Journal of North Khorasan
University of Medical Sciences
No 63, Volume 16, Issue 3

Check for updates

Research Article

Niosome Preparation of Atorvastatin Drug with Green Preparation Approach for *In-vitro* study of Transdermal Absorption with Lavender Essential Oil

Shidrokh Abootorabi[1*], Zahra Kardan[2]

[1] Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran
[2] Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran

***Corresponding author:** Shidrokh Abootorabi, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran. E-mail: sh.abotorabi@hums.ac.ir.

DOI: **10.32592/nkums.16.3.33**

How to Cite this Article:
Abootorabi Sh, Kardan Z. Niosome Preparation of Atorvastatin Drug with Green Preparation Approach for *In-vitro* study of Transdermal Absorption with Lavender Essential Oil. J North Khorasan Univ Med Sci. 2024;16(3):33-46. DOI: 10.32592/nkums.16.3.33

Received: 03 Jul 2024
Accepted: 13 Aug 2024

Keywords:
Atorvastatin
Lavender Essential Oil
Niosome
Skin Drug Delivery

Abstract

Introduction: Studies have pointef to anti-inflammatory properties of atorvastatin. In this research, noisome nanoparticles have been used to increase skin penetration and drug retention.

Method: Atorvastatin niosomes were prepared using the sonication method. The effect of cholesterol: surfactant mixture ratio was investigated on physicochemical properties of nanoparticles. Studies have been performed on the morphological features, and characterization of nanoparticles. The toxicity of optimal formulation was investigated on a normal human fibroblast cell line. Different percentages of lavender essential oil were added to the optimal formulation gel, and skin drug delivery studies were performed.

Results: The optimal formulation had the optimum particle size, PDI, zeta potential, and EE%, which leads to higher stability and dissolution of atorvastatin in the body. Morphological studies conducted on properties of nanoparticles illustrated a spherical shape and no interference with other formulation components. No cytotoxicity was detected for improved formulation of nanoparticles, including atorvastatin. *In-vitro* skin permeation results indicated that gel containing 0.5% lavender essential oil atorvastatin noisome (Atrosome) could enhance the dermal delivery of atorvastatin where a higher concentration of atorvastatin can be detected in skin layers.

Conclusion: As evidenced by the results of this study, preparing nanoparticles from atorvastatin and adding essential oil to the final formulation exerts a positive effect on local drug delivery. Moreover, drug delivery with nanocarriers significantly increased the percentage of drug retention in the target site.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-16]

Copyright *© 2024 The Author(s); Published by Journal of North Khorasan University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
دوره ۱۶، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۳

مقاله پژوهشی

تهیه نیوزوم داروی آتورواستاتین (آتروزوم) با رویکرد آماده‌سازی سبز برای مطالعه برون‌تن جذب از راه پوست با اسانس اسطوخودوس

شیدرخ ابوترابی[1*]، زهرا کاردان[2]

[1] استادیار گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران
[2] دانشجو، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران
[*] **نویسنده مسئول:** شیدرخ ابوترابی، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.
ایمیل: sh.abotorabi@hums.ac.ir.

DOI: 10.32592/nkums.16.3.33

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۴/۱۳
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۲۳

واژگان کلیدی:
آتورواستاتین
نیوزوم
اسانس اسطوخودوس
داروسانی پوستی

چکیده

مقدمه: مطالعات نشان داده‌اند که آتورواستاتین دارای اثرات ضدالتهابی است. در این تحقیق، از نانوذرات نیوزومی برای افزایش نفوذ پوستی و ماندگاری این دارو در پوست استفاده شده است.

روش کار: نانوذرات نیوزومی آتورواستاتین با استفاده از روش سونیکاسیون تهیه شدند. نسبت کلسترول به سورفکتانت بر خواص فیزیکوشیمیایی نانوذرات بررسی شد. مطالعه ویژگی‌های مورفولوژیکی و ارزیابی خصوصیات نانوذرات آتورواستاتین انجام شد. سمیت فرمولاسیون بهینه بر رده سلولی نرمال فیبروبلاست انسانی بررسی شد. درصدهای مختلف اسانس اسطوخودوس به ژل فرمولاسیون بهینه اضافه شد و مطالعات داورسانی پوستی انجام پذیرفت.

یافته‌ها: فرمولاسیون بهینه دارای اندازه ذره‌ای، توزیع اندازه ذره‌ای، پتانسیل زتا و درصد داروی بارگیری‌شده مناسب بودند که منجر به پایداری و انحلال بیشتر آتورواستاتین در بدن می‌شود. مطالعات مورفولوژیکی و بررسی خصوصیات نانوذرات، شکل کروی و تداخل نداشتن با سایر اجزای فرمولاسیون را نشان داد. هیچ سمیت سلولی برای فرمولاسیون‌های بهینه نانوذرات آتورواستاتین تشخیص داده نشد. نتایج نفوذ پوستی در شرایط آزمایشگاهی نشان داد که ژل حاوی ۰/۵٪ اسانس اسطوخودوس نانوذرات نیوزوم آتورواستاتین می‌تواند باعث افزایش انتقال پوستی آتورواستاتین شود که در آن غلظت بالاتر آتورواستاتین در لایه‌های پوست قابل تشخیص است.

نتیجه‌گیری: این تحقیق نشان داد که تهیه نانوذرات داروی آتورواستاتین و افزودن اسانس به فرمولاسیون نهایی تاثیر مناسبی بر داورسانی موضعی داشته و درصد ماندگاری دارو در موضع را به میزان قابل توجهی افزایش می‌دهد.

مقدمه

برای دستیابی به داورسانی بهتر پوستی، غلبه بر موانع پوستی، به‌ویژه لایه شاخی مهم است [۱]. نشان داده شده است که فرمولاسیون‌های حاوی نانوذرات می‌توانند به‌طور موثر از لایه‌های پوست عبور کنند تا جذب پوستی داروها را بدون ایجاد هیچ‌گونه تغییری در ترکیب شیمیایی داروها بهبود بخشند [۲].

اگرچه انواع مختلفی از نانوحامل‌ها وجود دارند، از نانوذرات نیوزومی اخیراً به‌طور گسترده استفاده شده است که به‌دلیل مزایای فراوان نیوزوم‌ها از جمله زیست‌تخریب‌پذیری، زیست‌سازگاری و انعطاف‌پذیری در خصوصیات ساختاری خود است. نیوزوم‌ها به‌طور گسترده برای رهاسازی کنترل‌شده و تحویل هدفمند برای درمان سرطان، عفونت‌های ویروسی و سایر بیماری‌های میکروبی ارزیابی شده‌اند [۳].

جزء اصلی نیوزوم‌ها سورفکتانت غیریونی است که به آن مزیت پایداری بیشتر در مقایسه با لیپوزوم‌ها می‌دهد و در نتیجه بر مشکلات مرتبط با لیپوزوم‌ها مانند حساسیت به اکسیداسیون، قیمت بالا و مشکل در تهیه سطوح خلوص بالا غلبه می‌کند [۴]. نیوزوم‌ها به‌عنوان انبار دارو در بدن عمل می‌کنند که دارو را به روشی کنترل‌شده از طریق دو لایه خود آزاد می‌کنند و باعث آزادسازی پایدار داروی محصور می‌شوند [۳]. امروزه، نیوزوم‌ها به‌دلیل پایداری، سهولت آماده‌سازی، کاهش سمیت، افزایش کارایی دارو و مهم‌تر از همه عملکرد هدفمند در محل، محبوبیت بیشتری به دست آورده‌اند که برای هدف قرار دادن دارو مهم هستند، به‌ویژه در شیمی‌درمانی که در آن عامل محدودکننده به‌طور سنتی، انتخاب نکردن داروهاست [۵].

استاتین‌ها در شرایط برون‌تن و درون‌تن دارای اثرات ضدالتهابی هستند و شواهد نشان داده است که استاتین‌ها می‌توانند برای درمان اختلالات پوستی استفاده شوند و فعالیت ضدالتهابی آنها در مقایسه با دیکلوفناک قابل توجه است [۶]. آتورواستاتین یک داروی ضدهیپرلیپیدمیک است که

Copyright © 2024 *The Author(s); Published by Journal of North Khorasan University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-16]

به‌دلیل متابولیسم عبور اول، فراهمی زیستی خوراکی ضعیفی در حدود ۱۲ درصد نشان می‌دهد [۷]. مانع اصلی در استفاده از آتورواستاتین این است که مصرف خوراکی آن به‌دلیل حلالیت کمتر در آب، فراهمی زیستی کم و عوارض جانبی مختلف محدود شده است؛ بنابراین، کشف یک راه تجویز جایگزین برای آتورواستاتین به‌جای تجویز خوراکی بسیار مهم است. تحویل از طریق پوست آتورواستاتین یکی از مناسب‌ترین و بهترین جایگزین‌ها است؛ زیرا دارای مزایای متعددی است [۶]. با وجود این، سطح نفوذ به پوست به‌شدت به ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی ماهیت و مواد شیمیایی حامل، از جمله قطبیت حلال، نوع حامل و اندازه ذرات بستگی دارد [۱]. آتورواستاتین با ضریب تفکیک (logP) ۶/۳۶، نقطه ذوب ۱۷۶ درجه سانتی‌گراد و وزن مولکولی ۵۵۸/۶۴ گرم بر مول برای داروسانی موضعی مناسب است[۸]. بسیاری از محققان کوشیده‌اند از آتورواستاتین برای تجویز از طریق پوست استفاده کنند [۳، ۶]. اثر ضدالتهابی این دارو در تجویز موضعی قابل مقایسه با فرمول موضعی بتامتازون است که می‌تواند یک داروی جایگزین در درمان درماتیت سبورئیک پوست سر باشد [۹].

با توجه به طولانی بودن فرایندهای ضدالتهابی، تهیه نانوذرات از این دارو و استفاده از جذب‌افزا میزان نفوذ و ماندگاری دارو را در پوست افزایش می‌دهد، اثرات بیشتر و سریع‌تری مشاهده می‌شود و عوارض جنبی دارو کاهش و فراهمی زیستی آن افزایش می‌یابد [۱۱، ۱۰].

در مطالعه‌ای که مرتضی سمنانی و همکاران در سال ۲۰۲۲ بر ژل نانومولسیون دیکلوفناک حاوی اسانس کومین انجام داده‌اند، مشخص شد با افزایش درصد اسانس در نانومول ژل میزان نفوذ پوستی دارو به‌طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است [۱۱]. در مطالعه‌ای که فرموده و همکاران در سال ۲۰۲۰ بر روی نانوذرات نیوزوم متیلن‌بلو انجام داده‌اند، مشخص شد مصرف موضعی نیوزوم متیلن‌بلو با کاهش بیشتر سطح اکسیدانت‌های بافتی، موجب افزایش سرعت ترمیم بافت می‌شود [۱۲]. در پژوهشی دیگر، شهرآیینی و همکاران دریافته‌اند که نانوذرات لیپیدی جامد آتورواستاتین قابلیت ماندگاری بالایی در پوست دارند که به اثر ضدالتهابی دارو کمک می‌کند [۶]. همچنین، آقاجانی و همکاران در سال ۲۰۲۰ مشخص کرده‌اند که کرم نانوذرات نیوزومی پنتوکسیفیلین در مقایسه با فرم معمولی نفوذ پوستی بهتری داشته و در تجویز موضعی به‌منظور بهبود زخم کاراتر عمل کرده است [۱۳].

