



Research Article

Formulation of a Niosomal Gel Containing Chamomile Hydro alcoholic Extract with Analgesic Effect by Film Hydration Method

Abbas Pardakhty ¹ , Mohadeseh Mollaei Emamzadeh ², Seyed Ahmad Emami ² , Akram Taleghani ³ , Fatemeh Mohammadpour ⁵ , Behjat Javadi ^{2,*} 

¹ Pharmaceutics Research Center, Neuropharmacology Institute, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

² Department of Traditional Pharmacy, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³ Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Gonbad Kavus University, Gonbad, Iran

⁵ Department of Pharmaceutical Nanotechnology, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

* **Corresponding author:** Behjat Javadi, Department of Traditional Pharmacy, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. E-mail: javadib@mums.ac.ir

DOI: [10.52547/nkums.13.1.53](https://doi.org/10.52547/nkums.13.1.53)

How to Cite this Article:

Pardakhty A, Mollaei Emamzadeh M, Emami SA, Taleghani A, Mohammadpour F, Javadi B. Formulation of a Niosomal Gel Containing Chamomile Hydroalcoholic Extract with Analgesic Effect by Film Hydration Method. / *North Khorasan Univ Med Sci*. 2021;**13**(1):53-63. DOI: 10.29252/nkjms-13018

Received: 01 Jul 2020

Accepted: 27 Dec 2020

Keywords:

Niosomal Gel
Hydro alcoholic Extract
Film Hydration Method

Abstract

Introduction: Pharmacological studies revealed anti-inflammatory and analgesic properties of chamomile and its main components. The aim of the present study is preparing and characterizing a niosomal gel containing chamomile extract.

Methods: Niosomes containing 2% and 5% of the extract were prepared using film hydration method. Non-ionic surfactants including sorbitan esters (spans) and ethoxylated sorbitan esters (tweens) as well as cholesterol were used. Physicochemical evaluations of the niosomes including microscopic characteristics, stability studies, and encapsulation efficacy and in-vitro release test were performed. The rheological behavior of the niosomal gel was also evaluated.

Results: Morphology studies indicated the formation of MLV and LUV niosomic vesicles. The stability test results show span 60/tween 60 formulations in both 2% and 5% of the extract met the stability criteria. HPLC analysis revealed that encapsulation efficacy of the formulation containing 60% Span 60/Tween 60, 40% cholesterol and 5% extract was 64%. The release test results show a 30% release of apigenin (standard) from the formulation. Rheological study on the niosomal gel revealed a pseudo-elastic behavior.

Conclusions: Niosomes containing span 60/tween 60, 40% cholesterol and 5% chamomile extract showed the most acceptable physicochemical characteristics and is recommended to be used in further pharmacological and clinical investigations.



فرمولاسیون ژل نیوزومی حاوی عصاره هیدروالکلی گیاه بابونه با اثرات ضد درد با استفاده از روش هیدراسیون لایه نازک

عباس پرداختی^۱ , محدثه ملایی امامزاده^۲، سید احمد امامی^۳ , اکرم طالقانی^۳ , فاطمه محمدپور^۴ , بهجت جوادی^{۲*} 

^۱ مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ایران

^۲ گروه داروسازی سنتی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۳ گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گنبد کاووس، گنبد کاووس، ایران

^۴ گروه نانوفناوری دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

* نویسنده مسئول: بهجت جوادی، گروه داروسازی سنتی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. ایمیل:

javadib@mums.ac.ir

DOI: 10.52547/nkums.13.1.53

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۴/۱۱
مقدمه: گیاه بابونه با نام علمی <i>Matricaria chamomilla</i> از دیرباز به عنوان دارویی ضد درد در درمان انواع درد از جمله دردهای عضلانی، مفصلی و دردهای ناشی از ورزش سنگین به صورت موضعی مورد استفاده قرار میگیرد. هدف از مطالعه حاضر تهیه، استانداردسازی و بررسی خصوصیات فیزیوشیمیایی ژل نیوزومی حاوی عصاره هیدروالکلی بابونه می باشد.	تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۰/۰۷
روش کار: عصاره هیدروالکلی بابونه با استفاده از روش پرکولاسیون تهیه و نیوزومهای حاوی ۲٪ و ۵٪ عصاره بابونه تهیه شدند.	واژگان کلیدی:
استرهای سوربیتان و استرهای پلی اکسی اتیلن سوربیتان همراه با کلسترول مورد استفاده قرار گرفت. خصوصیات فیزیوشیمیایی نیوزوم های تهیه شده (توانایی تشکیل نیوزوما و خصوصیات ظاهری آنها، پایداری فیزیکی، محبوس سازی، آزادسازی دارو و نیز ویژگیهای رئولوژیک ژل حاوی نیوزوم ها) بررسی شد.	نیوزوم
یافته ها: شش نمونه ساخته شده از اسپن و توپین ۶۰ از نظر تغییر توزیع اندازه ذره ای و قطر حجمی از بقیه نمونه ها پایدارتر بودند. براساس نتایج کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا نمونه حاوی ۵٪ عصاره که با نسبت ۳:۳:۴ از کلسترول: اسپن ۶۰: توپین ۶۰ ساخته شده بود بیشترین محبوس سازی را داشت و در تست رهش طی ۴ ساعت ۳۰٪ از عصاره به فضای گیرنده سل فرز آزاد شد.	عصاره بابونه، <i>Matricaria chamomilla</i> : آبی ژلین، کروماتوگرافی مایع، دارورسانی
براساس بررسیهای رئولوژیک ژل دارای خواص ویسکوالاستیک بود.	
نتیجه گیری: ژل نیوزومی حاضر توانایی محبوس سازی خوب و رهش نسبی عصاره بابونه را دارد. همچنین خصوصیات فیزیوشیمیایی این ژل توسط تستهای ذکر شده بررسی و استفاده از فرمولاسیون ژل نیوزومی حاوی ۵٪ عصاره که با نسبت ۳:۳:۴ از کلسترول: اسپن ۶۰: توپین ۶۰ ساخته شده، جهت بررسیهای بالینی آینده مورد تایید قرار گرفت.	

مقدمه

چشم درد، سردرد، دردهای رحمی، کلیوی و مقعدی به صورت موضعی مورد استفاده قرار می گیرد (۲-۴). بابونه با نام علمی *Matricaria chamomilla* L. گیاهی است که در مطالعات درون تنی و برون تنی بسیاری به اثرات ضد التهاب آن اشاره شده است. عصاره این گیاه باعث مهار التهاب و نفوذ لوکوسیتها ناشی از تزریق کارائینان و پروستاگلاندین E1 می گردد (۵). نیوزوم ها ساختارهای وزیکولی چند لایه بر پایه سورفکتانت های غیریونی هستند که به عنوان حامل داروهای هیدروفیل و لیپوفیل در دارورسانی مورد استفاده قرار می گیرند (۶). نیوزوم ها از نظر اسمتیک فعال بوده، دارای پایداری شیمیایی و ویژگی های ساختاری متنوع، شرایط نگهداری آسان و هزینه کمتر می باشند. این ذرات همچنین باعث بهبود پایداری دارو گردیده و دارای قابلیت

درد وضعیتی نامطلوب است که ناشی از آسیب احتمالی یا حاد بافت می باشد. در کشورهای در حال توسعه، درد یکی از شایعترین علل مراجعه به پزشکان است. در حال حاضر، درمانهای دارویی رایج به طور متوسط حدود ۳۰ درصد در کاهش درد کارایی دارند. با این حال همین مقدار کاهش نیز به طور معنی داری باعث بهبود کیفیت زندگی بیماران می گردد (۱). بسیاری از بیماران به دلیل مصرف طولانی مدت داروهای ضد درد و بروز عوارض جانبی، تمایل به استفاده از طب سنتی و مکمل در درمان درد دارند. در طب سنتی ایران گیاه بابونه از دیرباز به عنوان دارویی ضد درد به صورت خوراکی و موضعی مورد استفاده قرار می گرفته است. این گیاه در درمان بسیاری از انواع درد از جمله دردهای عضلانی، مفصلی، دردهای ناشی از ورزش سنگین، دردهای کولیکی،

شبانۀ روز در الکل ۷۰ درجه خیسانده شد. سپس به روش پرکولاسیون عصاره گیری گردید و در چند مرحله توسط دستگاه تبخیر چرخان (Heidolph VV2000، آلمان) که به دستگاه خلا متصل بود تغلیظ شد. آنگاه عصاره تغلیظ شده به مدت دو شبانه روز به دستگاه فریز درایر متصل شد تا کاملاً خشک شود. سپس عصاره خشک شده توزین و درون شیشه در بسته، بسته بندی و در فریزر با دمای منفی ۲۰ درجه سانتیگراد جهت انجام مراحل بعدی نگهداری شد.

