپی انجام شد (۱۹).

توجهی بر برخی مراحل ایجاد کومدون دارد (۹). روی در کاهش پروپیونی آکنه مقاوم به آنتی بیوتیک دخالت دارد (۱۰). آزلائیک اسید در درمان آکنه کومدونی و التهابی پاپولوپوسچولار، ندولار و ندولوکیستییک نقش دارد (۱۱). چون بر انواع مختلف میکروبهای هوازی و غیر هوازی اثر باکتریواستاتیک و باکتریوسید دارد، اسیدهای چرب آزاد را کاهش داده اثر کراتولیتیک داشته، در حالیکه ترشح سبوم را کاهش میدهد (۱۲). اسید آزلائیک در پلاسما با مکانیسم سیتوتوکسیک بر ملانوسیت های بدخیم اثر میکند. بنزوئیل پراکسید، سولفورو رزورسینول کم و بیش اثر ضد میکروبی و اثرات کراتولیتیک دارند (۲ و ۱۳).

مواد و وسایل مورد استفاده

اریترومايسين، استات روی، سولفورپرسیپته، رزورسینول، آزلائیک اسید، اسید استتاریک، ستیل الکل، تری اتانول آمین، گلیسیرین، توکوفرول، اسیدسیتریک، پروپیلین گلیکول، پروپیل و متیل پارابن از کارخانه مرک آلمان و روغن بادام از ایران و کاربوپول ۹۳۴ از ب - اف گودریج آمریکا تهیه گردید.

سل دیفوزیون (Modified - Franz) ایران، گرم کن Hotplate- stirrer ایران، PH متر S32 - Metrohm سوئیس، گرانیروی سنج (ویسکومتر) - Ferranti Shirley انگلستان، میکروسکوپ Wz25 - Leotz آلمان، اسپکتروفتومتر Parkin Elmer 500 SE آمریکا و سانتیوfoژ KN - 70 - Kuboat ژاپن.

روشها

تهیه پایه فرآورده ها: از امولسیون روغن در آب به عنوان پایه کرم محو شونده (Wanishing Cream) برای سولفور رزورسینول از پایه ژل کاربومر برای

بررسی آماری

برای بررسیهای اثر بخشی هر دارو به صورت مستقل (با ارزیابی تغییر و کاهش در میانگین تعداد ضایعات التهابی و ضایعات غیر التهابی در پایان دوره درمانی نسبت به زمان شروع درمان) از آزمایش آماری (Mann-Whitney - Wilcoxon) و برای مقایسه اثر بخشی سه دارو در کاهش میانگین تعداد ضایعات التهابی و غیر التهابی از روش Kruskal-Wallis (۲۲) استفاده شد.

در مقایسه آماری برای عوارض جانبی از Chi-Square و برای میزان رضایت بیماران از درمان با توجه به درصد کاهش ضایعات و برای مقایسه آنها Kruskal-Wallis و Mann-Whitney - Wilcoxon استفاده شد (۲۲).

نتایج

نتایج جذب اریتروماپسین نشان داد که مقدار آن برابر با $0.1 \pm 36/7$ میلی گرم در میلی لیتر بود که پس از افزودن $1/2\%$ استات روی مقدار جذب اریتروماپسین کاهش یافته و مقدار $0.1 \pm 1/20$ میلی گرم در میلی لیتر را نشان داد.

نتایج آزاد شدن آزلائیک اسید که مقدار کل دارویی موجود در فرآورده $2/92 \pm 123/17$ میلی گرم بود که برابر با $12/31\%$ آن در مدت ۲۴ ساعت آزاد گردید. نتایج آزمایشهای میکروسکوپی و ماکروسکوپی نمایشگر یکنواختی و عدم وجود ذرات زبر در فرآورده ها بود.

آزمایشهای تشخیص کریمینگ و کوالسانس پس از ۳ ماه نگهداری: کرم و لوسیون هیچگونه علامتی از ناپایداری فیزیکی نشان نداد. درضمن پایداری فرآورده برای آزمایش سانتریفوژ خوب بود. در آزمایش تغییر دما نیز رنگ، بو یکنواختی مواد تغییر نکرده و فرآورده ها ۶ دفعه دوره تغییر

کوالسانس پس از گذشت یک ماه و سه ماه از تاریخ ساخت کرم و لوسیون دیده نشد، تغییرات بو و رنگ بررسی شد.