اگرچه، مطالعات متعددی وجود دارند که فرمول نیوزومی را بر تجویز موضعی ارزیابی کرده است [۱۴]، هیچ یک از آنها فرمول نیوزومال را از طریق فناوری سبز به دست نیاورده و در کنار اثر اسانس آزمایش نکرده‌اند. در تحقیق حاضر، نفوذ پوستی ژل موضعی آتروزوم به‌دست‌آمده از فناوری سبز (هیچ حلال آلی در تهیه فرمولاسیون دخیل نیست) به‌همراه اسانس اسطوخودوس ارزیابی شد. ژل حاوی اسانس اسطوخودوس نیوزوم‌های بارگذاری‌شده با آتورواستاتین به‌عنوان یک عامل ضد برای داروسانی موضعی به‌عنوان جایگزین حامل‌های سنتی توسعه یافتند. علاوه بر این، اثرات نسبت کلسترول به سورفکتانت برای دستیابی به نیوزوم‌هایی با سطح بهینه پاسخ دارویی بررسی شد.

روش کار

مواد

آتورواستاتین کلسیم از شرکت داروسازی حکیم (تهران، ایران) خریداری شد. همچنین، کلسترول، اسپان ۸۰ و توئین ۸۰ از شرکت مرک (آلمان) تهیه شد. اسانس اسطوخودوس از شرکت دارویی زردبند (ایران) تهیه شد. سایر مواد شیمیایی و حلال‌های مد نظر از منابع معتبر و با درجه خلوص مناسب تهیه شدند.

تهیه نانوذرات نیوزومی آتورواستاتین

برای ساخت نانوذرات نیوزومی از روش سونیکاسیون استفاده شد. ۲۰۰ میلی‌گرم آتورواستاتین به‌همراه کلسترول، اسپان ۸۰ و توئین ۸۰ در یک بشر ریخته شده و روی هیتر-استیرر (IKA، آلمان) با دمای ۷۰ درجه سانتی‌گراد تا حل شدن کامل اجزا هم زده شد. در بشری جداگانه ۲۰ میلی‌لیتر آب دیونیزه ریخته شد و در بن‌ماری (الوند، ایران) قرار گرفت تا به دمای ۷۰ درجه سانتی‌گراد برسد. سپس، آب یک‌باره به بشر اول اضافه شد و ترکیب به‌مدت ۲۰ دقیقه روی هیتر-استیرر با چرخش ۴۰۰۰ دور در دقیقه مخلوط شد. سپس، به مدت ۳ دقیقه با دامنه ٪ ۲۰ با سونیکاتور پروب‌دار (Bandelin 3100، آلمان) سونیکه شد. سرانجام، در حمام آب یخ به دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد رسید [۵].

تعیین اندازه ذره‌ای، شاخص پراکندگی و پتانسیل زتا

فرمولاسیون‌های به‌دست‌آمده بعد از ۱۰۰ بار رقیق‌سازی، به گونه‌ای که هیچ حبابی داخل سل ایجاد نشود به سل دستگاه Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Worcestershire، بریتانیا) منتقل شدند. اندازه، پتانسیل زتا و توزیع اندازه ذره‌ای نانوذرات آتورواستاتین در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و با زاویه ۹۰ درجه اندازه گرفته شد [۱۰].

اندازه‌گیری میزان داروی بارگیری‌شده در نانوذرات آتورواستاتین

از روش سانتریفیوژ برای ارزیابی مقدار آتورواستاتین محصورشده در نانوذرات نیوزومی استفاده شد. بر طبق تحقیقات قبلی، سانتریفیوژ پراکندگی‌های نانوذرات در ۱۸۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد در سانتریفیوژ یخچال‌دار (SIGMA 3-30KS، آلمان) انجام شد [۵]. داروی آزاد پس از سانتریفیوژ در لایه رویی باقی می‌ماند و مقدار کل داروی آزاد در مایع رویی را می‌توان پس از فیلترکردن با فیلتر ۰/۲۲ میکرومتر از طریق روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC-High Performance Liquid Choromatography) (Knauer، آلمان) ارزیابی کرد. در سیستم HPLC، فاز متحرک شامل ۷۰:۳۰ (v/v) ترکیبی ازمتانول و آب (با pH ۳ تنظیم‌شده با ٪۸۰ اسید فسفریک) است. آنالیزهای HPLC با استفاده از ستون XDB-C18 با سرعت جریان فاز متحرک ۱/۰ میلی‌لیتر بر دقیقه و طول موج ۲۳۸ نانومتر در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد انجام شد. حجم تزریق نمونه و زمان شستشوی نمونه به‌ترتیب ۲۰ میکرولیتر و ۳۰ دقیقه بود. از معادله ۱ برای محاسبه کارایی گیرافتادن دارو (EE%) استفاده شد. در این

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-16]

معادله، W_{total} و W_{free} به‌ترتیب نشان‌دهنده غلظت اولیه دارو و داروی آزاد هستند [۱۴، ۱۵].

معادله (۱) $$\text{Entrapment Efficiency} = \frac{Wtotal - Wfree}{Wtotal} \times 100\%$$

آنالیز حرارتی اسکن گرماسنجی افتراقی (DSC)

وضعیت تبلور نمونه‌های پودری آتورواستاتین، کلسترول و پودر لیوفیلیزه فرمولاسیون بهینه آتروزوم-۲ با دستگاه DSC-Differential Scanning Calorimetru (PerkinElmer، ایالات متحده آمریکا) بررسی شد. برای انجام این آزمایش، ۵ میلی‌گرم از هر نمونه برداشته و در داخل پن‌های آلومینیومی دستگاه قرار داده شد. دستگاه با سرعت ۱۰ درجه سانتی‌گراد بر دقیقه و در محدوده دمایی ۳۰۰- ۳۰ درجه سانتی‌گراد برای آنالیز نمونه ها تنظیم شد[۱۶، ۱۷].

اسپکتروسکوپی Fourier -Transform IR

برهمکنش احتمالی دارو و اکسیپیان‌ها با طیف‌سنجی FT-IR(Fourier-Transform Infrared spectroscopy) (Agilent CARY 630 ATR-FTIR، ایالات متحده) بررسی شد. اسکن نمونه‌ها در بازه cm^{-1} ۴۰۰۰- cm^{-1} ۴۰۰ با رزولوشن cm^{-1} ۴ انجام شد. در این آزمایش، پودر آتورواستاتین، اکسیپیان‌ها (کلسترول، توئین ۸۰ و اسپان ۸۰) و پودر لیوفیلیزه فرمولاسیون بهینه آتروزوم-۲ بررسی شدند. نمونه‌ها، درون دستگاه قرار گرفته و اشعه فروسرخ از آنها عبور کرد و طیف میزان جذب اشعه فروسرخ در برابر طول موج اشعه عبوری رسم شد [۱۸].

پراش اشعه ایکس

الگوی پراش اشعه ایکس در دمای اتاق با استفاده از دستگاه XRD: X-ray Diffraction (Bruker D8، آلمان) برای نمونه‌های پودری آتورواستاتین، کلسترول و پودر لیوفیلیزه فرمولاسیون بهینه آتروزوم-۲ گرفته شد. ولتاژ ۴۰ kV و ۳۰ mA و دامنه زاویه بررسی نمونه‌ها ۱ تا ۴۵ درجه و سرعت اسکن دستگاه ۱ درجه بر دقیقه بود [۱۹].

تصویربرداری با میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)

آنالیز SEM(Scanning Electron Microscopy) به‌منظور مطالعات مورفولوژیک انجام شد. بدین منظور، نانوذرات آتروزوم-۲، ۱۰ بار رقیق‌شده و بر روی لام شیشه‌ای قرار داده شدند تا در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد خشک شوند. سپس، با طلا روکش داده شده و با دستگاه FE-SEM (TESCAN MIRA3، جمهوری چک) با ولتاژ ۲۰ kV بررسی شدند [۲۰].

تصویربرداری با میکروسکوپ نیروی اتمی (AFM)

برای تجزیه و تحلیل شکل و مورفولوژی نانوذرات از تصویربرداری AFM(Atomic Force Microscopy) (JPK Instruments AG، آلمان) استفاده شد. نانوذرات آتروزوم-۲ پس از ۵۰۰ بار رقیق‌سازی بر روی لام ریخته شده و در دمای اتاق خشک شدند. حالت تماسی انتخاب شد و عکس‌ها با نیروهای دافعه گرفته شدند [۶].

تصویربرداری با میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)

بررسی مورفولوژی نانوذرات آتروزوم-۲ با استفاده از روش عکس‌برداری TEM(Transmission Electron Microscopy) با دستگاه (Philips CM 120 KV، هلند) صورت گرفت. بدین منظور، چند قطره از نانوذرات روی شبکه‌های مسی پوشیده‌شده با کربن ریخته شد. نانوذرات به مدت ۳۰ ثانیه با محلول اسید فسفوتونگستیک ((v/v) ٪۲ رنگ‌آمیزی شدند. در نهایت، حلال در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت تبخیر شد و نانوذرات تصویربرداری شدند [۲۱].

بررسی پایداری نانوذرات لیپیدی جامد حاوی داروی آتورواستاتین

پایداری نانوذرات آتروزوم-۲ در دو دمای مختلف (۴ و ۲۵ درجه سانتی‌گراد) به مدت سه ماه ارزیابی شد. پایداری فیزیکی آتروزوم-۲ برای تعیین اندازه، شاخص پراکندگی، پتانسل زتا، درصد داروی بارگیری شده و همچنین جنبه‌های فیزیکی مانند تغییر در رنگ فرمولاسیون و ایجاد تجمع رسوب یا مواد لیپیدی بررسی شد[۲۲].

آزمون سمیت سلولی

سلول‌های فیبروبلاست انسانی (HFF-Human Foreskin Fibroblast cells)در شرایط آزمایشگاهی (ارائه‌شده از بانک ملی سلول، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران) برای تجزیه و تحلیل سمیت سلولی فرمولاسیون‌ها استفاده شد. سپس، سلول‌ها در ته میکروپلیت‌ها (Nunclon)به مدت ۲۴ ساعت با تراکم ۱۰^۵ سلول در هر چاهک با آتروزوم-۲، نانوذره نیوزومی بدون دارو و آتورواستاتین (۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲، و ۲/۵ میکرومولار) کشت و با کنترل مقایسه شدند. پس از حذف ترکیب، سلول‌ها با بافر فسفات سالین شسته شدند و رنگ‌سنجی فورمازان diphenyl-2,5-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-3 (MTT: tetrazolium bromide) برای ارزیابی زنده ماندن سلول استفاده شد. انکوباسیون سلولی با MTT (Sigma، ایالات متحده) (0.5 mg/ml) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴ ساعت انجام شد. پس از دور ریختن مایع رویی، رسوب حاوی بلورهای فورمازان در دی‌متیل‌سولفوکسید (۱۰۰ میکرولیتر) حل شد. سپس، صفحات به مدت ۲۰ دقیقه هم‌زده شدند. در این مرحله، شدت رنگ حاصل با دستگاه خوانشگر میکروپلیت (Bio Tek 800، ایالات متحده) در طول موج ۵۷۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. غلظت‌های مختلف (۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲ و ۲/۵ میکرومولار) آزمایش شد و هر آزمون هشت بار تکرار شد (سلول‌ها در محیط) آزمایش شد و در نهایت، بقای سلول‌ها با استفاده از معادله ۲ محاسبه شد که در آن OD_{sample} و $OD_{control}$ به‌ترتیب بیانگر شدت رنگ نمونه و کنترل در طول موج ۵۶۰ نانومتر است [۵].