فرمولاسیون نیوزوم ها

نیوزوم ها با توجه به نوع ماده مؤثره به روش Film Hydration تهیه شدند (۱۷). در این روش، سورفکتانت های غیر یونی شامل اسپن ن ها، توفین ها و کلسترول به طور جداگانه توزین و در کلروفرم حل شده و محلول های استوک در یخچال برای ساخت فرمولاسیون ها نگه داری شدند. برای ساخت هر فرمول، اسپن و توفین با نوع و طول زنجیره آلکیل برابر همراه با کلسترول (محلول های استوک) در نسبت های مولی متفاوت (جدول ۱) به وسیله سمپلر برداشته شده و به بالن ۵۰۰ میلی لیتری منتقل شدند. مقدار کل فاز چربی تشکیل دهنده نیوزوم ها ۳۰۰ میکرومول در نظر گرفته شد. حلال آلی با استفاده از دستگاه تبخیرکننده چرخان (Rotary Evaporator) متصل به خلأ با سرعت چرخش ۱۸۰ دور در دقیقه (rpm) و در دمای ۵۰ درجه سانتی گراد تبخیر گردید. به منظور اطمینان از تبخیر کامل حلال، بالن ته گرد به مدت ۲۴ ساعت در دسیکاتور نگهداری شد. در این مرحله فیلم نازک لیپیدی در دیواره بالن تشکیل شده بود. مقادیر ۰/۲۵ و ۰/۱ گرم از عصاره تهیه شده در مرحله قبل توزین و به ترتیب جهت ساخت فرمولاسیون ۵٪ و ۲٪ در ۵ میلی لیتر الکل ۱۰٪ (۴/۵ سی سی آب مقطر و ۰/۵ سی سی الکل) حل و جهت اطمینان از انحلال کامل برای ۶ دقیقه سونیکه شد. سپس این محلول پس از هم دما شدن با فیلم لیپیدی در بن ماری ۵۰ درجه سانتی گراد به ظرف حاوی فیلم لیپیدی افزوده شد. جهت انجام مرحله هیدراتاسیون بالن مذکور به دستگاه روتاری با سرعت چرخش ۱۸۰ دور در دقیقه و دمای ۵۰ درجه به مدت ۳۰ دقیقه وصل شد. سپس سوسپانسیون به ویال منتقل شده، جهت تکمیل مرحله هیدراتاسیون به مدت ۲۴ ساعت در دمای محیط و پس از آن برای ادامه آزمایشات در دمای ۴ درجه سانتی گراد در یخچال نگهداری شد. بهترین نسبت مولار سورفکتانت /کلسترول که توزیع اندازه ذره ای مناسب، عدم تشکیل یا جدا شدن بلورهای کلسترول و پایداری فیزیکی و میزان بارگیری نیوزوم های تشکیل شده در آن مناسب می باشند، جهت انجام سایر مراحل تحقیق انتخاب شد.

بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی نیوزوم های تهیه شده

تهیه تصاویر میکروسکوپی

پس از ساخت هر فرمولاسیون اولین مرحله بررسی شکل گیری و ساختار چند لایه وزیکول های حاوی دارو با میکروسکوپ نوری است. نمونه زیر میکروسکوپ (Olympus، ژاپن) با بزرگنمایی ۴۰*۱۰ مشاهده و تشکیل نیوزوم ها بررسی شد. در این روش تعداد نسبی نیوزوم ها، شکل آن ها (SUV, MLV,...)، وجود کریستال های

تنظیم رهش دارو می باشد (۷). توفین و اسپن از جمله سورفکتانت های غیر یونی هستند که در تهیه نیوزومها مورد استفاده قرار می گیرند. این سورفکتانتها فاقد بار الکتریکی بوده، نسبتاً بی ضرر، غیر ایمنی زا، زیست تخریب پذیر و زیست سازگار می باشند (۸). کلسترول یکی دیگر از اجزای مهم نیوزومها می باشد که باعث افزایش ضریب ارتجاعی سطحی این ذرات و مقاومت آنها در برابر تنشهای برشی شدیدتر می گردد (۹). وجود کلسترول در نیوزومها از این نظر که این مولکول جزء ثابت همه غشاهای زیستی بوده و نفوذپذیری یونی، تجمع، شکل و اندازه آنها را تحت تاثیر قرار می دهد حائز اهمیت می باشد. در مطالعات پیشین، نیوزومها به عنوان حامل ترکیبات طبیعی و عصاره های گیاهی با اثر ضد درد و ضد التهاب موضعی مورد استفاده قرار گرفته اند و باعث افزایش نفوذپذیری و پایداری شیمیایی این ترکیبات گردیده اند (۱۰، ۱۱). آپی ژنین، یکی از مهمترین ترکیبات فلاونویدی موجود در عصاره بابونه، دارای اثرات ضد درد و ضد التهاب با مکانیسمهای مختلف می باشد (۱۲، ۱۳). مطالعات مختلف نشان داده اند که نیوزومهای حامل فلاونویدها باعث افزایش میزان اثربخشی، پایداری، حالیت، نفوذپذیری پوستی و رهش آهسته این ترکیبات می گردند (۱۴، ۱۵). تا کنون، مطالعه ای معتبر که به بررسی پایداری، آزادسازی و ویژگیهای فیزیکوشیمیایی نیوزومهای حاوی آپی ژنین پرداخته باشد، انجام نشده است. همچنین با توجه به میزان جذب و فراهمی زیستی اندک آپی ژنین و برخی دیگر از مواد مؤثره مهم ضد درد موجود در عصاره بابونه (۱۶)، تهیه نیوزومهای حاوی این ترکیبات با هدف افزایش نفوذپذیری، جذب و در نهایت اثرات فارماکولوژیک آنها مفید به نظر می رسد. با توجه به موارد فوق، هدف این مطالعه فرمولاسیون نیوزومهای حاوی عصاره هیدروالکلی گیاه بابونه جهت استفاده موضعی به عنوان داروی ضد دردهای عضلانی می باشد. همچنین ویژگیهای فیزیکی نیوزومهای تهیه شده از جمله اندازه ذرات، درصد محبوس سازی و آزمون آزادسازی برون تن مورد بررسی قرار گرفتند. ترکیب فلاونویدی آپیژنین به روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) در مطالعات مزبور مورد استفاده قرار گرفت. همچنین ژل نیوزومی عصاره بابونه نیز تهیه گردیده و مطالعات رئولوژیک انجام گردید.

روش کار

انواع اسپن و توفین (۲۰، ۴۰، ۶۰ و ۸۰)، از Fluka (سوئیس) و کلسترول، ایزوپروپیل الکل، متانول، تری اتانول آمین و کلروفرم، غشای دیالیز از Merck (آلمان) خریداری شدند. آپی ژنین از Alfa Aesar (آلمان) تهیه گردید. سایر مواد، حلالها و اجزاء سیستم بافری نیز از Merck (آلمان) خریداری گردید. گیاه بابونه در خرداد ماه ۱۳۹۶ در هنگام گلدهی جمع آوری و در سایه خشک گردید. گیاه در پژوهشکده علوم گیاهی دانشگاه فردوسی شناسایی گردید و نمونه هرباریومی آن با شماره ۱۳۴۸۱ در هرباریوم دانشکده داروسازی مشهد نگهداری شد.

عصاره گیری

ابتدا گل های بابونه تازه و کاملاً خشک شده از ساقه جدا و کاملاً نرم شدند و سپس از الکل دارای مش ۳۰ (اندازه منافذ ۰/۵۹۵ میلیمتر) عبور داده شدند. ۱۰۰ گرم از گل های پودر شده توزین و به مدت یک

کلسترویل، قطر دیواره، حدود اندازه ذره ای و تجمع نیوزوم ها مورد ارزیابی قرار داده شد. علاوه بر این توسط دوربین متصل به میکروسکوپ از نمونه های مناسب عکس نیز تهیه گردید.