آزمایشهای تسریع شده سانتریفوژ: آزمایش در 2650 دور در دقیقه در لوله ای به شعاع 10 سانتیمتر برای 20 دقیقه سه مرتبه برای کرم و لوسیون انجام شد (20).

آزمایش تغییر درجه حرارت: سه نمونه 20 گرمی از فرآورده ساخته شده کرم و لوسیون بطور جداگانه در $4-6^{\circ}\text{C}$ درجه سانتیگراد 25°C درجه و 50°C درجه سانتیگراد قرار داده شد (21).

آزمایش سرد و گرم کردن: نمونه ها ۶ دوره به تناوب 48 ساعت در حرارت 50°C و سپس در دمای 4°C درجه سانتیگراد قرار داده شد (21).

بررسی رفتار رئولوژی: به کمک ویسکومتر Ferranti - Shirley رئو گرام ژل و کرم 48 ساعت پس از ساخت و ۳ ماه پس از ساخت بررسی شد.

عدم رشد میکروبی: (کفایت ماده محافظ): ابتدا میکرواورگانیزم استافیلوکوک اورئوس و پسودوموناس آئروجینوزا روی محیط کشت سوی بین و کازئین دایجست آگار (SCDA) کشت شد سپس نمونه استریل در لوله ریخته شد و از سوسپانسیون میکروبی به فرآورده اضافه و در حرارت $30-35^{\circ}\text{C}$ نگهداری شد پس از 48 ساعت $14, 21, 28$ روز کلنی ها شمارش شد. (17)

آزمایش نظر مصرف کننده (Consumer Panel) test: همراه با نمونه پرسشنامه در اختیار 100 بیمار تحت نظر پزشک متخصص پوست قرار داده شد، فرآورده ها دارای کد و برای مصرف سه ماه در نظر گرفته شده بود در پایان مدت پرسشنامه ها تکمیل شد سپس ضایعات التهابی و میانگین ضایعات غیر التهابی که در ابتدای درمان شمارش شده بود دو مرتبه در پایان نیز شمارش شد.

انجام شد (۲۳) و تعیین مقدار آزلائیک اسید به روش آزاد شدن از غشاء که ۸۲٪ از مقدار ۱۵٪ آزلائیک اسید از پایه آزاد گردید. تعیین مقدار گوگرد به روش ایجاد تیوسولفات که ۸۴/۵٪ گوگرد موجود در پایه تعیین مقدار شده در این مطالعه کلینیکی درصد زنان شرکت کننده در مطالعه بیش از مردان و حداکثر شیوع آکنه در جمعیت مورد مطالعه داشتن ۲۹-۲۰ سال و در درجه دوم در سن ۱۹-۱۰ سالگی می باشند. بدون شک به علت کوچک بودن جامعه مورد مطالعه و اینکه اکثر داوطلبان زنان بودند نتایج با فرانسهای معتبر مقادری اختلاف دارد. در بررسی اثر فاکتورهای ژنتیکی، ناراحتی های عصبی و تغذیه ای در منابع به درصد دقیق اشاره نشده به همین دلیل اظهار نظر دقیق در این مطالعه هم مشکل به نظر میرسد در مورد بیماریهای همزمان با آکنه فقط در ۱/۲۲٪ علاوه بر آکنه، درماتیت سبوریه آ، اختلالات آندروژرنی و شوره سر ملاحظه گردید. با توجه به نمودار شکل ۱ در هر سه فرآورده تعداد ضایعات غیر التهابی نسبت به قبل از درمان کاهش معنی داری داشتند آزلائیک اسید ($P = 0/001$)، لوسیون اریترومايسين و روی ($P = 0/017$) و برای کرم رزورسینول - گوگرد ($P = 0/023$). در مقایسه اثر درمانی سه گروه، از نظر آماری تفاوت معنی داری بین آنها مشاهده می گردد ($P > 0/324$) همچنین ژل اسید آزلائیک ۱۵٪ در کاهش مقدار ضایعات غیر التهابی موثر بوده (ژل آزلائیک اسید ۸۴٪، اریترومايسين - استات روی ۴۳٪ و سولفور روی - رزور سینول ۲۴٪).