معادله (۲) $$\text{viability } (\%) = ((OD_{sample} - OD_{blank}) / (OD_{control} - OD_{blank})) \times 100\%$$

آنالیز GC-MS و شناسایی ترکیبات اسانس اسطوخودوس

ترکیبات اسانس اسطوخودوس با استفاده از دستگاه کروماتوگرافی گازی (GC: Gas Chromatography) و طیف‌سنجی‌جرمی (MS: Mass Spectrometry) (Agilent Technologies, Palo Alto، ایالات متحده)

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-16]

تجزیه و تحلیل شد. در این بررسی، از گاز هلیوم با سرعت ۱ میلی‌لیتر بر دقیقه به‌عنوان گاز حامل و ستونی از مویرگ‌های سیلیس ذوب‌شده (۳۰ متر×۰/۲۵ میلی‌متر×ضخامت لایه ۰/۲۵ میکرومتر) استفاده شد. ابتدا یک میکرولیتر اسانس به دستگاه GC-MS تزریق شد؛ دمای انژکتور و آشکارساز، ابتدا ۵۰ درجه سانتی‌گراد و به مرور با سرعت ۵ درجه در دقیقه به ۲۵۰ درجه سانتی‌گراد افزایش یافت. دما به مدت ۵ دقیقه در ۲۵۰ درجه سانتی‌گراد ثابت نگه داشته شد و سپس با سرعت ۱۰ درجه سانتی‌گراد در دقیقه افزایش داده شد تا به ۲۸۰ درجه سانتی‌گراد رسید [۱۱].

تهیه ژل نانوذرات نیوزومی و ژل ساده آتورواستاتین

برای تهیه ژل، کربومر ۹۴۱ (٪ ۰/۷۵) در سوسپانسیون نانوذرات (حاوی ml ۲۰/ mg ۲۰۰ آتورواستاتین) تهیه و پراکنده شد و پس از گذشت ۲۴ ساعت با تری‌اتانول‌آمین تحت همزن پروانه‌ای با دور ۴۰۰ دور در دقیقه خنثی شد. برای تهیه نمونه استاندارد ابتدا، یک گرم آتورواستاتین به‌همراه ۵۰۰ میلی‌گرم توئین ۸۰ با ۱۰۰ میلی‌لیتر آب به حجم رسید. سپس، به‌منظور ایجاد پراکندگی یکنواخت به مدت ۲۰ دقیقه در حمام سونیکه، سونیکه شد. سپس، به‌منظور تهیه ژل، کربومر ۹۴۱ (٪۰/۷۵) در سوسپانسیون تهیه‌شده پراکنده شد و پس از گذشت ۲۴ ساعت با تری‌اتانول‌آمین تحت همزن پروانه‌ای با دور ۴۰۰ دور در دقیقه خنثی شد. [۱۱].

تهیه ژل نانوذرات نیوزومی حاوی ٪ ۰/۵ و ٪ ۰/۱ اسانس اسطوخودوس

به‌منظور تهیه ژل، کربومر۹۴۱ (٪ ۰/۷۵) در سوسپانسیون نانوذرات تهیه‌شده (حاوی ۲۰۰ میلی‌گرم آتورواستاتین در ۱۰ میلی‌لیتر آب) پراکنده شد. پس از گذشت ۲۴ ساعت با تری‌اتانول‌آمین تحت همزن پروانه‌ای با دور ۴۰۰ دور در دقیقه خنثی شد. برای افزودن اسانس به ژل، ابتدا مقدار مشخصی اسانس به همراه ۳۰۰ میلی‌گرم توئین ۸۰ در ۱۰ میلی‌لیتر آب به مدت ۵ دقیقه با دور ۹۰۰۰ دور در دقیقه هموژن شد؛ سپس تحت همزن پروانه‌ای با دور ۴۰۰۰ دور در دقیقه، ترکیب حاوی اسانس قطره‌قطره به ژل نانوذرات اضافه شد [۱۱].

خصوصیات رئولوژیک ژل تهیه‌شده

ویسکوزیته ژل تهیه‌شده نانوذرات آتورواستاتین با استفاده از اسپیندل S-93بر روی ویسکومتر Brookfield (DV-II Pro Viscometer, Middleboro, MA، ایالات متحده) بررسی شد. یک تغییر مداوم از مقیاس سرعت از ۰/۵ تا ۱۰۰ دور در دقیقه (۱±۲۵ درجه سانتی‌گراد) برای نمونه انجام شد و ویسکوزیته اندازه‌گیری شد [۲۳].

آزادسازی دارو در شرایط in-vitro

برای این منظور، مشابه با تحقیقات پیشین، از غشای سلولز استات با cut off =12000 Da و از immersion cell استفاده شد. ژل تهیه‌شده از فرمولاسیون بهینه نانوذرات و ژل ساده آتورواستاتین درون سل قرار داده شد و بر روی سل‌ها غشای سلولز استات قرار گرفت و در سل‌ها بسته شد و سل‌ها درون دستگاه انحلال شماره II فارماکوپه آمریکا قرار داده شدند. محیط انحلال اتانول ۵۰ درصد به حجم ۹۰۰ میلی‌لیتر انتخاب شد. لحظه قرارگیری در سل‌ها در محیط انحلال زمان صفر در نظر گرفته شد. نمونه‌گیری در زمان‌های ۲، ۴، ۶، ۸ و ۲۴ ساعت بعد از قرار دادن سل در محیط انحلال انجام گرفت. برای نمونه‌گیری، هر بار ۵ میلی‌لیتر از محلول موجود در محیط انحلال برداشته شده، با فیلتر ۰/۲۲ میکرون آن را صاف کرده و سطح زیر منحنی با استفاده از HPLC محاسبه شده است. جهت ثابت ماندن محیط انحلال، بعد از هر بار نمونه‌گیری و برداشتن ۵ سی‌سی از محیط، ۵ میلی‌لیتر اتانول ۵۰ به محیط اضافه شد [۱].

تعیین کینتیک آزادسازی دارو از غشای دیالیز

داده‌های حاصل از آزادسازی فرمولاسیون‌های آتورواستاتین از غشای دیالیز در شرایط برون‌تن با استفاده از روش انتخاب منحنی مناسب در مدل‌های مختلف کینتیکی از جمله مدل درجه صفر (معادله ۳)، مدل درجه یک (معادله ۴)، مدل هیگوچی (معادله ۵) و مدل کورس مایر-پپاس (معادله ۶) مطالعه شد که در آن، M_0، M_t و $M\infty$ به‌ترتیب مقادیر آتورواستاتین آزادشده در زمان صفر، t و بی‌نهایت هستند. C_0 و C به‌ترتیب مقادیر آتورواستاتین آزادشده در ابتدا و در زمان t است. K_0، K_1، K و K_p ثابت هستند. مکانیسم آزادسازی داروی آتورواستاتین از هر ماتریکس نمونه با تجزیه و تحلیل مقدار n به‌عنوان نماینده انتشار بررسی شد[۲۴، ۲۵].

مدل درجه صفر: $M_t = M_0 + K_0 t$ معادله (۳)

مدل درجه یک: $\log C = \log C_0 - \frac{K_1 t}{2.303}$ معادله (۴)

مدل هیگوچی: $M_t = k\, t^{0.5}$ معادله (۵)

مدل کورس مایر-پپاس: $\frac{M_t}{M_\infty} = k_p\, t^n$ معادله (۶)

بررسی مقدار جذب پوستی دارو از فرمولاسیون نانوذرات داروی آتورواستاتین حاوی اسانس اسطوخودوس و نمونه استاندارد

در بررسی جذب پوستی، موش ها اول کار کشته می شوند بعد از پوستشان استفاده شده و تیماری با ارو روی خود موش انجام نمی‌شود؛ قطعات پوستی مورد نیاز برای این آزمایش، از ناحیه شکمی موش صحرایی نر با وزن حدود ۲۵۰ گرم تهیه شدند. موش‌ها با تزریق دوز بالای کتامین و زایلازین در عرض چند دقیقه کشته شدند؛ سپس بدن حیوان با سنجاق ته‌گرد بر روی سطح صافی ثابت شد، به‌طوری‌که سطح شکمی آن به سمت بالا قرار گرفت. موهای ناحیه مورد استفاده با ماشین اصلاح، به‌نحوی‌که پوست آسیب نبیند چیده و تا حد امکان کوتاه شد. در انتها، پوست ناحیه بالا با تیغ جراحی و قیچی به‌دقت جدا و سپس به مدت ۲۴ ساعت در محلول نرمال‌سالین در یخچال نگهداری شد؛ سپس عضلات و چربی متصل تمیز و جدا و پوست به چند قسمت مساوی تقسیم شد. پس از آماده کردن قطعات پوستی، یک مگنت درون سل فرانز قرار داده و هر قطعه پوست روی یک سل فرانز با چسب قطره‌ای فیکس شد، به‌طوری‌که سطح اپیدرمی پوست به سمت خارج باشد. سلول فرانز از فاز گیرنده پر شده و پس از هواگیری و مسدود کردن مجاری آن نمونه‌های محلول بر روی سطح آنها قرار گرفت و ۲، ۴،

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-16]

۶، ۸ و ۲۴ ساعت بعد، ۵ میلی‌لیتر از فاز گیرنده خارج و با محیط تازه جایگزین شد و جذب نمونه‌های خارج شد و جهت تعیین مقدار با دستگاه HPLCخوانده شد [۶].

بررسی میزان داروی باقی‌مانده در پوست موش صحرایی ۲۴ ساعت بعد از تجویز فرمولاسیون نانوذرات داروی آتورواستاتین حاوی اسانس اسطوخودوس و نمونه استاندارد

به‌منظور بررسی میزان آتورواستاتین باقی‌مانده در پوست موش صحرایی بعد از ۲۴ ساعت پس از انجام مراحل قبل، پوست‌ها پس از آخرین نمونه‌گیری خردشده و در ۱۰ میلی‌لیتر الکل ۵۰ درجه قرار داده شدند و پس از آن در ۳ سیکل ۲۲ دقیقه‌ای در حمام سونیکه شدند؛ سپس محلول حاصل، از کاغذ صافی عبور داده شده و محلول زیرین با فیلتر سرسرنگی با اندازه منافذ ۰/۲۲ میکرومتر فیلتر شد و با دستگاه HPLC سطح زیر منحنی مشخص شد [۶].

محاسبات آماری

داده‌ها به‌صورت میانگین±انحراف استاندارد نمایش داده و با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۶/۰۰) ارزیابی شدند. نتایج به‌دست‌آمده با استفاده از آنالیز واریانس (ANOVA) یک‌طرفه بررسی شده و متعاقب آن جهت بررسی آزمون صفر درباره مقایسه میانگین داده‌های موجود در هر بخش از آزمون آماری توکی استفاده شد. تفاوت با $P<0/05$ در هر نقطه از نظر آماری معنادار اعلام شد [۶].

یافته‌ها

خصوصیات نانوذرات نیوزومی تهیه‌شده

نتایج به‌دست‌آمده از جدول (۱) نشان می‌دهد که با افزایش نسبت‌های مختلف کلسترول به سورفکتانت غیریونی از ۱۰:۱ به ۲:۱ در فرمولاسیون‌ها، اندازه ذره‌ای، شاخص پراکندگی نانوذرات و درصد داروی بارگیری‌شده در نانوذرات به‌طور موثری افزایش یافتند ($P<0/001$). با این‌حال، تغییرات نسبت کلسترول به سورفکتانت تاثیر معناداری بر پتانسیل زتای نانوذرات نداشت ($P=0/6$).

آنالیز حرارتی DSC

ترموگرام DSC آتورواستاتین خالص، فرمولاسیون بهینه نانوذرات نیوزومی حاوی آتورواستاتین و کلسترول در شکل (۱. الف) نشان داده شده است. ترموگرام DSC آتورواستاتین خالص سه پیک گرماگیر در بازه‌های ۸۰/۸۷ تا ۱۳۷/۱۷، ۱۳۷/۱۷ تا ۱۷۶/۸۵ و ۱۹۵/۱۹ تا ۲۸۹/۲۴ درجه سانتی‌گراد را نشان می‌دهد؛ که به‌ترتیب بیانگر، از دست دادن آب، ذوب و تخریب آتورواستاتین است [۶]. نقطه ذوب آتورواستاتین در ۱۶۵/۹۸ درجه سانتی‌گراد مشاهده شد.