جدول ۱. اجزای مختلف فرمولاسیون نیوزومها

ترکیب اجزای نیوزومها	نسبت مولی	توانایی تشکیل وزیکول	اختصار
اسپن ۲: تویین ۲: کلسترویل	50: 25: 25	+	ST20:Ch 5:5
اسپن ۲: تویین ۲: کلسترویل	40: 30: 30	+	ST20:Ch 6:4
اسپن ۲: تویین ۲: کلسترویل	30: 35: 35	+	ST20:Ch 7:3
اسپن ۴: تویین ۴: کلسترویل	50: 25: 25	+	ST40:Ch 5:5
اسپن ۴: تویین ۴: کلسترویل	40: 30: 30	+	ST40:Ch 6:4
اسپن ۴: تویین ۴: کلسترویل	30: 35: 35	+	ST40:Ch 7:3
اسپن ۶: تویین ۶: کلسترویل	50: 25: 25	+	ST60:Ch 5:5
اسپن ۶: تویین ۶: کلسترویل	40: 30: 30	+	ST60:Ch 6:4
اسپن ۶: تویین ۶: کلسترویل	30: 35: 35	+	ST60:Ch 7:3
اسپن ۸: تویین ۸: کلسترویل	50: 25: 25	-	ST80:Ch 5:5
اسپن ۸: تویین ۸: کلسترویل	40: 30: 30	-	ST80:Ch 6:4
اسپن ۸: تویین ۸: کلسترویل	30: 35: 35	-	ST80:Ch 7:3

متانول: فسفریک اسید به عنوان حلال فاز متحرک استفاده شد. در این بررسی پمپ K-1001 و ستون فاز معکوس C_{18} (150 mm × 4.6) mm, 5 μ m) بکار برده شد ابتدا دستگاه با متود تعریف شده با تزریق ۲۰ میکرولیتر از غلظت های مختلف استاندارد آپی ژنین (۷۰ ppm-۰/۱) تنظیم و معادله خط ($y = 0.0675x - 0.0049$) رسم شد. سپس غلظت ۲۰ mg/ml عصاره هیدولیز نشده به دستگاه تزریق شد. در مرحله بعد ۲۰ میکرولیتر از عصاره و تمام نمونه های حاصل از سانتریفیوژ فرمولاسیون ها، هیدرولیز و تزریق شدند (هیدرولیز اسیدی: برای ۱۰۰ میلی گرم گیاه یا ۲۰ میلی گرم عصاره خشک، ۱۰ میلی لیتر مخلوط ۷ به ۱ متانول به اسید کلریدریک ۳۷٪ افزوده و در بالن متصل به میرد در دمای ۱۰۰ درجه سانتی گراد برای ۲ ساعت قرار داده شد (۱۸). سپس مقدار آپی ژنین به دست آمده در هر فرمولاسیون به کل عصاره تعمیم داده شد و از تقسیم مقدار عصاره محبوس نشده که در مایع فوقانی پلت نیوزومی موجود بود به کل مجموع عصاره در مایع فوقانی و پلت نیوزومی، درصد انکپسولاسیون تئوری محاسبه شد. $\%EE$ Entrapment efficiency = مقدار داروی محبوس نشده / مقدار کل افزوده شده × ۱۰۰

آزمون آزادسازی

جهت بررسی آزاد سازی از سل دیفوزیون Franz (ایران) استفاده گردید (۷). سل روی همزن مغناطیسی قرار داده شد و سرعت چرخش مگنت ۳۰۰ دور بر دقیقه تنظیم شد. این کار باعث توزیع یکنواخت داروی آزاد شده و کمک به نزدیک شدن شرایط برون تنی بخش گیرنده سلول انتشار به گردش همودینامیک خون در درون تن می شود. غشای دیالیز در ابعاد ۲ سانتی متر مربع برش داده شد و ۲۴ ساعت قبل از انجام آزمایش در بشر حاوی فاز گیرنده قرار گرفت تا ضخامت غشا و لایه های ثابت پیرامون آن به حد ثابت برسد. بخش دهنده با یک گرم از ژل نیوزومی بابونه تهیه شده با روش زیر، پر شد.

روش تهیه ژل نیوزومی: ۰/۱ گرم کاربومر ۹۴۱ در ۵ میلی لیتر سوسپانسیون نیوزومی از قبل تهیه شده پخش شد و خوب هم زده شد.

پایداری فیزیکی

پایداری فیزیکی نمونه های سوسپانسیون نیوزومی که در درجه حرارت یخچال نگهداری می شدند، در زمانهای آغاز مطالعه، سه و شش ماه به وسیله بررسی توزیع اندازه ذره ای مورد مطالعه قرار گرفت. توزیع اندازه ذره ای نیوزوم ها با تکنیک پراش پرتو لیزر (Malvern MasteSizer 2000E, UK) اندازه گیری شد. برای تعیین اندازه نیوزوم ها قطره قطره از سوسپانسیون نیوزومی به داخل سل دستگاه که حاوی آب مقطر بود، ریخته شد. سوسپانسیون نیوزومی توسط سیرکولاتور به درون سل کوارتز دستگاه رانده شده و توزیع اندازه ذره ای هر فرمولاسیون با این روش سه بار تعیین گردید. کالیبراسیون دستگاه با استفاده از میکرواسفرهای شیشه ای (۱۵ تا ۱۵۰ میکرومتر با شماره بچ ۰۸۴۸۷) در کیت ارزیابی استاندارد مالورن هر شش ماه یک دفعه به انجام می رسد.

درصد محبوس سازی

نمونه ها ۴۸ ساعت پس از ساخت، به مدت ۲۰ دقیقه، به میزان ۱۰۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ شدند و مایع شفاف رویی جدا گردید و حجم آن تعیین شد. پس از جداسازی مایع رویی به مقدار مساوی از حجم، به آن ایزوپروپیل الکل افزوده شد. سپس مقدار ماده شاخص (آپی ژنین) در مایع شفاف فوقانی به روش High Performance Liquid Chromatography (HPLC) تعیین مقدار شد.

هیدرولیز آپی ژنین

برای ۱۰۰ میلی گرم گیاه یا ۲۰ میلی گرم عصاره خشک، ۱۰ میلی لیتر مخلوط ۷ به ۱ متانول به اسید کلریدریک ۳۷٪ افزوده و در بالن متصل به میرد در دمای ۱۰۰ درجه سانتی گراد برای ۲ ساعت قرار داده شد (۱۷). این روش برای کل نمونه ها انجام داده شد.

روش HPLC

HPLC تمام نمونه ها، توسط دستگاه Knauer با دتکتور UV ساخت کشور آلمان و در طول موج ۳۵۰ نانومتر و مدت زمان ۲۵ دقیقه برای هر نمونه انجام شد. از سیستم ایزوکراتیک شامل مخلوط ۵۰:۵۰

یافته ها

عصاره گیری

از ۱۰۰ گرم پودر خشک شده گل‌های بابونه در روش پركولاسیون، ۴۳ گرم عصاره خشک شده به دست آمد.

بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی نیوزوم ها بر اساس مشاهدات میکروسکوپی انواع مختلفی از نیوزوم ها بر حسب ترکیب و نوع سورفکتانت و کلاسترول تشکیل شده بود و همگی این مخلوطها به جز اسپن ۸۰/۲۰ توپین ۸۰ تشکیل نیوزوم دادند. بر همین اساس از مجموع ۲۴ فرمول ساخته شده تعدادی از فرمولاسیون ها بیش از این مورد مطالعه قرار نگرفتند. دو نمونه از نیوزومهای تولید شده در (نمودار ۱) مشاهده می گردد. یافته های مطالعه حاضر نشان داد که فرمولاسیون های حاوی اسپن ۶۰ و توپین ۶۰ دارای اندازه ذرات و پایداری بهینه می باشند. اغلب نیوزومهای تهیه شده به شکل چند لایه (MLV) و مدور بودند.

اثر میزان کلاسترول بر قطر و توزیع اندازه ذره ای اثر کلاسترول بر قطر و توزیع اندازه ذره ای فرمولاسیون های حاوی ۲٪ عصاره بابونه در نمودار ۲ ارائه شده است. داده ها نشان می دهند صرف نظر از نوع سورفکتانت استفاده شده، اندازه ذره ای نیوزوم ها با افزایش میزان کلاسترول افزایش یافته است.

اثر طول زنجیره سورفکتانت بر قطر و توزیع ذره ای اثر طول زنجیره سورفکتانت بر قطر و توزیع ذره ای نیوزومهای حاوی ۲٪ و ۵٪ عصاره بابونه در نمودار ۳ ارائه شده است و نشان می دهد که به غیر از آن چه در نمونه حاوی حاوی مخلوط اسپن ۸۰/۲۰ توپین ۸۰ مشاهده شد، با افزایش طول زنجیره لیپوفیل سورفکتانتها، میانگین قطر نیوزوم ها کاهش می یابد.