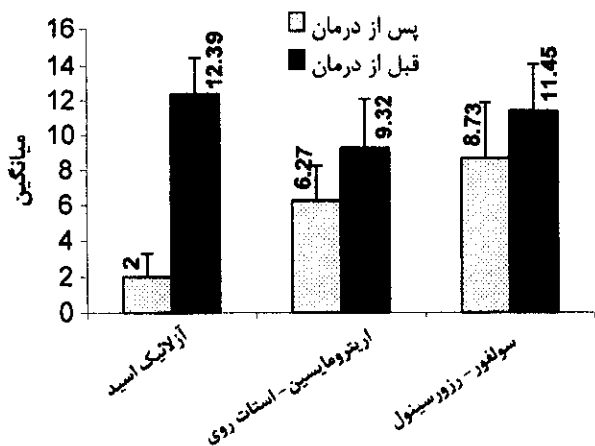
در مطالعه Fitton کرم ۲۰٪ آزلائیک اسید با مصرف دو مرتبه در روز موجب ۵۵٪ کاهش در ضایعات غیر التهابی نسبت به پلاسبو است (۲۴). در مطالعه دیگری کرم آزلائیک اسید با مصرف دو مرتبه در روز با ژل بنزوئیل پراکسید ۵٪، کرم تریتینوئین ۰/۰۵٪

حرارتی را تحمل نمودند. از نظر رئولوژی فرآورده ژل و کرم تیکسوتروپ و قوام خود را پس از ۳ ماه حفظ کردند. pH نیز در مدت ۳ ماه نگهداری تغییر محسوسی نکرده و آزمایش میکروبی نیز هیچگونه رشد کلنی را نشان نداد.

نتایج بررسی بالینی توزیع فراوانی سن، جنس و محل آکنه در سه گروه درمانی گزارش شده در دیاگرام شکل ۲ مشاهده میشود. رژیم غذایی (اثرات غذاهای چرب و شیرین) بر تشدید اثر آکنه ۵۷٪ موثر بوده استرس و فشار روحی در تشدید آکنه ۴۴٪ و میانگین سن و طول بیماری و دیگر متغیرهای کیفی قبل از درمان هیچگونه تفاوت مشخص آماری نداشتند ($P > 0/05$) از طرفی میانگین تعداد ضایعات التهابی (پاپول و پوستول) و ضایعات غیر التهابی (کومدون) قبل از درمان تفاوت آماری مشخص بین سه گروه را نشان نداد ($P > 0/05$).