ترموگرام DSC کلسترول پیک گرماگیری در ۱۴۹/۲۶ درجه سانتی‌گراد را نشان می‌دهد که مربوط به نقطه ذوب کلسترول است. ترموگرام‌های DSC نانوذرات نیوزومی آتورواستاتین بدون پیک در ۱۶۵/۹۸ درجه سانتی‌گراد هستند و در ۱۴۸/۲۵ درجه سانتی‌گراد پیک ناشی از ذوب کلسترول را نشان می‌دهد.

اسپکتروفتومتری FT-IR

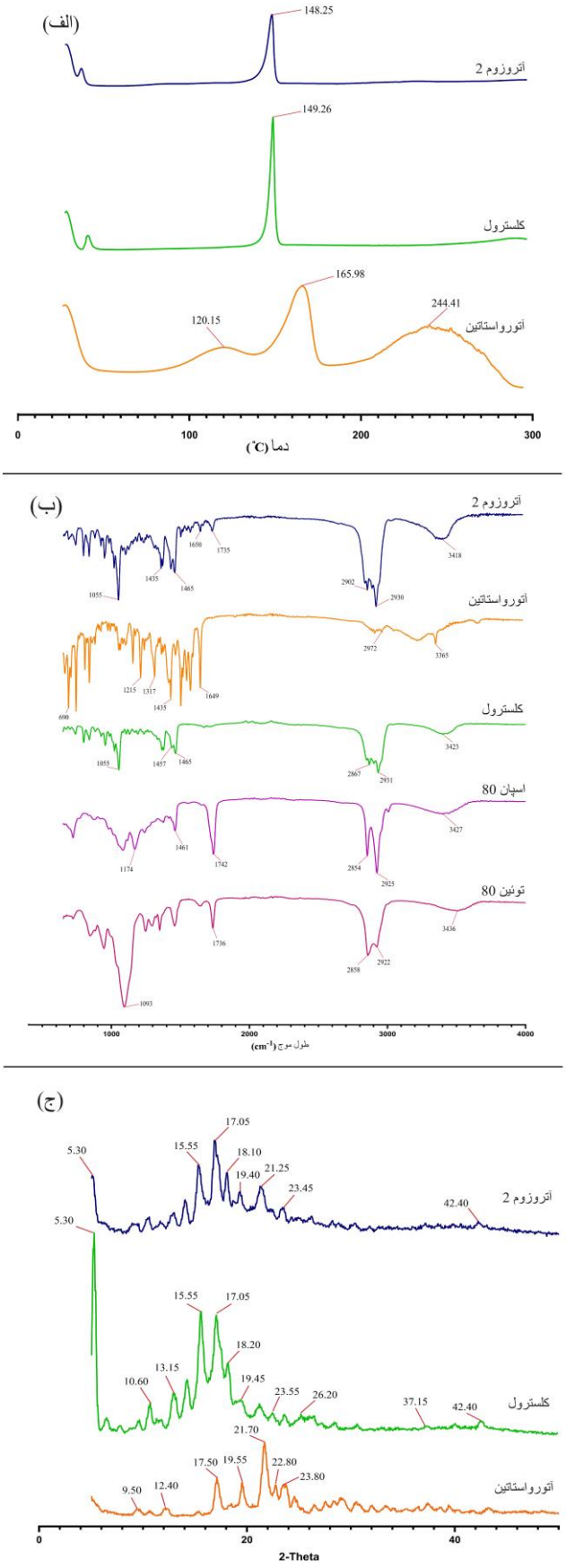
طیف‌های FT-IR برای شناسایی تداخلات و پیوندهای احتمالی بین حامل و دارو استفاده می‌شود. در شکل (۱. ب) طیف‌های FT-IR به‌دست‌آمده از نانوذرات نیوزومی، با طیف آتورواستاتین خالص و سایر اجزای فرمولاسیون‌ها جهت بررسی تداخلات مقایسه شدند.

طیف FT-IR مربوط به آتورواستاتین cm^{-1} ۳۳۶۵ (OH کششی)، cm^{-1} ۲۹۷۲ (N-H کششی)، cm^{-1} ۱۶۴۹ (C=O کششی)، cm^{-1} ۱۴۳۵ (C-F کششی)، cm^{-1} ۱۳۱۷ (C-O کششی)، cm^{-1} ۱۲۱۵ (C-N کششی)، cm^{-1} ۶۹۰ (آروماتیک خمشی خارج از صفحه)، اسپان ۸۰ cm^{-1} ۳۴۲۷ (OH کششی)، cm^{-1} ۲۹۲۵ ($-CH_2$-,asymmetric stretching)، cm^{-1} ۲۸۵۴ ($-CH_2$-, symmetric stretching)، cm^{-1} ۱۷۴۲ (C=O کششی)، cm^{-1} ۱۴۶۱ (CH خمشی)، cm^{-1} ۱۱۷۴ (C-O کششی)، توئین ۸۰ cm^{-1} ۳۴۳۶ (OH کششی)، cm^{-1} ۲۹۲۲ ($-CH_2$- ,asymmetric stretching)، cm^{-1} ۲۸۵۸ (CH_2, symmetric stretching-)، cm^{-1} ۱۷۳۶ (C=O گروه استری، کششی)، cm^{-1} ۱۰۹۳ (C-O کششی) [۶] و کلسترول cm^{-1} ۳۴۲۳ (OH کششی)، cm^{-1} ۲۸۵۰-۳۰۰۰ (CH– از گروه‌های CH2و CH3، کششی متقارن و نامتقارن)، cm^{-1} ۱۴۶۵-۱۴۵۷

جدول ۱. ترکیبات و ویژگی‌های فرمولاسیون‌های مختلف نانوذرات نیوزومی آتورواستاتین (n=۳، mean±SD)

فرمولاسیون	آتورواستاتین (میلی‌گرم)	کلسترول (میلی‌گرم)	اسپان ۸۰ (میلی گرم)	توئین ۸۰ (میلی‌گرم)	آب (میلی‌لیتر)	اندازه ذره‌ای (نانومتر)	شاخص پراکندگی	پتانسیل زتا (میلی‌ولت)	درصد داروی بارگیری‌شده
آتروزوم-۱	۲۰۰	۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۰	± ۱۳/۵۶۳ ۱۴۴/۷۳۳	۰/۴۴۷ ± ۰/۰۵۵	-۲۰/۵۰۰ ± ۱/۱۵۳	۸۰/۹۶۳ ± ۱/۶۵۳
آتروزوم-۲	۲۰۰	۱۰۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۰	± ۶/۴۵۰ ۱۹۶/۳۳۳	۰/۴۵۷ ± ۰/۰۵۰	-۲۰/۷۳۳ ± ۰/۹۸۱	۸۶/۱۵۶ ± ۰/۵۸۷
آتروزوم-۳	۲۰۰	۱۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۰	± ۱۷/۴۷۰ ۲۱۲/۰۳۳	۰/۸۱۶ ± ۰/۰۵۶	-۱۹/۴۶۷ ± ۲/۰۲۳	۸۶/۴۲۰ ± ۰/۱۱۲
آتروزوم-۴	۲۰۰	۲۰۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۰	± ۱۱/۹۰۷ ۲۳۶/۹۳۳	۰/۸۵۶ ± ۰/۰۴۸	-۱۹/۳۰۰ ± ۱/۰۵۸	۸۶/۵۱۴ ± ۰/۳۷۰
آتروزوم-۵	۲۰۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۵۰	۲۰	± ۲۲/۴۱۴ ۳۵۱/۸۶۷	۰/۹۸۱ ± ۰/۰۳۲	-۱۹/۱۰۰ ± ۰/۴۵۸	۸۷/۱۸۲ ± ۰/۱۳۵

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-16]



شکل ۱. الف) ترموگرام DSC فرمولاسیون آتروزوم-۲، آتورواستاتین و کلسترول؛ ب) طیف FT-IR فرمولاسیون آتروزوم-۲، آتورواستاتین، کلسترول، اسپان ۸۰، توئین ۸۰ ؛ ج) طیف XRD فرمولاسیون آتروزوم-۲، آتورواستاتین و کلسترول

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-16]

(CH خمشی)، cm^{-1} ۱۰۵۵ (C-O کششی) [۱] با ساختار گزارش‌شده در مطالعات پیشین سازگاری داشت.

پراش اشعه ایکس

ساختار بلوری نانوذرات نیوزومی داروی آتورواستاتین، با تجزیه و تحلیل الگوی پراش اشعه X آتورواستاتین، کلسترول و آتروزوم-۲ در شکل (۱. ج) بررسی شد. الگوی XRD آتورواستاتین دارای پیک‌های شاخص در 2θ مطابق با °۹/۵، °۱۲/۴، °۱۷/۵، °۱۹/۵۵، °۲۱/۷، °۲۲/۸ و °۲۳/۸ است[۶]. نتایج به‌دست‌آمده از الگوی XRD کلسترول پیک‌های شاخص در 2θ: °۵/۳، °۱۰/۶، °۱۳/۱۵، °۱۵/۵۵، °۱۷/۰۵، °۱۸/۲، °۱۹/۴۵، °۲۳/۳۵، °۲۶/۲، °۳۷/۱۵ و °۴۲/۴ را نشان می‌دهد که با ساختار کلسترول در مطالعات پیشین همخوانی دارد [۱۰]. علاوه بر این، الگوهای XRD مربوط به آتروزوم-۲ پیک‌های شاخص کلسترول در (2θ: °۵/۳، °۱۵/۵۵، °۱۷/۰۵، °۱۸/۱، °۱۹/۴، °۲۱/۲۵، °۲۳/۴۵ و °۴۲/۴) را نشان می‌دهد.

بررسی مورفولوژیک

تجزیه و تحلیل تصاویر مورفولوژیکی فرمولاسیون بهینه آتروزوم، قطر وزیکول و خصوصیات سطحی آن را نشان می‌دهد که در شکل (۲، الف، ب و ج) نمایش داده شده است. نانوذرات آتروزوم تهیه‌شده در خصوص اندازه ذره‌ای به‌خوبی توزیع شده و مورفولوژی آن به شکل کروی است.

مطالعات پایداری

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده در جدول (۲)، مشخص شد نانوذراتی که در دمای ۲-۸ درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شوند، در پارامترهای ارزیابی‌شده تغییر معناداری نداشتند (P>۰/۰۵). و تأیید شد که دمای ۲-۸ درجه سانتی‌گراد دمای ذخیره‌سازی بهینه برای نانوذرات نیوزومی حاوی داروی آتورواستاتین است.

بررسی سمیت سلولی در شرایط in vitro

سنجش MTT آزمایشی است که بر اساس جذب به تعیین فعالیت متابولیکی سلول‌های زنده می‌پردازد. بدین منظور، غلظت‌های مختلف آتروزوم-۲، نانوذرات نیوزومی بدون دارو و آتورواستاتین خالص (۰/۵ تا ۲/۵ میکرومولار) طی ۲۴ ساعت بر روی سلول‌های نرمال فیبروبلاست انسانی (HFF) مطالعه شدند. نتایج به‌دست‌آمده در شکل (۳) نشان داد با تهیه نانوذرات نیوزومی سمیت سلولی داروی آتورواستاتین کاهش می‌یابد.

آنالیز GC-MS و شناسایی ترکیبات اسانس اسطوخودوس

آنالیز GC-MS برای شناسایی ترکیبات اسانس اسطوخودوس انجام شد و نتایج آنالیز در جدول (۳) نشان داد که ۳۴ ترکیب، تشکیل‌دهنده ٪۹۸/۷۴ از محتوای اسانس اسطوخودوس هستند و مونوترپن‌ها بخش اعظم ترکیبات آن را در برمی‌گیرند. سینئول (٪۳۲/۷۰)، لینالول (٪۲۳/۵۷)، بورنئول (٪۹/۵۸) و کامفور (٪۵/۲۴) به‌ترتیب ترکیبات اصلی اسانس اسطوخودوس بودند.