پس از یک ساعت، چند قطره تری اتانول آمین افزوده شد و هم زده شد تا ژل نیوزومی حاصل شود.

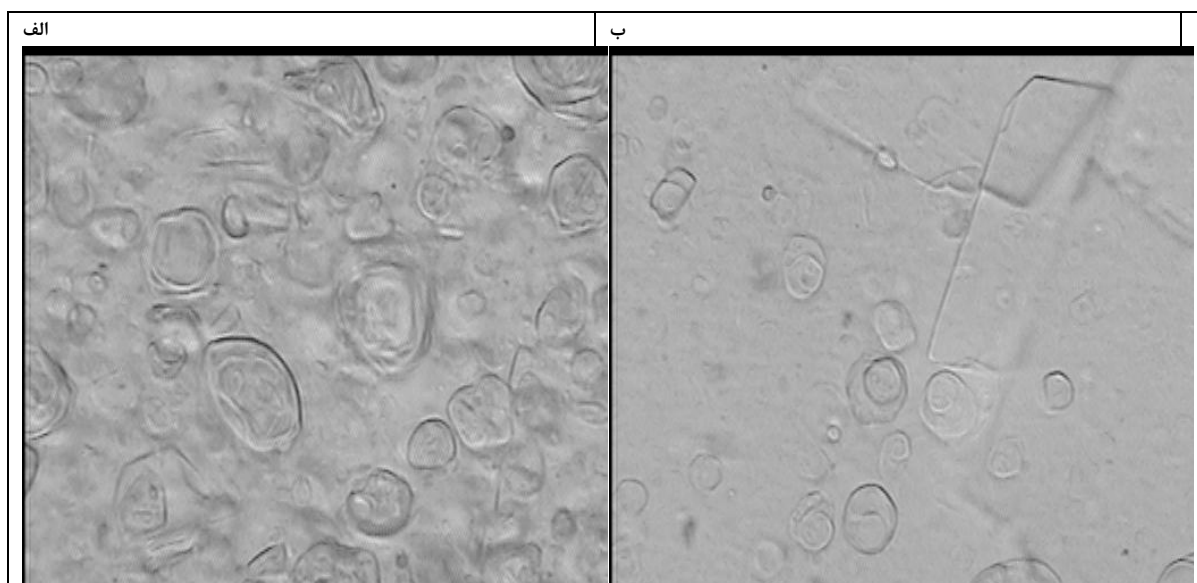
از زمان شروع آزمایش در زمان های ۰.۱۵، ۰.۳۰، ۰.۶۰، ۰.۹۰، ۱.۵۰، ۲.۰۰، ۳.۰۰، ۴.۰۰ و ۲۴۰ دقیقه از محیط نزدیک مگنت ۱ سی سی نمونه گیری شده و بلافاصله ۱ سی سی فاز گیرنده جایگزین شد. سپس نمونه ها طبق روش ذکر شده هیدرولیز و از طریق تست HPLC مقدار عبور مواد موثره (آپی ژنین) در عصاره بررسی و پروفایل آزادسازی دارو رسم شد.

بررسی رئولوژیک

فرمولاسیون برتر ژل از نظر رفتار رئولوژیک با رئومتر Brookfield R/S PLUS (Brookfield Engineering Laboratories Inc., Middleboro, MA, USA) مورد آزمون قرار گرفته و رئوگرام حاصله رسم شد. اسپیندل مورد استفاده CCT-14 با حجم نمونه ۳ میلیلیتر می باشد. برای انجام این آزمون، از روش controlled shear rate (CSR) استفاده شد و ویژگیهای رئولوژیک ژل با روش تیکسوتروپی بررسی گردید. پارامترهای مذکور به صورت صعودی در بازه زمان S ۱۲۰ در محدوده CSR با نقطه شروع S⁻¹ ۱ و نقطه پایان S⁻¹ ۱۰۰۰ و ۱۲ نقطه و به صورت نزولی در بازه زمانی S ۱۲۰ در محدوده CSR با نقطه شروع S-1 ۱۰۰۰ و نقطه پایان S⁻¹ ۱ و ۱۲ نقطه مورد بررسی قرار گرفت.

آزمونهای آماری

تمامی آزمایشها به صورت سه بار تکرار صورت گرفت. سطح تفاوت معنی دار با $P > 0.05$ مشخص گردید. مقایسه نتایج و سطح معنی داری آماری (P value) متغیرهای مورد بررسی به وسیله آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و توسط نرم افزار Microsoft Excel ورژن ۲۰۱۰ تعیین گردید.

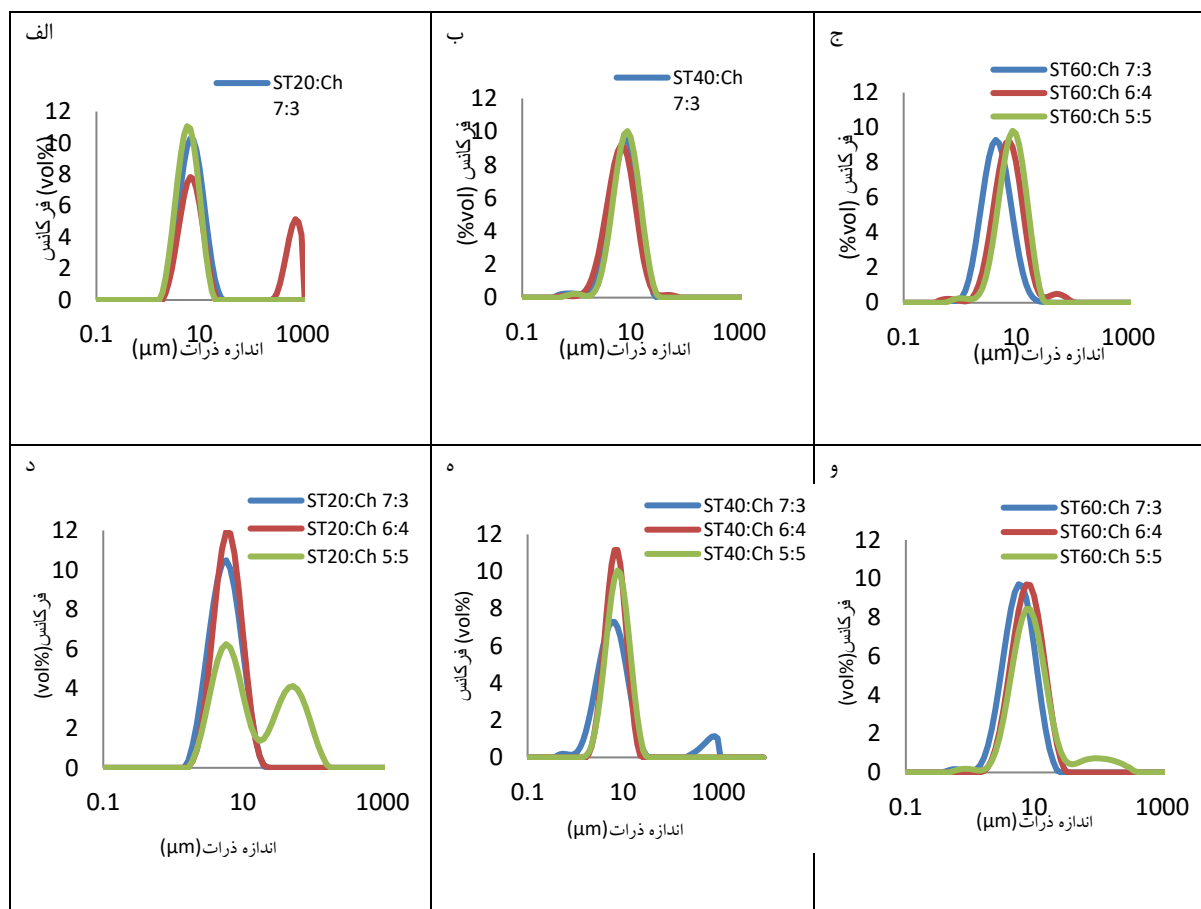


نمودار ۱. تصاویر میکروسکوپ نوری متعلق به دو نمونه از فرمولاسیونهای تهیه شده. الف: اسپن ۶۰/۲۰ توپین ۶۰ با نسبت مولی سورفکتانت: کلاسترول ۴:۶ و ۲٪ عصاره ب: اسپن ۲۰/۲۰ توپین ۲۰ با نسبت مولی سورفکتانت: کلاسترول ۵:۵ و ۵٪ عصاره. کلیه بزرگنماییها ۴۰×۱۰ می باشد.