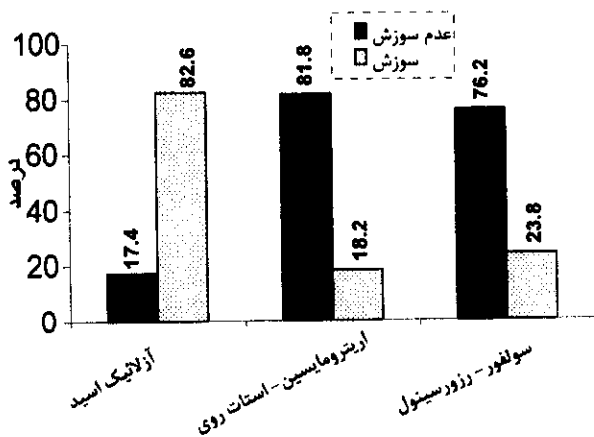
بحث و نتیجه گیری

استفاده موضعی از فرآورده های دارویی مختلف برای درمان بیماریهای پوستی از جمله آکنه به علت نداشتن عوارض عمومی سابقه قدیمی دارد. پوست افراد مبتلا به آکنه به علت پرکاری غدد چربی (Sebacous gland) اغلب چرب میباشد بنابراین سعی میشود داروهای موضعی تهیه شده بر پایه غیر چرب (لوسیونهای هیدروآلکلی، کرمهای امولسیون و ژل مائی) باشد (۲۱). برای اطمینان از وجود مقدار ماده موثره در فرمولاسیونها، تعیین مقدار با روشهای مناسب انجام گرفت. از جمله برای اریترومايسين به طریقه اسپکتروفتومتری انجام گردید. چون اریترومايسين همراه با استات روی میباشد تعیین مقدار اریترومايسين قبل و بعد از افزودن استات روی تولید ترکیب پیچیده (روی - اریترومايسين) میکند. تعیین مقدار روی به روش کمپلکس متری



نمودار ۲- مقایسه میانگین تعداد ضایعات غیر التهابی قبل و بعد از درمان در گروههای درمانی

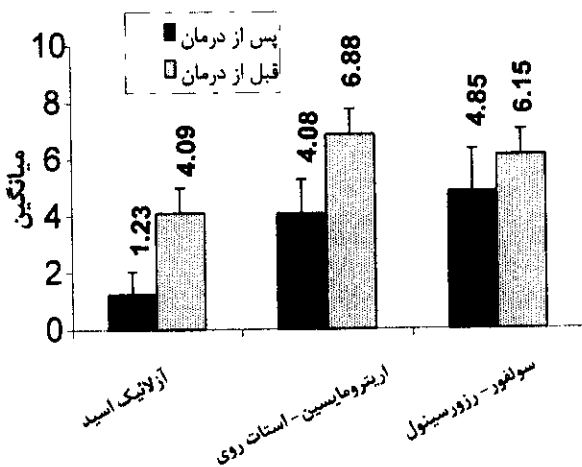
نمودار ۳ عوارض جانبی (سوزش) را نشان میدهد در مورد قرمزی پوست تفاوت معنی داری بین سه گروه مشاهده نشد ($P < 0.178$) اما در مورد سوزش پوست تفاوت معنی داری بین سه گروه ($P > 0.0005$) وجود دارد. نمودار ۴ نشان داد که ۷۸٪ افراد پاسخ خوب - عالی (۵۰٪ کاهش در کل ضایعات) به اسید آزلاتیک داده اند که در مقایسه با کرم زوروسینول و لوسیون اریترومایسین - استات روی تفاوت آماری معنی داری وجود دارد ($P > 0.05$).



نمودار ۳- توزیع فراوانی میزان سوزش در گروههای درمانی

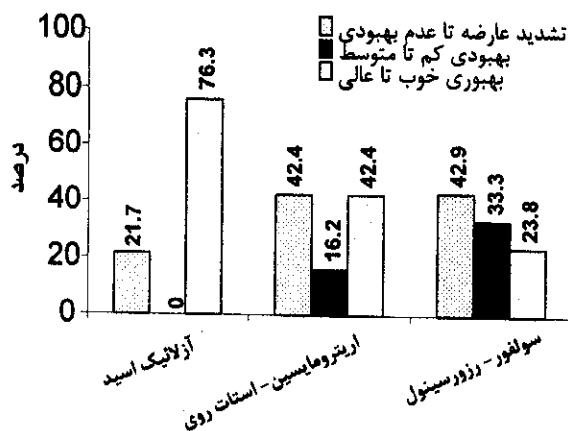
کرم اریترومایسین ۲٪ در بیماران مبتلا به آکنه کومدوننی مقایسه شد که در این مورد مقدار کومدونها ۸۵-۸۰ درصد صرف نظر از نوع دارو کاهش یافته بود (۲۵).