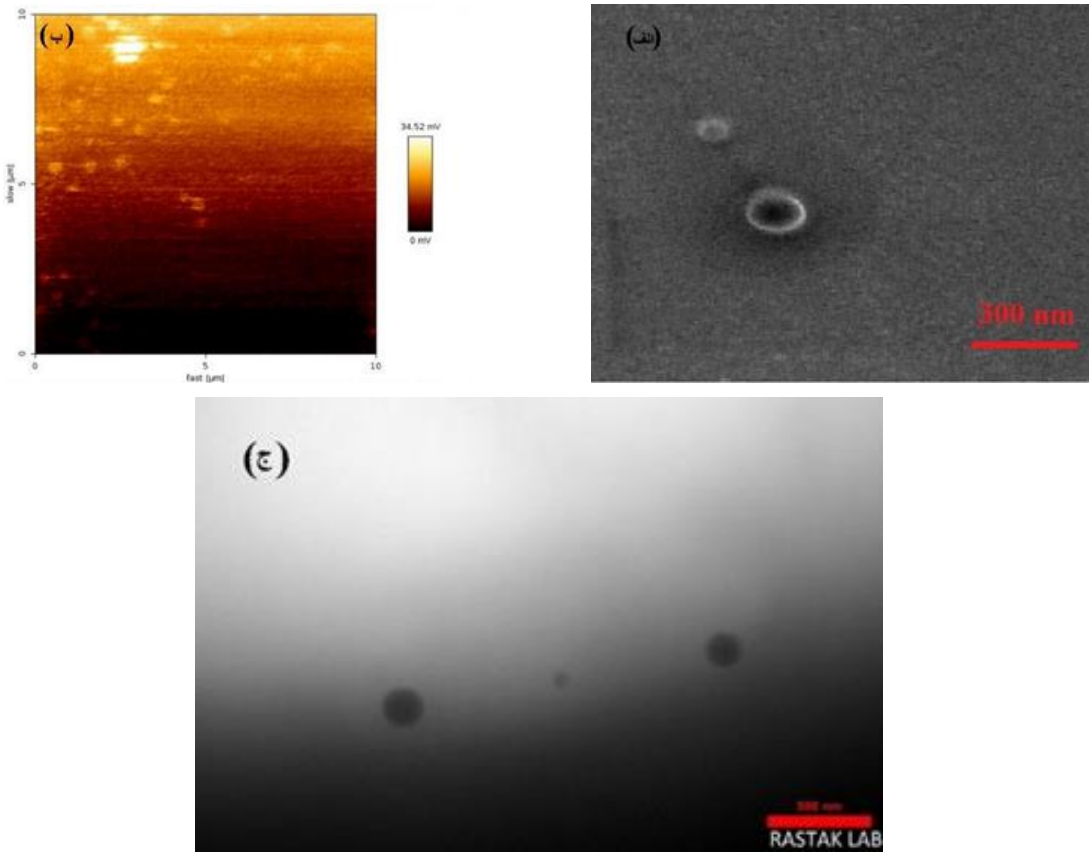
جدول ۲. مطالعات پایداری پراکندگی‌های نانوذرات نیوزومی نگهداری‌شده طی سه ماه (n=۳، mean±SD)

فرمولاسیون	شرایط نگهداری	زمان	اندازه ذره‌ای (نانومتر)	شاخص پراکندگی	پتانسیل زتا (میلی‌ولت)	درصد داروی بارگیری‌شده
آتروزوم-۲	بدو تهیه	-	۱۹۶/۳۳۳ ± ۶/۴۵	۰/۴۶ ± ۰/۰۵	-۲۰/۷۳ ± ۰/۹۸	۸۶/۱۵ ± ۰/۵۸
	۸-۲°C	۳ ماه	۲۰۷/۴۹۰ ± ۹/۴۷	۰/۵۲ ± ۰/۰۴	-۱۹/۱۲ ± ۰/۴۲	۸۴/۴۲ ± ۲/۷۲
	۲۵°C		۲۳۶/۸۶ ± ۱۵/۷	۰/۶۷ ± ۰/۰۶	-۱۸/۰۵ ± ۰/۵۸	۷۹/۰۳ ± ۲/۵۲

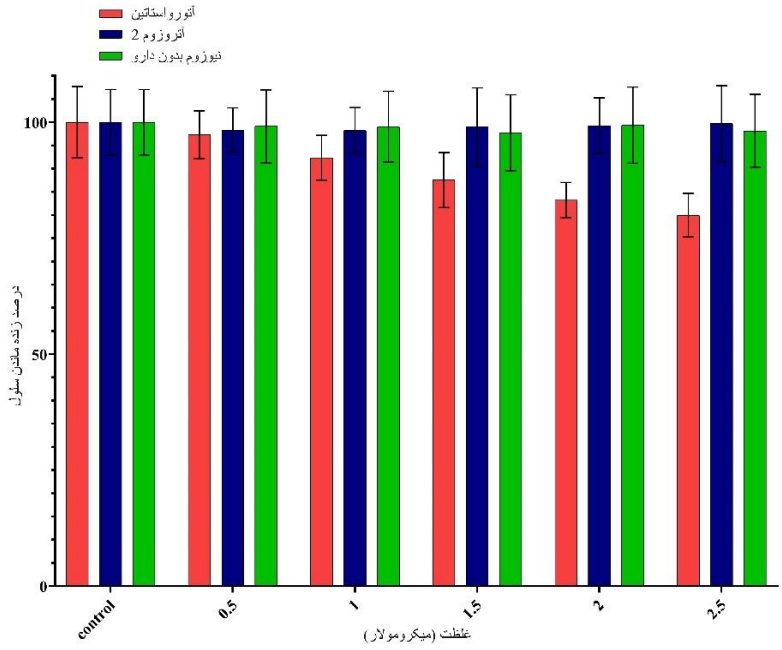
جدول ۳. درصد ترکیبات موجود در اسانس اسطوخودوس بر اساس آنالیز GC-MS

ردیف	نام ترکیب	مقدار (درصد)	ردیف	نام ترکیب	مقدار (درصد)
۱	سابینن هیدرات	۰/۲۵	۱۸	کریپتون	۰/۹۰
۲	ترنس-لینالول اکسید	۰/۴۱	۱۹	آلفا-ترپینئول	۲/۹
۳	کامفور	۵/۲۴	۲۰	بورنیل فورمات	۰/۴۵
۴	آلفا-توجون	۰/۲۲	۲۱	۱-اوکتن-۳-اُل	۰/۳۴
۵	هگزیل-۲-متیل بوتانوآت	۰/۲۴	۲۲	۳-کارِن	۰/۷۴
۶	کیومن آلدهید	۰/۲۳	۲۳	(Z) بتا-اوسیمن	۱/۲۲
۷	کاروون	۰/۴۳	۲۴	آلفا-پینِن	۲/۷۲
۸	لینالول استات	۱/۹۳	۲۵	بورنئول	۹/۵۸
۹	لاوندولیل استات	۱/۰۷	۲۶	سیس-لینالول اکسید	۰/۲۸
۱۰	هگزیل تیگلات	۰/۱۴	۲۷	ژرانیل استات	۰/۳۸
۱۱	۱،۸-سینئول	۳۲/۷۰	۲۸	کاریوفیلن	۰/۴۶
۱۲	(E) بتا-اوسیمن	۰/۲۶	۲۹	بتا-فارِنسن	۱/۳۲
۱۳	کامفن	۰/۷۲	۳۰	لاوندولیل ایزووالرات	۰/۴۹
۱۴	لینالول	۲۳/۵۷	۳۱	کاریوفیلن اکسید	۰/۶۴
۱۵	ان-هگزانول	۰/۱۸	۳۲	بتا-پینِن	۳/۰۱
۱۶	آلفا-کادینول	۰/۳۷	۳۳	میرسین	۱/۰۹
۱۷	آلفا-بیزابولول	۱/۶۳	۳۴	ترپینن-۴-اُل	۲/۶۳

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-16]



شکل ۲. تصاویر مورفولوژیک فرمولاسیون آتروزوم-۲؛ الف) عکس میکروسکوپی SEM؛ ب) عکس میکروسکوپی AFM ؛ج) عکس میکروسکوپی TEM



شکل ۳. درصد بقای سلولی رده فیبروبلاست انسانی نرمال در غلظت‌های مختلف از آتورواستاتین، فرمولاسیون آتروزوم-۲ و نانوذرات نیوزومی بدون دارو

خصوصیات رئولوژیک نانوذرات آتورواستاتین

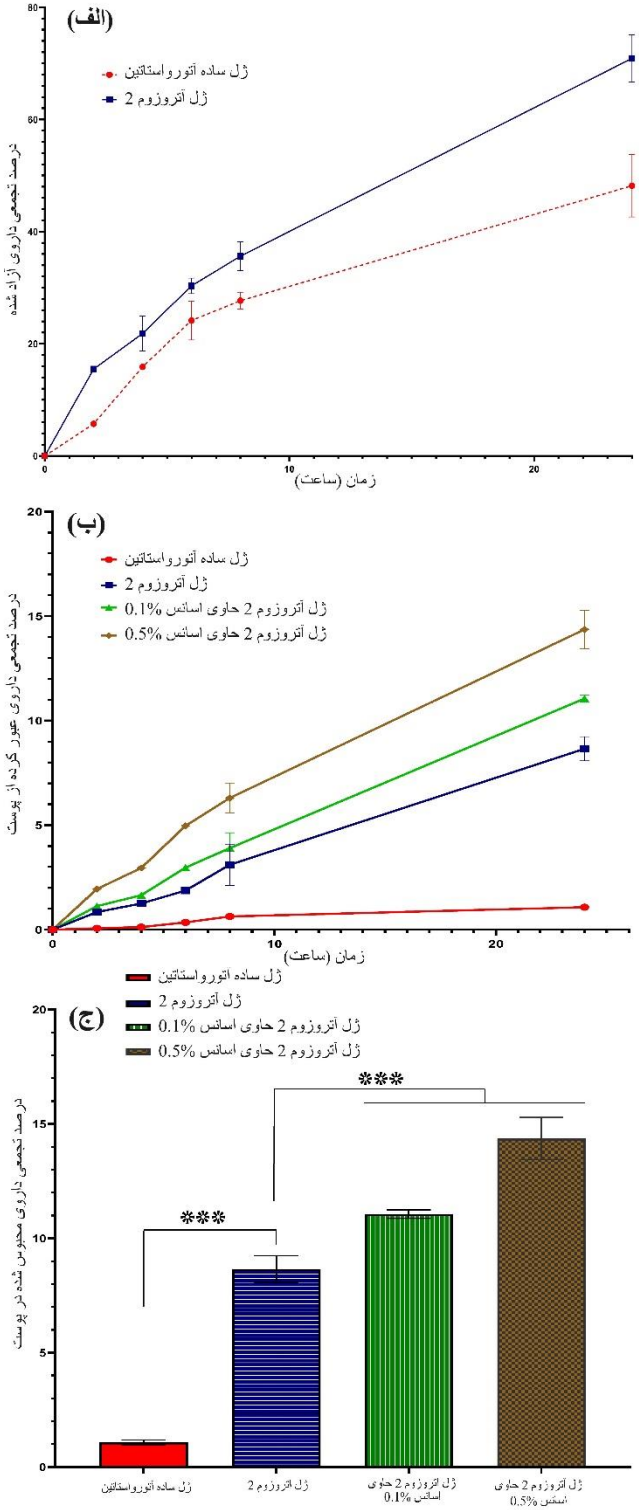
ویسکوزیته ژل نانوذرات نیوزومی داروی آتورواستاتین که برای دارورسانی موضعی تهیه شده است، ارزیابی شد. نتایج به‌دست‌آمده نشان داد ژل آتروزوم-۲ الگوی جریان غیرنیوتنی را بدون ویسکوزیته ثابت دارد [۲۶].