جدول ۲. میانگین اندازه (حجم) نیوزومهای حاوی ۲٪ و ۵٪ عصاره بابونه در آغاز مطالعه و ماه های مختلف

میانگین قطر (میکرومتر)						
فرمولاسیون			۲٪ عصاره بابونه		۵٪ عصاره بابونه	
	آغاز مطالعه	ماه ۳	ماه ۶	آغاز مطالعه	ماه ۳	ماه ۶
اسپن-توبین ۲:کلسترول ۳:۷	7.42±0.24	12.89±0.89	59.84±4.77	5.97±0.28	97.15±2.20	117.88±4.38
اسپن-توبین ۲:کلسترول ۴:۶	9.26±0.36	10.79±0.02	103.24±0.83	6.52±0.12	109.38±4.55	112.80±5.95
اسپن-توبین ۲:کلسترول 5:5	6.32±0.09	118.68±11.73	133.73±7.99	10.76±0.70	71.07±0.83	81.81±0.57
اسپن-توبین ۴:کلسترول ۳:۷	7.84±0.06	6.73±0.89	18.60±3.32	6.30±0.68	7±0.66	5.53±0.09
اسپن-توبین ۴:کلسترول ۴:۶	7.14±0.06	6.88±0.13	9.56±0.58	7.42±0.16	7.64±0.22	78.86±1.66
اسپن-توبین ۴:کلسترول 5:5	8.81±0.05	9.01±0.10	10.16±0.40	8.16±0.24	13.30±1.32	71.08±0.89
اسپن-توبین ۶:کلسترول ۳:۷	4.82±0.09	5.03±0.06	8.40±1.38	6.19±0.27	13.30±1.32	5.48±0.19
اسپن-توبین ۶:کلسترول ۴:۶	7.82±0.08	7.92±0.85	8.59±1.42	8.42±0.10	7.54±0.21	8.26±0.19
اسپن-توبین ۶:کلسترول 5:5	8.03±0.01	9.36±0.17	8.59±0.10	9.29±0.31	7.86±0.15	83.48±1.77

داده ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار گزارش شده اند



نمودار ۲. اثر محتوای کلسترول نیوزومها حاوی ۲٪ (الف-ج) و ۵٪ (د-و) عصاره بایونه بر اندازه ذرات. ST اسپن و توپین بکار رفته و نسبت عددی نسبت کلسترول: سورفکتانت و درصد ذکر شده مربوط به عصاره است.

بررسی پایداری

یافته های پایداری فرمولاسیون های نیوزوم حاوی ۲٪ و ۵٪ عصاره بابونه در **جدول ۲** ارائه شده است و نشان می دهد که اغلب فرمولاسیونهای حاوی ۵٪ عصاره بابونه در طول آزمون پایداری ۶ ماهه تغییرات حجمی نشان دادند. لیکن میزان این تغییرات حجمی در وزیکولهای حاوی ۲٪ عصاره کمتر بود.

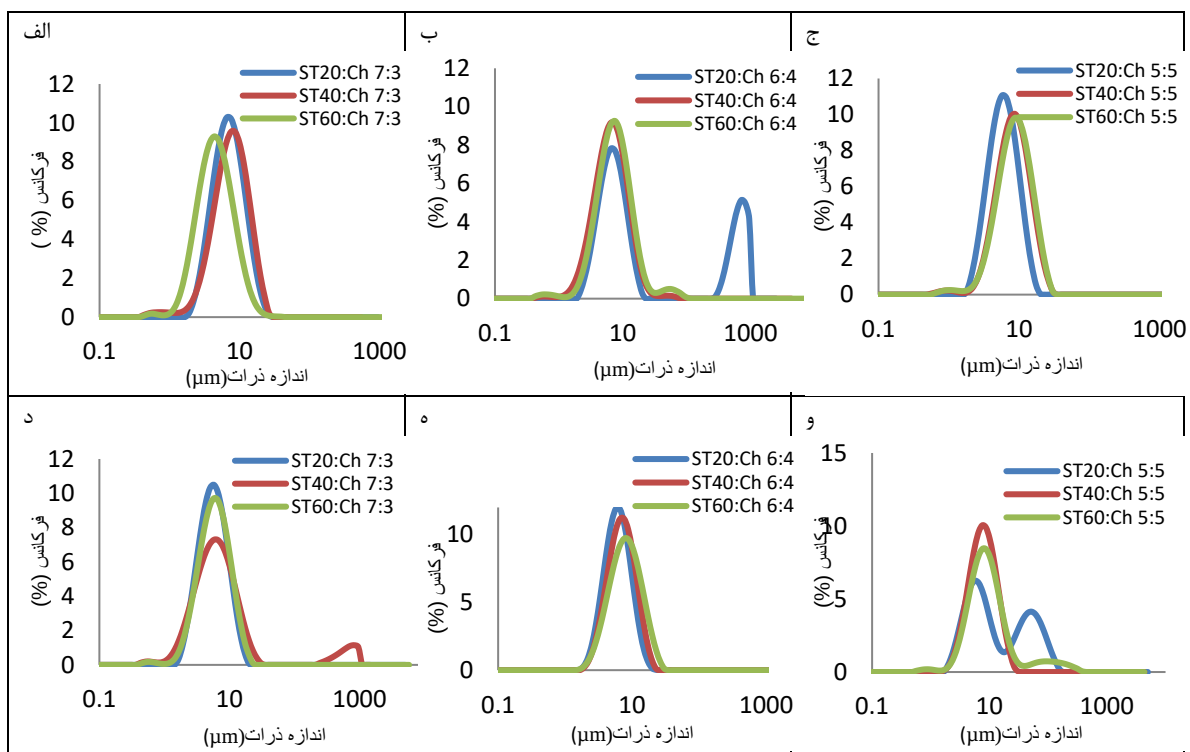
مقایسه میانگین قطر نیوزومها حاوی ۲٪ و ۵٪ عصاره بابونه در آغاز مطالعه و ماه های سوم و ششم در (**جدول ۲**) ارائه شده است.

آنالیز عصاره گیاهی به روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC).

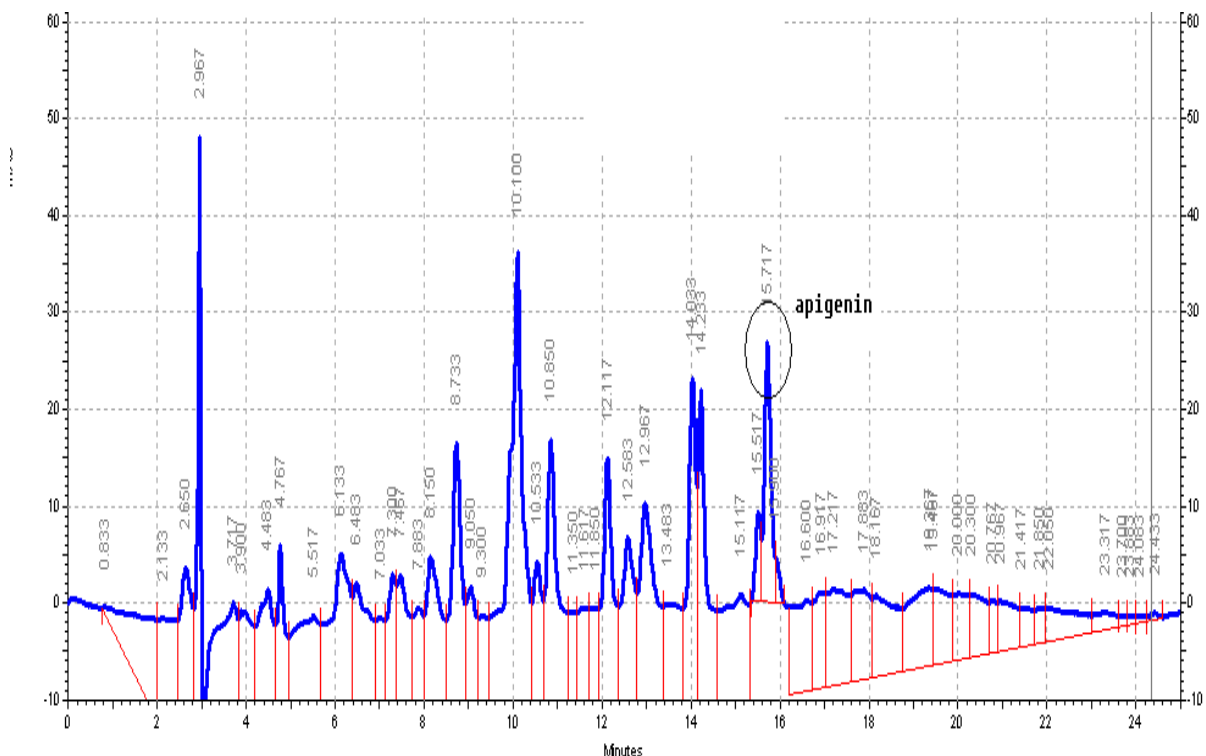
شرایط بهینه به منظور جداسازی بهتر با انتخاب فاز متحرک متانول و آب حاوی فسفوریک اسید (۰.۱٪ حجمی/حجمی) حاصل شد. مقایسه کروماتوگرام عصاره با بونه هیدرولیز شده با عصاره هیدرولیز نشده نشان داد پیک آپیزین در حالت آزاد (به علت تبدیل از فرم گلیکوزیده به فرم آزاد) بیشتر از حالت گلیکوزیده شده است (۹۳/۴ میلی گرم بر گرم عصاره). همچنین نتایج محبوس سازی نشان داد در میان شش

ها، استاندارد و نیوزوم ها در بخش ضمایم نمایش داده شده است. سپس نتایج به دست آمده از یافته های HPLC جهت محاسبه درصد انکپسولاسیون تئوری مورد استفاده قرار گرفت.