با در نظر گرفتن نمودارهای ۱ و ۲ هر سه دارو کاهش معنی داری در میانگین تعداد ضایعات التهابی نشان داده اند ($P > 0.05$) اما در مقایسه بین سه گروه نیز از لحاظ آماری تفاوت معنی داری ملاحظه شد (۲۸۵٪ $P >$) به طوری درصد کاهش در آزلاتیک اسید ۷۰٪، اریترومایسین - روی ۴۱٪ و گوگرد - زوروسینول ۲۱٪ بوده، در حالیکه در مطالعه Fitton کرم آزلاتیک اسید ۲۰٪ موجب ۵۰٪ کاهش در مقدار ضایعات التهابی نسبت به پلاسبو گردیده است و در مقایسه با ژل بنزوئیل پراکسید ۵٪ و کرم ترتینوئین ۰/۰۵٪ و کرم اریترومایسین ۲٪ همگی موجب ۸۵-۸۰٪ کاهش در میانگین ضایعات التهابی شده اند و آزلاتیک اسید اثر قابل رقابت با این چهار فرآورده را دارد (۲۴). البته چون گروه مورد مطالعه کوچکتر بود اختلافات فاحش مشاهده نگردید



نمودار ۱- مقایسه میانگین تعداد ضایعات التهابی قبل و بعد از درمان در گروههای درمانی

مطالعه Fitton گزارش شده که که کرم آزلائیک اسید ۲۰٪ و کرم اریترومايسين ۲٪ در کاهش ضایعات التهابی (۷۹٪ و ۸۰٪) و در کاهش ضایعات غیر التهابی (۶۸٪ و ۷۰٪) یکسان عمل مینمایند (۲۴). تفاوت نتایج احتمالاً به علت کوچک بودن جامعه مورد مطالعه یا ایده آل نبودن مقدار دارو در پایه فرمولاسیون میباشد. اثر گوگرد-رزورسینول بر ضایعات التهابی هنوز در پرده ابهام بوده و در این مطالعه نیز اثر آن کمتر از دو فرآورده دیگر بود. به طور کلی ۷۸٪ به فرآورده آزلائیک اسید پاسخ خوب داده اند (۵۰٪ کاهش در کل مقدار ضایعات)، گرچه سوزش در مرتبه اول آزار دهنده است ولی حساسیت آن شدید و قابل ملاحظه نیست بنابراین فرآورده آزلائیک اسید به عنوان یک داروی موثر جدید میتواند جانشین داروهای قدیمی (لوسیون اریترومايسين - استات روی، کرم گوگرد-رزورسینول) شود چون به احتمال قوی ایجاد مقاومت میکروبی نکرده کومدوژن نبوده و اختلالات تیروئیدی رزورسینول را هم ندارد (۱).



نمودار ۴- توزیع فراوانی رضایت بیماران از دارو در گروههای درمانی

در مطالعه Habbema و همکاران لوسیون اریترومايسين ۴٪ استات روی ۱/۲٪ در کاهش ضایعات غیر التهابی (۶۷٪) در مقایسه با اریترومايسين (۴۹٪) موثر بوده، در مقایسه کلینیکی لوسیون اریترومايسين ۴٪ و استات روی ۱/۲٪ با کلیندامایسین کاهش در مقدار ضایعات غیر التهابی دیده شد (۹). البته کومدولیتیک بودن گوگرد ثابت شده است ولی در مقایسه با اسید آزلائیک جلوه کمتری دارد در این مطالعه کاهش ضایعات التهابی هر سه دارو یکسان عمل نمی نمایند در حالیکه در

References :

- 1- Conliffe W.J. Acne. 1st ed. U.K. Toppen Printing Co., 1989: 1-11, 252-288, 337-354.
- 2- Rook I., wilkinson D. and Ebling F.J.C. Textbook of dermatology. 6th ed London. Blackwell Science, 1998. Vol : 1933-1983.
- 3- Healy E. and Simpson N: Acne vulgaris. Br. Med. J. 1994: 831-833.
4. Stoughtox RB. Topical antibiotics for acne vulgaris Arch. Dermatol 1979; 115: 486-89.
- 5- Shalita AR., Smith E.B and Bauer E. Topical erythromycin versus clindamycin

therapy for acne. Arch. Dermatol. 1984; 120 : 351-355.

6- Habbema L., Koopmans B., Menke M.E., Doornweerd S. and Boulle K.A. 4% erythromycin and zinc oxide (zineryt®) versus 2% erythromycine (Eryderm®) in acne vulgaris: A randomized double-blind comparative study, Br. J. Dermatol 1989; 121: 497-502.