بررسی درصد و کینتیک آزادسازی دارو از ژل نانوذرات آتورواستاتین در شرایط in-vitro

در سال‌های اخیر تحقیقات زیادی برای افزایش اثربخشی فرمولاسیون‌ها

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-16]

و توسعه و اصلاح پروفایل آزادسازی دارو در سیستم‌های کنترل تحویل دارو انجام شده است [۲۷]. اطلاعات به‌دست‌آمده از آزادسازی دارو نشان داد که مدل کینتیکی درجه یک (RSQ = ۰/۹۹۶۹) بهترین تناسب را برای فرمول نانوذرات نیوزومی آتورواستاتین در مقایسه با سایر مدل‌های کینتیکی دارد. اطلاعات به‌دست‌آمده از شکل (۴. الف) نشان داد که ژل‌های تهیه‌شده از فرمولاسیون‌های بهینه نانوذرات نیوزومی آتروزوم-۲، قادر به افزایش معناداری در آزادسازی دارو از غشای دیالیز در مقایسه با ژل ساده آتورواستاتین هستند (P<۰/۰۰۱).



شکل ۴. الف) درصد تجمعی داروی آزادشده طی ۲۴ ساعت از ژل فرمولاسیون آتروزوم-۲ و ژل ساده آتورواستاتین؛ ب) درصد تجمعی داروی عبورکرده از پوست طی ۲۴ ساعت از نمونه‌های ژل ساده آتورواستاتین، ژل فرمولاسیون آتروزوم-۲، ژل حاوی ۰/۱٪ و ۰/۵٪ اسانس اسطوخودوس نانوذرات نیوزومی آتورواستاتین؛ ج) درصد داروی محبوس در پوست طی ۲۴ ساعت از نمونه‌های ژل ساده آتورواستاتین، ژل فرمولاسیون آتروزوم-۲، ژل حاوی ۰/۱٪ و ۰/۵٪ اسانس اسطوخودوس نانوذرات نیوزومی آتورواستاتین

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-16]

بررسی درصد داروی عبورکرده از پوست با ژل حاوی ٪۰/۱ و ٪۰/۵ اسانس اسطوخودوس نانوذرات نیوزومی و ژل نانوذرات نیوزومی داروی آتورواستاتین

برای ارزیابی مقدار آتورواستاتین عبوری از پوست با نانوذرات لیپیدی جامد حاوی آتورواستاتین، مطالعات آزمایشگاهی به کمک سل فرانز و پوست موش صورت گرفت و شرایط سینک رعایت شد. با توجه به نتایج نشان داده‌شده در شکل (۴. ب) ، مشخص شد درصد تجمعی آتورواستاتین عبورکرده از پوست از ژل فرمولاسیون آتروزوم-۲ در مقایسه با ژل ساده آتورواستاتین پس از ۲۴ ساعت، به‌طور چشمگیری افزایش یافت (P<۰/۰۰۰۱) و به‌ترتیب ۰/۵۸ ± ۸/۶۵ و ۰/۱ ± ۱/۰۷ درصد گزارش شد. افزایش جذب پوستی و میزان نفوذ دارو از خلال پوست با نانوذرات نیوزومی آتورواستاتین حاوی اسانس اسطوخودوس، امکان‌پذیر است؛ بنابراین، این میزان برای ژل فرمولاسیون‌های بهینه نانوذرات نیوزومی آتورواستاتین حاوی ٪۰/۱ و ٪۰/۵ اسانس اسطوخودوس طی ۲۴ ساعت، به‌ترتیب ۱۸/ ۰± ۱۱/۰۵ و ۰/۳ ± ۱۴/۳۶ درصد گزارش شد. پس از انجام آزمایش توکی، مشخص شد که درصد داروی عبورکرده از پوست از ژل نانوذرات آتورواستاتین حاوی ٪۰/۵ اسانس اسطوخودوس و ژل نانوذرات آتورواستاتین حاوی ٪۰/۱ اسانس اسطوخودوس در مقایسه با ژل آتروزوم-۲ افزایش معناداری داشته است (P<۰/۰۰۱).

بررسی درصد داروی تجمع‌یافته در پوست با ژل حاوی ٪۰/۱ و ٪۰/۵ اسانس اسطوخودوس نانوذرات نیوزومی و ژل نانوذرات نیوزومی داروی آتورواستاتین

برای ارزیابی درصد آتورواستاتین تجمع‌یافته در پوست با نانوذرات نیوزومی دارو، مطالعات آزمایشگاهی صورت گرفت. بر اساس نتایج به‌دست‌آمده از شکل (۴. ج)مشخص شد پس از گذشت ۲۴ ساعت، ژل تهیه‌شده از فرمولاسیون آتروزوم-۲ در مقایسه با ژل ساده آتورواستاتین درصد داروی تجمع‌یافته پوستی بیشتری را دارد (P<۰/۰۰۱) و این میزان به‌ترتیب ۱/۲۸ ± ۸/۶۷ و ۰/۰۹ ± ۰/۸۸ درصد گزارش شده است. همچنین، پس از گذشت ۲۴ ساعت، درصد داروی تجمع‌یافته در نمونه پوستی ژل حاوی ٪۰/۱ و ٪۰/۵ اسانس اسطوخودوس نانوذرات نیوزومی داروی آتورواستاتین به‌ترتیب ۰/۱۹± ۱۹/۷۲ و ۱/۵۴ ± ۱۳/۶۱ درصد گزارش شد که نسبت به ژل آتروزوم-۲ افزایش معناداری داشته است (P<۰/۰۰۱).

بحث

نانوذرات نیوزومی حاوی داروی آتورواستاتین با موفقیت با استفاده از تکنیک سونیکاسیون تهیه شدند. نسبت‌های مختلف کلسترول به سورفکتانت غیریونی (مخلوطی دوتایی از اسپان ۸۰ و توئین ۸۰) برای بهینه‌سازی فرمول‌های نانوذرات آتورواستاتین استفاده شد. جدول (۱) ترکیبات نانوذرات نیوزومی و ویژگی‌های آنها را نشان می‌دهد. بر اساس نتایج، با افزایش نسبت کلسترول به سورفکتانت از ۱۰:۱ به ۲:۱ اندازه نانوذرات به‌طور موثری افزایش یافت (P<۰/۰۰۰۱)، به‌طوری که در فرمولاسیون آتروزوم-۱ با نسبت کلسترول به سورفکتانت ۱۰:۱ میانگین اندازه ذرات ۱۳/۵۶۴ ± ۱۴۴/۷۳۳ نانومتر بود و در فرمولاسیون آتروزوم-۵ با نسبت کلسترول به سورفکتانت از ۲:۱ به میانگین اندازه ۲۲/۴۱۴ ± ۳۵۱/۸۶۷ نانومتر رسید. مشاهدات بصری نشان داد که با افزایش کلسترول، ظاهر وزیکول‌های آتروزوم مات می‌شود. به عبارت دیگر، پس از افزودن کلسترول، کدورت پراکندگی‌ها افزایش یافته و آنها کدر و شیری‌رنگ به نظر می‌رسند. در مطالعه‌ای که تاجبخش و همکاران در سال ۲۰۲۰ بر روی نانوذرات نیوزومی تستوسترون انانتات انجام دادند، مشخص شد با افزایش نسبت کلسترول به سورفکتانت از ۵:۱ به ۱:۱ اندازه ذره‌ای نانوذرات افزایش می‌یابد [۱۰].

شاخص پراکندگی می‌تواند در محدوده ۰ تا ۱ باشد. در این باره، با افزایش نسبت کلسترول به سورفکتانت از ۱۰:۱ به ۲:۱، شاخص پراکندگی نانوذرات به‌طور معناداری افزایش یافت. به‌طوری‌که، این شاخص در آتروزوم-۱ و آتروزوم-۵ به‌ترتیب، ۰/۰۵۵ ± ۰/۴۴۷ و ۰/۰۳۲ ± ۰/۹۸۱ گزارش شد. در مطالعه‌ای که تیموری و همکاران در سال ۲۰۱۶ روی نانوذرات نیوزومی کارودیلول انجام دادند، مشخص شد با افزایش نسبت کلسترول شاخص پراکندگی افزایش می‌یابد [۲۸].

نتایج حاصل نشان داد که قدر مطلق پتانسیل زتای نانوذرات با افزایش نسبت کلسترول به سورفکتانت تغییر معناداری نیافت (P =۰/۶)، به‌طوری‌که از ۱/۱۵۳ ± ۲۰/۵- میلی‌ولت در آتروزوم-۱ به ۰/۴۵۸ ± ۱۹/۱- میلی‌ولت در آتروزوم-۵ رسید. این بار منفی در اطراف ذرات ممکن است به‌دلیل وجود الکترولیت باقی‌مانده در نتیجه کاتالیزور اتوکسیلاسیون سورفکتانت‌های غیریونی یا به‌دلیل ماهیت دوقطبی گروه‌های اتوکسی‌توئین و اسپان باشد [۲۹]. به‌طورکلی، مقدار پتانسیل زتا نشان‌دهنده بار سطحی ذرات (وجود لیپیدها و سورفکتانت‌ها) و لایه استرن (وجود داروی آزاد در محیط آبی) است. مطابق با نتایج به‌دست‌آمده، در مطالعه‌ای که رادمرد و همکاران در سال ۲۰۲۱ بر روی نانوذرات نیوزومی آربوتین انجام داده‌اند، مشخص شد با تغییر میزان کلسترول تفاوت معناداری در پتانسل زتای نانوذرات حادث نمی‌شود [۵].

نتایج حاصل از بارگیری دارو در نانوذرات نشان داد که با افزایش نسبت کلسترول به سورفکتانت درصد بارگیری افزایش می‌یابد (P<۰/۰۰۰۱)، به‌طوری‌که از ۱/۶۵۳ ± ۸۰/۹۶۳ درصد در آتروزوم-۱ به ۰/۱۳۵ ± ۸۷/۱۸۲ درصد در آتروزوم-۵ رسید. در مطالعه‌ای که مختار و همکاران در سال ۲۰۰۸ بر روی نانوذرات نیوزومی داروی فلوربیپروفن انجام داده‌اند، مشخص شد با افزایش میزان کلسترول درصد بارگیری نیوزوم‌ها افزایش می‌یابد [۳۰].

در این مطالعه، نانوذرات ایده‌آل باید دارای توزیع باریک‌تر، اندازه ذرات کمتر، درصد داروی بارگیری‌شده بالاتر و قدرمطلق پتانسیل زتای بزرگ‌تر باشند. با وجود این، تهیه نانوذره‌ای که تمام نیازهای ذکرشده را برآورده کنند، بسیار

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-16]

دشوار است؛ بنابراین، آتروزوم-۲ برای مطالعات بیشتر انتخاب شد، زیرا نشان‌دهنده درصد مناسبی از به دام افتادن دارو (۰/۵۸۷ ± ۸۶/۱۵۶ درصد)، پتانسیل زتای بالا (۰/۹۸۱ ± ۲۰/۷۳۳- میلی‌ولت)، شاخص پراکندگی (۰/۰۵ ± ۰/۴۵۷) و اندازه ذرات نسبتاً کوچک (۶/۴۵ ± ۱۹۶/۳۳۳ نانومتر) است.