فرمولاسیون که از لحاظ شکل ظاهری و پایداری تأیید شده بودند، بیشترین مقدار آپیژنین در فرمولاسیون نیوزومی حاوی ۵٪ عصاره و اسپن-تویین ۶۰: کلسترول ۴:۶ می باشد (۸۷/۷۶٪). کروماتوگرام فرمولاسیون نیوزومی در نمودار ۴ و کروماتوگرام های مربوط به عصاره

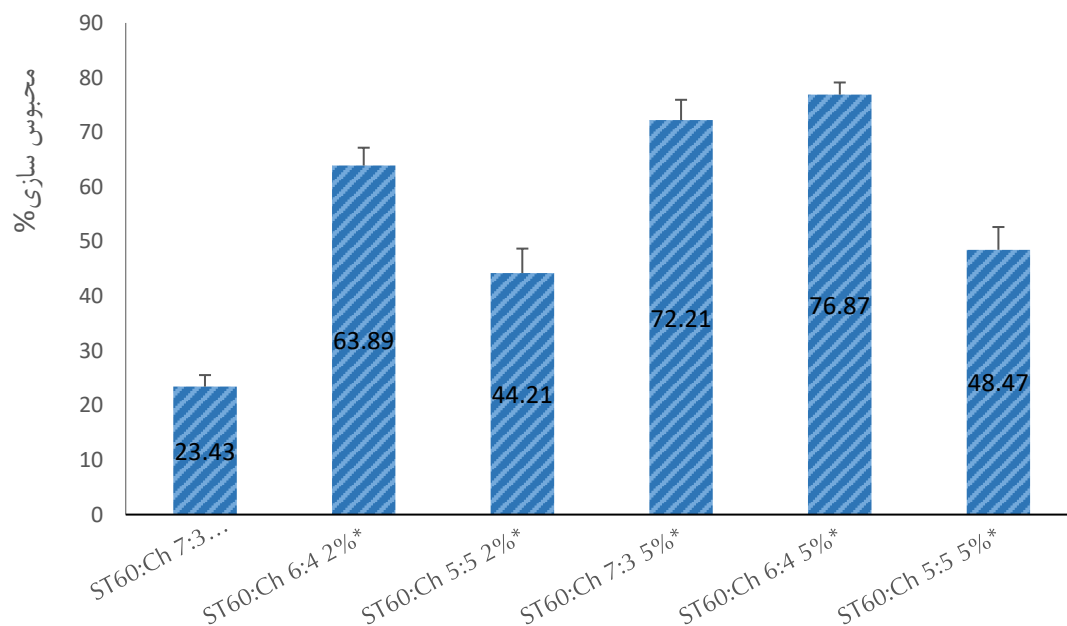


نمودار ۳. اثر طول زنجیره سورفکتانت بر قطر و توزیع ذره ای نیوزومهای حاوی ۲٪ و ۵٪ عصاره بابونه. ST اسپن و تویین بکار رفته و نسبت عددی نسبت کلسترول: سورفکتانت و درصد ذکر شده مربوط به عصاره است.

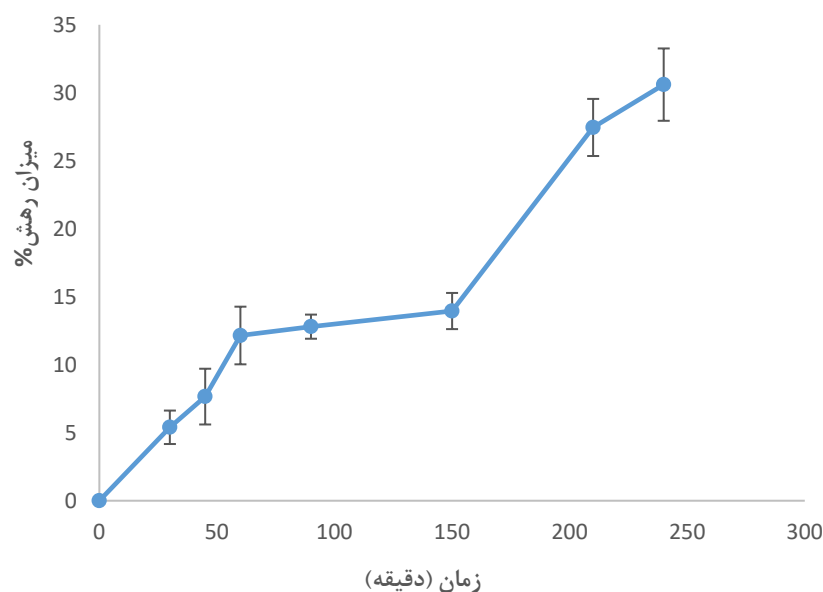


نمودار ۴. کروماتوگرام فرمولاسیون نیوزومی حاوی ۵٪ عصاره و اسپن-تویین ۶۰: کلسترول ۴:۶

(الف)



(ب)



نمودار ۵. نتایج (الف) تست محبوس سازی فرمولاسیون ۳:۳:۴ کلسترول:اسپن:۶۰، توپین ۶۰ حاوی ۵٪ عصاره. *اعداد نشان دهنده نسبت مولی سورفکتانت : کلسترول هستند و درصد ذکر شده مربوط به عصاره است و (ب) تست رهش توسط سل فرانز بر روی فرمولاسیون با درصد مولی ۳:۳:۴ از کلسترول:اسپن:۶۰، توپین ۶۰ حاوی ۵٪ عصاره طی ۴ ساعت

رئوگرام ژل نیوزومی بایونه توسط رئومتر بروکفیلد رسم شده است و در (بخش ضمیمه) نمایش داده شده است. رئوگرام نشان دهنده Shear Thinning بودن رفتار فرمولاسیون است. همچنین Hysteresis Loop مشاهده می شود.

بحث

نیوزومها ساختارهای وزیکولی چند لایه بر پایه سورفکتانتهای غیریونی هستند که به عنوان حامل در دارورسانی مورد استفاده قرار می گیرند.

بررسی رهش آپیزنین از نیوزوم ها

از بین فرمولاسیونهای تهیه شده، فرمولاسیون نیوزومی با اسپن ۶۰ و توپین ۶۰ و نسبت مولی سورفکتانت: کلسترول ۴:۶ که حاوی ۵٪ عصاره بایونه و دارای بالاترین درصد محبوس سازی (۷۶،۸۷٪) بود جهت انجام آزمون رهش برون تنی انتخاب شد. یافته های این آزمون در **نمودار ۵** ارائه شده است.

بررسی رئولوژی

یکی از محدودیتهای نیوزومها قابلیت تجمع آنها در طولانی مدت می باشد. تغییرات حجمی نیوزوم ها در طول آزمون پایداری می تواند ناشی از اثرات ترکیبات قطبی عصاره محبوس شده بر Critical Packing Parameters (CPP) و زیکولها باشد. همچنین رقابت بین ترکیبات فنولیک عصاره (همچون آپی ژنین و کوثرستین) با کلاسترول در جاگرفتن در غشاء و زیکولها نیز عامل اثر گذار دیگری در این ناپایداری است (۲۵).