7- Packman A.M., Brown R.H; Dunlap F.E; Kraus S.J. and Webster G.F. Treatment of acne vulgaris : Combination of 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide in a gel compared to

- and 5% benzoyl peroxide in a gel compared to clindamycin lotion. *Int. Dermatol.* 1996; 35 : 209-211.
- 8- Schachner L., Eaglstein W; Kittles C. and Mertz P. : A clinical trial comparing the safety and efficacy of a topical erythromycin formulation. *J. Am. Acad Dermatol.* 1990; 22: 489-495.
- 9- Schachner L; Eaglstein W; Kittles C. and Mertz P : Topical erythromycin and zinc therapy for acne. *J. Am. Acad Dermatol.* 1990; 22: 253-260.
- 10- Bojar R.A., Eady EA; Jones CE; Gunliffe WJ; and Holland K.T. Inhibition of erythromycin-resistant propionibacteria on the skin of acne patient by topical erythromycin with and without zinc. *Br.J. Dermatol.* 1994; 130: 329-336.
- 11- Breathnach A.S., Nazzaro M. and Passi S.: Azelaic acid. *Br. J. Dermatol.* 1984; 11: 115-120.
- 12- Bojar R.A., Eady E.A., Jones CE; Cunliffe W.J. and Holland K.T. In vitro antimicrobial effects of azelaic acid upon propionibacterium acne strain. *P37.J. Antimicrob. Chemother* 1991; 28: 843-853.
- 13- Eady EA; Bojar R.A., Jones CE., Oove JH;, Holland K.T and Cunliffe W.J : The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacterium. *Br. J. Dermatol.* 1996; 134: 107-113.
- ۱۴- غروی، م. مباحثی از فرآورده های بهداشتی. اصفهان: انتشارات کنکاش، ج ۱، ۱۳۷۴، ص ۱۷.
- ۱۵- افشاری پور، س. روشهای نوین تجزیه دستگاهی، اصفهان: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۱۳۷۲، ص ۱۵۶-۱۵۸.
- 16- United States Pharmacopeia Washington, board of trustees. 1995; 1337-1644.
- 17- Maru U., Michaud P., Garrigui J., Oustrin J. and Souffiac R. : In vitro diffusion and skin penetration of azelaic acid preparations. *J. Pharm. Belg.* 1982; 37 : 207-213.
- 18- Beckett A. H. and Slenlanke J.B. Practical pharmaceutical chemistry. 2th ed. London: Robert Cunningham and Sons, 1968; 1, 167-238.
- 19- Sprowls J. and Goseph B. : Prescription pharmacy 2nd ed Philadelphia: Lea and Febiger, 1970; 228-259.
- 20- Lachman L., Deluce P. : The theory and practice of industrial pharmacy. 3th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986: 526-533, 804, 855.
- ۲۱- آدرنگی، م.: فیزیولوژی پوست و داروهای پوستی. تهران: انتشارات نشر آینه کتاب ج ۲، ۱۳۶۹، ص ۹۱۹.
- ۲۲- باتاچاریا، گ، ک.، جانسون.:. مفاهیم و روشهای آماری. ترجمه محمد ابن شهر آشوب، فتاح میکائیلی، تهران: مرکز نشر دانشگاهی، جلد ۲، ۱۳۶۶، ص ۵۸۵-۶۲۰.
- ۲۳- اسکوگ، د. ووست، د.م: مبانی شیمی تجزیه. ترجمه علی سلاجقه. تهران: مرکز نشر دانشگاهی، جلد ۲، ۱۳۷۰، ص ۵۹۷، ۶۲۵-۶۲۷.
- 24- Fitton A., nad Goa K.L., Azelaic acid : A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. *Drugs*, 1991; 4195: 780-798.
- 25- Gibson J.R., Azelaic acid 20% cream (Azelex®) and medical management of acne. *Dermatol. Nurs.* 1997; 9: 339-344.
- 26- Mackrides P.S. and Shavghnessy A.F. : Azelaic acid therapy for acne. *Am. Fam. Physician.* 1996; 54: 2457-2459