در بررسی اسکن گرماسنجی افتراقی، ترموگرام‌های DSC نانوذرات نیوزومی آتورواستاتین بدون پیک‌های آتورواستاتین هستند و در ۱۴۸/۲۵ درجه سانتی‌گراد پیک ناشی از ذوب کلسترول را نشان می‌دهند که نشان از بارگیری موثر دارو با حامل است. علاوه بر این، در بررسی اسپکتوفتومتری FT-IR نانوذرات نیوزومی داروی آتورواستاتین گروه‌های عاملی آتورواستاتین در طیف FT-IR نانوذرات نیوزومی قابل مشاهده است. از جمله باند cm^{-1} ۱۴۳۵ (C-F کششی) که نشانگر بارگیری مناسب دارو در نانوذرات، انجام نشدن واکنش شیمیایی بین اجزای فرمولاسیون و تشکیل نشدن پیک جدید بوده است. ناپدید شدن پیک‌های آتورواستاتین و پهن‌شدگی اندک الگوی XRD نانوذرات نیوزومی آتورواستاتین نشان داد که دارو در حالت آمورف یا به‌صورت مولکولی در ماتریکس لیپیدی پراکنده شده است، که مطابق با نتایج حاصل از مطالعات DSC بود [۳۱].

تجزیه و تحلیل تصاویر مورفولوژیکی فرمولاسیون بهینه آتروزوم، هیچ نشانی از تجمع ذرات در تصاویر میکروسکوپی ارائه نمی‌دهد. نانوذرات آتروزوم تهیه‌شده دربارهاندازه ذره‌ای به‌خوبی توزیع شده و مورفولوژی آن به شکل کروی است. همان‌طور که مشخص است این نتایج قابل پیش‌بینی بوده است، چون در روش پراکندگی نور دینامیکی (DLS)، شدت مبتنی بر قطر هیدرودینامیکی و میانگین اندازه نانوذرات است. درحالی‌که، در TEM در شرایط خلأ فوق‌العاده بالا بر روی نمونه‌های خشک عمل می‌کند [۳۲]. به عبارت دیگر، روش DLS شعاع هیدرودینامیکی نانوذرات شامل، اندازه ذرات و لایه‌های مرتبط با حلال احاطه‌کننده آن را ارزیابی می‌کند. علاوه بر این، چنین اندازه‌گیری‌های دینامیکی به‌شدت به رفتار پراکندگی یا تجمع ذرات در محلول‌ها بستگی دارد [۳۳].

امکان ذخیره‌سازی نانوذرات نیوزومی در مطالعه پایداری بررسی شد. وزیکول‌ها عامل مهمی در توسعه موفقیت‌آمیز تهیه نانوذرات دارویی است. پایداری نیوزوم‌ها تحت تاثیر مقدار داروی محبوس، غلظت آن، نوع سورفکتانت و مقدار کلسترول موجود قرار دارد؛ به همین دلیل، پایداری نانوذرات نیوزومی آتورواستاتین در دو دمای یخچال و محیط بر اساس تغییرات اندازه ذره‌ای، شاخص پراکندگی، پتانسیل زتا و درصد بارگیری دارو بعد از گذشت سه ماه بررسی شد و نتایج به این صورت بود که در دمای یخچال بعد از گذشت سه ماه، اندازه ذره‌ای افزایش یافت ولی مجدد در محدوده کمتر از ۵۵۰ نانومتر قرار داشت. درباره شاخص پراکندگی، پتانسیل زتا و درصد داروی بارگیری‌شده نیز نانوحامل‌های نگهداری‌شده در دمای یخچال با نانوحامل‌ها در بدو تولید تفاوت معناداری نداشتند ($P>0/05$).

در بررسی سمیت سلولی، کاهش معناداری در درصد بقای سلول برای آتورواستاتین خالص (۷۹/۹٪) در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد ($P<0/05$). این در حالی است که، در غلظت‌های مساوی هیچ‌گونه کاهش معناداری در درصد بقای سلول‌ها برای آتروزوم-۲ و نیوزوم بدون دارو در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشده ($P>0/05$) و در غلظت ۲/۵ میکرومولار پس از گذشت ۲۴ ساعت به‌ترتیب، درصد بقا ۹۹/۷ و ۹۸/۱ درصد گزارش شده است. یافته‌های ما نشان داد که آتورواستاتین دارای اثرات سمیت سلولی بر روی رده سلولی طبیعی HFF است، درحالی‌که نانوذرات نیوزومی حاوی دارو هیچ اثر سمیت سلولی را نشان نمی‌دهند، که با نتایج Çelikو همکاران مطابقت دارد؛ آنهادر مطالعه خود اثرات سمیت غلظت‌های مختلف آتورواستاتین را بر رده‌های سلولی نوروبلاستومای انسانی-(SHSY 5Y)نشان داده‌اند [۳۴] به گونه‌ای که، بار سطحی نانوذرات منجر به واکنش‌پذیری بیشتر با سلول‌ها و پروتئین می‌شود [۳۵]. از طرفی، با توجه به اینکه بین بار سطحی ذرات و اثرات سمیت رابطه مستقیم برقرار است، با بارگیری مناسب آتورواستاتین در نانوذرات، چگالی بار نانوذرات کاهش می‌یابد و در نهایت قادر به جلوگیری از ایجاد سمیت بر روی سلول‌ها می‌شود [۳۶].

رئوگرام ژل آتروزوم-۲ الگوهای جریان غیرنیوتنی را بدون ویسکوزیته ثابت نشان می‌دهد. الگوی پخش‌پذیری ژل نانوذرات با خاصیت قوام برشی با تیکسوتروپی متفاوت شناخته شد، زیرا ویسکوزیته ژل با افزایش سرعت برش کاهش یافت [۳۷]. ترکیب تیکسوتروپی و قوام برشی ویژگی‌های مفیدی برای فرمولاسیون‌های موضعی هستند، زیرا موجب راحتی مصرف‌کننده حین خروج از بسته‌بندی و استعمال در موضع می‌شوند. علاوه بر این، ویسکوزیته فیلم توزیع‌شده به‌سرعت افزایش یافته و در نتیجه از موضع پاک نمی‌شود [۳۸].

اطلاعات به‌دست‌آمده از آزادسازی دارو نشان داد که مدل کینتیکی درجه یک (RSQ = ۰/۹۹۶۹۷) بهترین تناسب را برای فرمول نانوذرات نیوزومی آتورواستاتین دارد. علاوه بر این، مدل‌های آزادسازی مربوط به پراکندگی نیوزومی همخوانی قابل قبولی با مدل‌های کورس مایر-پپاس (RSQ ۰/۹۹۶ = و n = ۰/۶)، مدل انتشاری هیگوچی (RSQ = ۰/۹۸۴) و مدل کورس مایر-پپاس (RSQ = ۰/۸۸۵) دارد. در مدل کینتیکی کورس مایر-پپاس، n ضریب آزادسازی است که به مکانیسم رهاسازی دارو دلالت دارد. مقدار n پراکندگی نیوزومی بهینه در محدوده ۰/۴۳ تا ۰/۸۵ بود که نشان می‌دهد انتشار دارو براساس مکانیسم غیرفیکی شامل فرسایش و انتشار است. به‌دلیل تطبیق داده‌ها با هر سه مدل، آزادسازی دارو از وزیکول‌ها بیشتر از طریق روش انتشار اتفاق می افتد [۳۹]. پس از ۲۴ ساعت، درصد تجمعی آزادسازی آتورواستاتین در فرمولاسیون ژل آتروزوم-۲ (۴/۱۸ ± ۷۰/۹۱ درصد) به‌طور معناداری از ژل ساده آتورواستاتین (۵/۵۹ ± ۴۸/۲۰۹ درصد) بیشتر بود ($P<0/001$).

افزایش جذب پوستی و میزان نفوذ دارو از خلال پوست با نانوذرات نیوزومی امکان‌پذیر است، در مطالعه‌ای که Tavano و همکاران بر دارورسانی کاپساسین با نانوذرات نیوزومی، میکرواملسیون و محلول الکلی آن انجام داده‌اند، مشخص شد که میزان کاپساسین بیشتری از نانوذرات نیوزومی

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-16]

نسبت به میکروامولسیون و محلول شاهد الکلی از پوست عبور کرد؛ که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت [۴۰]. همچنین، افزودن اسانس به فرمولاسیون به‌عنوان جذب‌افزا سبب افزایش جذب پوستی و میزان نفوذ دارو از خلال پوست می‌شود [۱۱]؛ بنابراین، ژل فرمولاسیون‌های بهینه نانوذرات نیوزومی آتورواستاتین حاوی اسانس اسطوخودوس درصد داروی عبورکرده از پوست بالاتری را نشان دادند. فاکتورهایی نظیر افزایش سرعت انحلال نانوذرات، اندازه کوچک نانوذرات، مساحت سطحی بیشتر، اثر پوشانندگی و وجود افزاینده‌های جذب پوستی، همان‌طور که در مطالعات پیشین نیز گزارش شده است، در این مسئله موثر هستند [۴۱]. در مطالعه‌ای که محمدپناه و همکاران در سال ۲۰۲۰ بر سلول‌های سرطانی سینه انجام داده‌اند، مشخص شد که افزودن اسانس اسطوخودوس به لیپوزوم‌ها می‌تواند باعث افزایش کارایی نانوحامل‌ها در داروسانی شود، که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد [۴۲].

بررسی درصد داروی تجمع‌یافته در پوست با ژل نانوذرات نیوزومی داروی آتورواستاتین نشان‌دهنده تجمع بیشتر دارو در پوست برای نانوذرات حاوی آتورواستاتین در مقایسه با نمونه شاهد بود. در مطالعه‌ای که شهرآیینی و همکاران در سال ۲۰۲۰ روی نانوذرات لیپیدی جامد آتورواستاتین انجام داده‌اند، مشخص شد که تهیه نانوذرات باعث افزایش احتباس دارو درون پوست می‌شود [۶]. همچنین، نانوذرات آتورواستاتین حاوی ۰/۱٪ و ۰/۵٪ اسانس اسطوخودوس در مقایسه با نمونه‌های شاهد، تجمع بیشتر دارو در پوست را به‌دنبال داشت که می‌تواند به‌عنوان منبع ذخیره دارو عمل کند تا در زمان مناسب باعث آزادسازی آتورواستاتین شود [۴۱]. در مطالعات اخیر، به استفاده از نانوذرات توجه شده است و از جمله نقاط قوت این مطالعه، استفاده از نانوذرات نیوزومی آتورواستاتین است که باعث افزایش نفوذ پوستی و بارگیری در پوست نسبت به فرم معمولی دارو می‌شود. با این حال، استفاده از پوست‌های شبیه‌سازی‌شده انسانی می‌توانست نتایج دقیق‌تری را نشان دهد که از نقاط ضعف این مطالعه است.

نتیجه‌گیری

نتایج به‌دست‌آمده نشان داد، نانوذرات نیوزومی یک حامل مناسب برای دارورسانی آتورواستاتین به موضع مطرح هستند. از سوی دیگر، نیوزوم‌ها می‌توانند دارو را برای مدت طولانی‌تری در محل اثر نگه دارند؛ بنابراین، یک اثر ضدالتهابی طولانی‌مدت با اثرات جانبی کم را می‌توان از نانوذرات نیوزومی آتورواستاتین انتظار داشت. نتایج نشان داد که آتروزوم‌ها می‌توانند یک فرمولاسیون کارآمد و امیدوارکننده برای محلی‌سازی آتورواستاتین در لایه‌های پوست به‌عنوان یک عامل ضدالتهابی برای درمان درماتیت سبورئیک پوست سر استفاده شوند. برای دستیابی به تحویل هدفمند بیان‌شده و تهیه یک فرمولاسیون پایدار با خاصیت دارورسانی پوستی مناسب (اندازه ذرات کوچکتر، PDI کوچکتر و درصد EE بالاتر)، بهینه‌سازی فرمولاسیون نیوزوم با تغییر نسبت کلسترول به مخلوط سورفکتانت‌ها ضروری است.