مطالعه حاضر نشان داد که فرمولاسیونهای حاوی اسپن ۶۰ و توپین ۶۰ دارای اندازه ذرات و پایداری بهینه می باشند. بنابراین مطالعات میزان محبوس سازی با غلظتهای ۲٪ و ۵٪ عصاره بر اساس میزان آپی ژنین بر روی آنها انجام شد که نشان دهنده درصد محبوس سازی بالاتر در فرمولاسیونهای حاوی غلظت بیشتر عصاره (۵٪) بود. همچنین مقایسه فرمولاسیونهای مشابه با مقدار مختلف کلاسترول نشان داد که نسبت بهینه میزان کلاسترول به میزان سورفکتانتها ۶/۴ می باشد. کلاسترول در غلظت مناسب باعث تنظیم سیالیت زنجیره سورفکتانتها در دولاویه ها و افزایش سختی نیوزومها می شود. با این حال یافته های ما نشان داد که افزایش کلاسترول از این میزان بهینه باعث کاهش میزان محبوس سازی می گردد. دلیل این امر برهم خوردن ساختار منظم دولاویه ها بر اثر افزایش غلظت کلاسترول باشد (۲۶-۲۸). همچنین کلاسترول ممکن است بین مولکولهای سورفکتانت قرار گرفته، از جاگرفتن مولکولهای هیدروفوب در ساختار دولاویه ای جلوگیری نموده، باعث خروج دارو از زیکولها گردد (۲۹، ۳۰).

در بررسی رهش عصاره بابونه، برای کنترل سرعت و الگوی آزادسازی و جهت حصول به سامانه ای با خصوصیت رهش مناسب به نحوی عمل گردید که در فرم دارویی مورد نظر بتوان از یک فرم برون تنی به الگوی آزادسازی درون تنی رسید. فاکتورهای متعددی بر روند آزادسازی دارو موثرند که می توان به عواملی از جمله درصد کلاسترول، میزان داروی محبوس شده در آن ها، تعداد لایه های زیکول ها، سیالیت غشا، اندازه ذره ای نیوزوم ها و طول زنجیره آلکیل سورفکتانت های نیوزوم نام برد (۳۱). خود ماده دارویی نیز به عنوان فاکتوری موثر در جذب نقش داشته، لذا انتخاب ملح مناسب داروی مورد نظر در آزادسازی بسیار موثر است (۳۲). با مطالعه پروفایل آزادسازی فرمولاسیون ها می توان پی برد که خروج عصاره از فرمولاسیون های نیوزومی تهیه شده در این تحقیق، طی دو فاز صورت گرفته است. در فاز اول مقداری از دارو با سرعت افزاینده آزاد شده است که احتمالاً داروی خارج از نیوزوم ها است سپس یک شیب ملایم رهش مشاهده شد که به سمت آزاد سازی داروی محبوس شده در نیوزوم ها می رود و دوباره شیب تند شده و تا پایان نمونه گیری این شیب تند رهش مشاهده شده است. در مورد مولکول های بزرگی مثل انسولین هم ما شاهد این دو مرحله هستیم که می توان علت فاز اول را، جدا شدن سریع انسولین جذب سطحی شده دانست و در مرحله ی بعد که همان فاز دو می باشد نیاز است که انسولین از خلال غشای نیوزوم عبور کند، که این یک فرآیند زمان بر و کند می باشد (۳۳). این نوع آزادسازی دارو توسط طبخیان برای آزادسازی انسولین از لیپوزوم های روکش دار یا بدون روکش با بارهای الکتریکی متفاوت (مثبت، منفی و یا خنثی) نیز گزارش شده است (۳۴). رفتار رئولوژیک ژل نیز توسط رئومتر بروکفیلد بررسی شد و

یکی از مهمترین کاربردهای نیوزومها دارورسانی ترانس درمال می باشد. در مطالعه حاضر به تهیه و فرمولاسیون نیوزومهای حاوی عصاره هیدروالکلی گیاه بابونه جهت استفاده موضعی و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی فرمولاسیونهای تهیه شده شامل بررسی قابلیت تشکیل نیوزوم، درصد محبوس سازی دارو، توزیع اندازه ذره ای و زیکولها پرداخته شد. متغیرهای متعددی از جمله میزان سورفکتانتها، ارزش تعادل هیدروفیلیک-لیپوفیلیک (hydrophile-lipophile balance) (value; HLB) و میزان کلاسترول جهت دستیابی به فرمولاسیونی با بالاترین کارایی محبوس سازی و اندازه ذره ای نسبتاً کوچک بهینه سازی شدند.

در ساخت نیوزوم ها از مخلوط چند سورفکتانت غیر یونی با HLB مختلف و کلاسترول استفاده می شود که برای به دست آوردن HLB نهایی این سورفکتانتها، آن ها با هم میانگین گرفته می شود. در تحقیق حاضر نیز مخلوطی از سورفکتانت ها که از نظر طول زنجیره هیدروکربنی با یکدیگر برابر هستند استفاده شد که به ترتیب شامل اسپن ۲۰/توپین ۲۰ (طول زنجیره ۱۲ کربنی، C12)، اسپن ۴۰/توپین ۴۰ (طول زنجیره ۱۶ کربنی، C16) و اسپن ۶۰/توپین ۶۰ (طول زنجیره ۱۸ کربنی، C18) و اسپن ۸۰/توپین ۸۰ (طول زنجیره ۱۸ کربنی، C9=9) می باشند. در این مطالعه عدم تشکیل ساختار نیوزومی در فرمولاسیون حاوی مخلوط اسپن ۸۰/توپین ۸۰ می تواند به دلیل وجود زنجیره آلکیل طولانی با یک پیوند غیر اشباع در اسپن ۸۰ و توپین ۸۰ باشد که باعث کاهش پایداری ترمودینامیک و زیکولهای نیوزومی می گردد. افزودن کلاسترول به فرمولاسیون باعث می شود که با سورفکتانتهای غیریونی واکنش داده و نیوزومهای پایداری تولید گردد. کلاسترول باعث تنظیم انعطاف پذیری غشای زیکولها و کاهش نشت محتوای آنها در اثر استرسهای محیطی می گردد (۱۹). در مطالعه حاضر، افزایش اندازه ذره ای در پی افزایش محتوای کلاسترول احتمالاً به دلیل ایجاد فاصله بین مولکولهای سورفکتانت در دولاویه لیپیدی توسط مولکول کلاسترول می باشد. مطالعات پیشین نیز این نتیجه را تایید می نماید (۲۰، ۲۱). جهت بررسی اثر طول زنجیره آلکلی سورفکتانتها بر قطر و اندازه ذرات نیوزومهای حاوی مقدار یکسان کلاسترول، میانگین HLB مخلوط سورفکتانتها محاسبه گردید که این یافته در هماهنگی با مطالعات پیشین می باشد و نشان می دهد که با افزایش طول زنجیره لیپوفیل سورفکتانتها، میانگین HLB افزایش یافته و در نتیجه میانگین قطر زیکولها کاهش می یابد (۲۲).

افزایش درجه حرارت انتقال فاز (Temperature Phase Transition) به دنبال افزایش طول زنجیره هیدروکربنی می تواند باعث ایجاد حالت ژلی دو لایه های لیپیدی شود که در این صورت احتباس داروهای محلول در آب را افزایش خواهد داد (۲۳). یافته های مطالعه حاضر در هماهنگی با یافته های پژوهشگرانی است که قبلاً در این زمینه فعالیت داشته اند (۱۹، ۲۴).

در فرمولاسیونهای حاوی میزان سورفکتانت و کلاسترول یکسان، زیکولهای حاوی ۵٪ عصاره بابونه دارای اندازه ذره ای کوچکتری هستند. این ممکن است ناشی از برهمکنشهای بیشتر بین ترکیبات هیدروفیل و هیدروفوب عصاره و سر هیدروفیل و دم هیدروفوب سورفکتانتها و کلاسترول باشد.

نتیجه گیری

یافته های مطالعه حاضر نشان می دهد که ژل نیوزومی نهایی توانایی محبوس سازی خوب و رهش نسبی عصاره بابونه را دارد. همچنین خصوصیات رئولوژیک این ژل مورد تایید قرار گرفت. بنابر یافته های این مطالعه، استفاده از فرمولاسیون ژل نیوزومی حاوی ۵٪ عصاره که با نسبت ۳:۴ از کلسترول: اسپن ۶۰:۴۰:۶۰ توپین ساخته شده، جهت بررسیهای درون تنی و بالینی آینده که منجر به ارائه اطلاعات دقیقتری در مورد میزان مصرف، فارماکوکینتیک و عوارض جانبی احتمالی می گردد، مناسب است.