سپاسگزاری

این مطالعه بر پایه پایان‌نامه زهرا کاردان با شماره پژوهشی ۴۰۱۰۴۷۲ بوده و پروتکل مطالعه را کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان با کد اخلاقی (IR.HUMS.AEC.1401.007) تایید کرده است.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ تضاد منافعی را گزارش نمی‌کنند

References

1. Akbari J, Saeedi M, Enayatifard R, Morteza-Semnani K, Hashemi SMH, Babaei A, et al. Curcumin Niosomes (curcusomes) as an alternative to conventional vehicles: A potential for efficient dermal delivery. Int J Drug Deliv Technol. 2020;60:102035. [DOI: 10.1016/j.jddst.2020.102035]
2. Goyal R, Macri LK, Kaplan HM, Kohn J. Nanoparticles and nanofibers for topical drug delivery. Journal of Controlled Release. 2016;240:77-92. [DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.10.049]
3. Rani N, Rana R, Thakur R, Singla S, Goyal S. Formulation and evaluation of atorvastatin calcium niosomes. International Journal of Science and Research Archive. 2021;2(1):116-24. [Link]
4. Sharma Y, Kumar K, Padhy SK. Formulation and evaluation of Atorvastatin calcium Niosomes. Int J Life Sci Scienti Res. 2016;2(4):1-4. [DOI: 10.21276/ijlssr.2016.2.4.23]
5. Radmard A, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Hashemi SMH, Nokhodchi A. An eco-friendly and green formulation in lipid nanotechnology for delivery of a hydrophilic agent to the skin in the treatment and management of hyperpigmentation complaints: Arbutin niosome (Arbusome). Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2021;201:111616. [DOI: 10.1016/j.colsurfb.2021.111616]
6. Shahraeini SS, Akbari J, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Abootorabi S, Dehghanpoor M, et al. Atorvastatin Solid Lipid Nanoparticles as a Promising Approach for Dermal Delivery and an Anti-inflammatory Agent. AAPS PharmSciTech. 2020;21(7):1-10. [DOI: 10.1208/s12249-020-01807-9] [PMID: 3297869]
7. Kumar PP, Gayatri P, Sunil R, Jaganmohan S, Rao YM. Atorvastatin loaded solid lipid nanoparticles: formulation, optimization, and in vitro characterization. IOSR J Pharm. 2012;2(5):23-32. [Link]
8. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 60823, Atorvastatin. . 2021. from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Atorvastatin.
9. Sobhan M, Gholampoor G, Firozian F, Mohammadi Y, Mehrpooya M. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin 5% lotion and betamethasone 0.1% lotion in the treatment of scalp seborrheic dermatitis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2019:267-75. [Link]
10. Tajbakhsh M, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Akbari J, Nokhodchi A. Innovation of testosome as a green formulation for the transdermal delivery of testosterone enanthate. Int J Drug Deliv Technol. 2020;57:101685. [DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101685]
11. Morteza-Semnani K, Saeedi M, Akbari J, Eghbali M, Babaei A, Hashemi SMH, et al. Development of a novel nanoemulgel formulation containing cumin essential oil as skin permeation enhancer. Drug Deliv and Transl Res. 2022;12(6):1455-65. [DOI: 10.1007/s13346-021-01025-1]
12. Farmoudeh A, Akbari J, Saeedi M, Ghasemi M, Asemi N, Nokhodchi A. Methylene blue-loaded niosome :Preparation, physicochemical characterization, and in vivo wound healing assessment. Drug Deliv Transl Res. 2020;10(5):1428-41. [DOI: 10.1007/s13346-020-00715-6] [PMID: 32100265]

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-16]

13. Aghajani A, Kazemi T, Enayatifard R, Amiri FT, Narenji M. Investigating the skin penetration and wound healing properties of niosomal pentoxifylline cream. Eur J Pharm Sci. 2020;151:105434. [DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105434] [PMID: 32590122]
14. Gomes FP, Garcia PL, Porto Alves JM, Singh AK, Kedor-Hackmann ERM, Miritello Santoro MIR. Development and validation of stability-indicating HPLC methods for quantitative determination of pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, and rosuvastatin in pharmaceuticals. Anal Lett. 2009;42(12):1784-804. [DOI: 10.1080/00032710903060669]
15. Delmas T, Couffin AC, Bayle PA, De Crecy F, Neumann E, Vinet F, et al. Preparation and characterization of highly stable lipid nanoparticles with amorphous core of tuneable viscosity. J Colloid Interface Sci. 2011;360(2):471-81. [DOI: 10.1016/j.jcis.2011.04.080] [PMID: 21596385]
16. Alam MS, Ahad A, Abidin L, Aqil M, Mir SR, Mujeeb M. Embelin-loaded oral niosomes ameliorate streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats. Biomed Pharmacother. 2018;97:1514-20. [DOI: 10.1016/j.biopha.2017.11.073] [PMID: 29793314]
17. 17.Wang M, Yuan Y, Gao Y, Ma HM, Xu HT, Zhang XN, et al. Preparation and characterization of 5-fluorouracil pH-sensitive niosome and its tumor-targeted evaluation: *in vitro* and in *vivo*. Drug Dev Ind Pharm. 2012;38(9):1134-41. [DOI: 10.3109/03639045.2011.641565]
18. Kumbhar D, Wavikar P, Vavia P. Niosomal gel of lornoxicam for topical delivery: in vitro assessment and pharmacodynamic activity. AAPS pharmscitech. 2013;14(3):1072-82. [DOI: 10.1208/s12249-013-9986-5] [PMID: 23818079]
19. Yang JM, Zha LS, Yu DG, Liu J. Coaxial electrospinning with acetic acid for preparing ferulic acid/zein composite fibers with improved drug release profiles. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2013;102:737-43. [DOI: 10.1016/j.colsurfb.2012.09.039]
20. Kassem AA, Abd El-Alim SH, Asfour MH. Enhancement of 8-methoxypsoralen topical delivery via nanosized niosomal vesicles: Formulation development, in vitro and in vivo evaluation of skin deposition. Int J Pharm. 2017;517(1-2):256-68. [DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.12.018] [PMID: 27956194]
21. Guo D, Dou D, Li X, Zhang Q, Bhutto ZA, Wang L. Ivermection-loaded solid lipid nanoparticles: preparation, characterisation, stability and transdermal behaviour. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2018;46(2):255-62. [DOI: 10.1080/21691401.2017.1307207] [PMID: 28368657]
22. Kalhapure RS, Mocktar C, Sikwal DR, Sonawane SJ, Kathiravan MK, Skelton A, et al. Ion pairing with linoleic acid simultaneously enhances encapsulation efficiency and antibacterial activity of vancomycin in solid lipid nanoparticles. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2014;117:303-11. [DOI: 10.1016/j.colsurfb.2014.02.045]
23. Boskabadi M, Saeedi M, Akbari J, Morteza-Semnani K, Hashemi SMH, Babaei A. Topical gel of vitamin A solid lipid nanoparticles: A hopeful promise as a dermal delivery system. Adv Pharm Bull. 2021;11(4):663-74. [DOI: 10.34172/apb.2021.075] [PMID: 34888213]
24. Varshosaz J, Tabbakhian M, Salmani Z. Designing of a thermosensitive chitosan/poloxamer in situ gel for ocular delivery of ciprofloxacin. Drug Deliv. 2008;2(1). [DOI: 10.2174/1874126600802010061]
25. Auda SH, Fathalla D, Fetih G, El-Badry M, Shakeel F. Niosomes as transdermal drug delivery system for celecoxib: in vitro and in vivo studies. Polym Bull. 2016;73(5):1229-45. [DOI: 10.1007/s00289-015-1544-8]
26. Li GM, Zhao J, Li B, Zhang XF, Ma JX, Ma XL, et al. The anti-inflammatory effects of statins on patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. Autoimmun Rev. 2018;17(3):215-25. [DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.013] [PMID: 29353098]
27. Campos EVR, de Oliveira JL, da Silva CMG, Pascoli M, Pasquoto T, Lima R, et al. Polymeric and solid lipid nanoparticles for sustained release of carbendazim and tebuconazole in agricultural applications. Sci Rep. 2015;5(1): 13809. [DOI: 10.1038/srep13809] [PMID: 26346969]
28. 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]
29. Abismaıl B ,Canselier JP, Wilhelm AM, Delmas H, Gourdon C. Emulsification by ultrasound: drop size distribution and stability. Ultrason Sonochem. 1999;6(1-2):75-83. [DOI: 10.1016/S1350-4177(98)00027-3]
30. Mokhtar M, Sammour OA, Hammad MA, Megrab NA. Effect of some formulation parameters on flurbiprofen encapsulation and release rates of niosomes prepared from proniosomes. Int J Pharm. 2008;361(1-2):104-11. [DOI: 10.1016/j.ijpharm.2008.05.031] [PMID: 18577437]
31. Muchow M, Maincent P, Müller R, Keck C. Production and characterization of testosterone undecanoate-loaded NLC for oral bioavailability enhancement. Drug Dev Ind Pharm. 2011;37(1):8-14. [DOI: 10.3109/03639045.2010.489559]
32. Bhattacharjee S. DLS and zeta potential–what they are and what they are not?. Journal of controlled release. 2016;235:337-51. [DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.06.017]
33. Brydson R, Brown A, Hodges C, Abellan P, Hondow N. Microscopy of nanoparticulate dispersions. J Microsc. 2015;260(3):238-47. [DOI: 10.1111/jmi.12290]
34. Kumar S, Randhawa JK. High melting lipid based approach for drug delivery: Solid lipid nanoparticles. Mater Sci Eng C. 2013;33(4):1842-52. [DOI: 10.1016/j.msec.2013.01.037]
35. Çelik H, Karahan H, Kelicen-Uğur P. Effect of atorvastatin on Aβ1–42-induced alteration of SESN2, SIRT1, LC3II and TPP1 protein expressions in neuronal cell cultures. J Pharm Pharmacol. 2020;72(3):424-36. [DOI: 10.1111/jphp.13208]
36. Fröhlich E. The role of surface charge in cellular uptake and cytotoxicity of medical nanoparticles. Int J Nanomedicine 2012;7:5577. [DOI: 10.2147/IJN.S36111]
37. Khalil RM, Abd-Elbary A, Kassem MA, Ghorab MM, Basha M. Nanostructured lipid carriers (NLCs) versus solid lipid nanoparticles (SLNs) for topical delivery of meloxicam. Pharm Dev Technol. 2014;19(3):304-14. [DOI: 10.3109/10837450.2013.778872] [PMID: 23528038]
38. El-Housiny S, Shams Eldeen MA, El-Attar YA, Salem HA, Attia D, Bendas ER, et al. Fluconazole-loaded solid lipid nanoparticles topical gel for treatment of pityriasis versicolor: formulation and clinical study. Drug Deliv. 2018;25(1):78-90. [DOI: 10.1080/10717544.2017.1419584] [PMID: 29239242]
39. Alemi A, Zavar Reza J, Haghiralsadat F, Zarei Jaliani H, Haghi Karamallah M, Hosseini SA, et al. Paclitaxel and curcumin coadministration in novel cationic PEGylated niosomal formulations exhibit enhanced synergistic antitumor efficacy. J Nanobiotechnology. 2018;16:1-20. [DOI: 10.1186/s12951-018-0351-4] [PMID: 29571289]
40. Tavano L, Alfano P, Muzzalupo R, de Cindio B. Niosomes vs microemulsions: new carriers for topical delivery of capsaicin. Colloids and surfaces B: Biointerfaces. 2011;87(2):333-39. [DOI: 10.1016/j.colsurfb.2011.05.041] [PMID: 21684725]
41. Chen H, Chang X, Du D, Liu W, Liu J, Weng T, et al. Podophyllotoxin-loaded solid lipid nanoparticles for epidermal targeting. Journal of Controlled Release. 2006;110(2): 296-306. [DOI: 10.1016/j.jconrel.2005.09.052]
42. Mohammadpanah M, Mojodi E, Haghiralsadat F, Ehsani R. The synthesis and characterization of liposomal nano-carriers loading lavandula angustifolia essential oil to affect breast cancerous cell-lines. Yafte 2020; 22(1):84-95. [Link]

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-16]