اطلاعات تکمیلی (Supplementary Information)

تمام نمودارهای مربوط به رئوگرام ژل نیوزومی و کروماتوگرامهای HPLC در بخش اطلاعات تکمیلی (ضمایم ۱-۴) ارائه شده است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، جهت اعطای تسهیلات مالی لازم برای انجام این پروژه، صمیمانه تشکر می نمایند. (کد اخلاقی ۱۳۹۷، ۰۲۷)

(IR.MUMS.PHARMACY.REC.)

References

- Rosenquist M, Ellen WJUW. MA Accessed September, Overview of the treatment of chronic non-cancer pain. 2019.
- SE. J. Zakhireh Kharazmshahi (Treasure of Kharazmshahi) Saeedi Sirjani A.A., editor. 1976 The Iranian Culture Foundation. vol.3. 462: Photo print of the manuscript dated 1206 A.D Tehran.
- Ibn-Sina A. Al-Qanun fi'l-Tibb (Canon of Medicine). Vol. 2. 1987, New Delhi: I.H.M.M.R. Printing Press.
- MZ. R. Al-Hawi fi'l-Tibb (Comprehensive Book of Medicine). Vol. 1. 1968, Hyderabad: Osmania Oriental Publications Bureau.
- McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.). *Phytother Res.* 2006;20(8):619-633. doi: 10.1002/ptr.1936 pmid: 16767798
- Gharbavi M, Amani J, Kheiri-Manjili H, Danafar H, Sharafi A. Niosome: A Promising Nanocarrier for Natural Drug Delivery through Blood-Brain Barrier. *Adv Pharmacol Sci.* 2018;2018:6847971. doi: 10.1155/2018/6847971 pmid: 30651728
- Akbari V. Release studies on ciprofloxacin loaded non-ionic surfactant vesicles. 2015;7(2):69.
- Hamishehkar H, Rahimpour Y, Kouhsoltani M. Niosomes as a propitious carrier for topical drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013;10(2):261-272. doi: 10.1517/17425247.2013.746310 pmid: 23252629
- Nasseri B. Effect of cholesterol and temperature on the elastic properties of niosomal membranes. *Int J Pharm.* 2005;300(1-2):95-101. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.05.009 pmid: 16006080
- Priprem A, Janpim K, Nualkaew S, Mahakunakorn P. Topical Niosome Gel of Zingiber cassumunar Roxb. Extract for Anti-inflammatory Activity Enhanced Skin Permeation and Stability of Compound D. *AAPS PharmSciTech.* 2016;17(3):631-639. doi: 10.1208/s12249-015-0376-z pmid: 26292930
- Jamal M, Imam SS, Aqil M, Amir M, Mir SR, Mujeeb M. Transdermal potential and anti-arthritis efficacy of ursolic acid from niosomal gel systems. *Int Immunopharmacol.* 2015;29(2):361-369. doi: 10.1016/j.intimp.2015.10.029 pmid: 26545446
- El Shoubaky GA, Abdel-Daim MM, Mansour MH, Salem EA. Isolation and Identification of a Flavone Apigenin from Marine Red Alga *Acanthophora spicifera* with Antinociceptive and Anti-Inflammatory Activities. *J Exp Neurosci.* 2016;10:21-29. doi: 10.4137/JEN.S25096 pmid: 26917974
- Kumar S, Madaan R, Sharma A. Pharmacological evaluation of Bioactive Principle of *Turnera aphrodisiaca*. *Indian J Pharm Sci.* 2008;70(6):740-744. doi: 10.4103/0250-474X.49095 pmid: 21369434
- Lu B, Huang Y, Chen Z, Ye J, Xu H, Chen W, et al. Niosomal Nanocarriers for Enhanced Skin Delivery of Quercetin with Functions of Anti-Tyrosinase and Antioxidant. *Molecules.* 2019;24(12). doi: 10.3390/molecules24122322 pmid: 31238562
- Ali M, Abdel Motaal A, Ahmed MA, Alsayari A, El-Gazayerly ON. An in vivo study of Hypericum perforatum in a niosomal topical drug delivery system. *Drug Deliv.* 2018;25(1):417-425. doi: 10.1080/10717544.2018.1431977 pmid: 29382233
- Tang D, Chen K, Huang L, Li J. Pharmacokinetic properties and drug interactions of apigenin, a natural flavone. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(3):323-330. doi: 10.1080/17425255.2017.1251903 pmid: 27766890
- Bayindir ZS, Yuksel N. Characterization of niosomes prepared with various nonionic surfactants for paclitaxel oral delivery. *J Pharm Sci.* 2010;99(4):2049-2060. doi: 10.1002/jps.21944 pmid: 19780133
- Haghi G. Analysis of phenolic compounds in *Matricaria chamomilla* and its extracts by UPLC-UV. 2014;9(1):31.
- Kazi KM, Mandal AS, Biswas N, Guha A, Chatterjee S, Behera M, et al. Niosome: A future of targeted drug delivery systems. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010;1(4):374-380. doi: 10.4103/0110-5558.76435 pmid: 22247876
- Taymouri S, Varshosaz J. Effect of different types of surfactants on the physical properties and stability of carvedilol nano-niosomes. *Adv Biomed Res.* 2016;5:48. doi: 10.4103/2277-9175.178781 pmid: 27110545
- Basiri L, Rajabzadeh G, Bostan A. alpha-Tocopherol-loaded niosome prepared by heating method and its release behavior. *Food Chem.* 2017;221:620-628. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.11.129 pmid: 27979250

22. Mahale NB, Thakkar PD, Mali RG, Walunj DR, Chaudhari SR. Niosomes: novel sustained release nonionic stable vesicular systems--an overview. *Adv Colloid Interface Sci.* 2012;**183**:184-46-54. [doi: 10.1016/j.cis.2012.08.002](#) [pmid: 22947187](#)
23. Varshosaz J, Pardakhty A, Hajhashemi VI, Najafabadi AR. Development and physical characterization of sorbitan monoester niosomes for insulin oral delivery. *Drug Deliv.* 2003;**10**(4):251-262. [doi: 10.1080/drd_10_4_251](#) [pmid: 14612341](#)
24. Edge S, Steele DF, Staniforth JN, Chen A, Woodcock PM. Powder compaction properties of sodium starch glycolate disintegrants. *Drug Dev Ind Pharm.* 2002;**28**(8):989-999. [doi: 10.1081/ddc-120006430](#) [pmid: 12378967](#)
25. Teaima MH, El Mohamady AM, El-Nabarawi MA, Mohamed AI. Formulation and evaluation of niosomal vesicles containing ondansetron HCL for trans-mucosal nasal drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm.* 2020;**46**(5):751-761. [doi: 10.1080/03639045.2020.1753061](#) [pmid: 32250181](#)
26. El Maghraby GM, Ahmed AA, M.A.J.J.o.A.P.S. Osman, Skin delivery of nisoldipine from niosome preconcentrate. 4. 2014;**2**:112.
27. Alam MI. Pharmacodynamic evaluation of proniosomal transdermal therapeutic gel containing celecoxib. 2010;**36**(4):305-311.
28. Sengodan T. Formulation and evaluation of maltodextrin based proniosomes loaded with indomethacin. 2009;**1**(3):S17-S23.
29. El Maghraby GM, Williams AC, Barry BW. Interactions of surfactants (edge activators) and skin penetration enhancers with liposomes. *Int J Pharm.* 2004;**276**(1-2):143-161. [doi: 10.1016/j.ijpharm.2004.02.024](#) [pmid: 15113622](#)
30. Khalil RM, Abdelbary GA, Basha M, Awad GEA, El-Hashemy HA. Enhancement of lomefloxacin Hcl ocular efficacy via niosomal encapsulation: in vitro characterization and in vivo evaluation. *J Liposome Res.* 2017;**27**(4):312-323. [doi: 10.1080/08982104.2016.1191022](#) [pmid: 27241274](#)
31. Pardakhty A, Varshosaz J, Rouholamini A. In vitro study of polyoxyethylene alkyl ether niosomes for delivery of insulin. *Int J Pharm.* 2007;**328**(2):130-141. [doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.08.002](#) [pmid: 16997517](#)
32. Pardakhty A, Moazeni EJNJ. Nano-niosomes in drug, vaccine and gene delivery: a rapid overview. 2013;**1**(1):1-12.
33. Ag Seleci D. Niosomes as nanoparticulate drug carriers: fundamentals and recent applications. 2016. [doi: 10.1155/2016/7372306](#)
34. Tabbakhian M. Oral delivery of insulin by polymer-coated liposomes. 1999.