Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 30, No. 4, Winter 2020 ORIGINAL ARTICLE

Formulation and characterization of alprazolam transdermal gel based on nanoliposomes

Seyed Hesamoddin Hashemi[1], Majid Montazer[2], Nasser Naghdi[3], Tayebeh Toliyat[4]
[1] PhD Student, Department of Textile Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Professor, Department of Textile Engineering, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran
[3] Professor, Department of Physiology and Pharmacology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
[4] Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.4.1]
[DOI: 10.29252/iau.30.4.376]

Abstract

Background: Nowadays transdermal drug delivery systems (TDDS), as an appropriate replacement for oral and parenteral dosage forms, are developing. These systems which designed to transport drugs through skin layers into the systemic circulation, have several benefits such as avoiding first-pass metabolism, sustained and controlled drug release, reducing side effects, and ease of use. The aim of this study was to formulate alprazolam transdermal gel, as a short-acting anxiolytic of benzodiazepines class, based on the nanoliposomes.
Materials and methods: At the first, different amounts of phospholipid, and cholesterol were used to produce alprazolam-loaded nanoliposomes through solvent injection method. Vesicle size and encapsulation efficiency tests were performed on the samples and statistical models based on response surface methodology (RSM) were developed to find the optimal formulation. Optimal liposomal structure after morphological characterization was used to produce alprazolam 0.5 mg/g transdermal gel. Three formulated gels with different content of carbomer were examined for viscosity, stability and *in vitro* skin permeation.
Results: The optimal formulation of the liposomal structure included 10 mg/mL of phospholipid and 10% w/w cholesterol, resulted in the production of nanoliposomes with a size of 115 nm and an encapsulation efficiency of 91%. As the carbomer content in the gel increased, the rate of drug permeation into the skin was decreased.
Conclusion: Alprazolam transdermal gel was successfully formulated in this research with acceptable skin permeation, good stability and appropriate physicochemical characteristics.
Keywords: *Transdermal gel, Alprazolam, Nanoliposomes, Methanol injection method, Response surface methodology (RSM).*

Cited as: Hashemi SH, Montazer M, Naghdi N, Toliyat T. Formulation and characterization of alprazolam transdermal gel based on nanoliposomes. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2020; 30(4): **376-386.**

Correspondence to: Majid Montazer
Tel: *+9821 64542657*
E-mail: tex5mm@aut.ac.ir
ORCID ID: 0000-0001-7846-0128
Received: 26 Jun 2020; **Accepted:** 4 Nov 2020

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۰، شماره ۴، زمستان ۹۹، صفحات ۳۷۶ تا ۳۸۶

Original Article

فرمولاسیون و بررسی خصوصیات ژل تراپوستی آلپرازولام بر پایه نانولیپوزوم

سیدحسام الدین هاشمی[۱]، مجید منتظر[۲]، ناصر نقدی[۳]، طیبه تولیت[۴]

[۱] دانشجوی دکتری تخصصی، گروه مهندسی نساجی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲] استاد، گروه مهندسی نساجی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران
[۳] استاد، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
[۴] دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *امروزه سامانه‌های دارورسانی تراپوستی (TDDS)، به عنوان جایگزین مناسبی برای شکل‌های دارویی خوراکی و تزریقی، در حال توسعه هستند. این سامانه‌ها که برای انتقال دارو به سیستم گردش خون از راه پوست طراحی شده‌اند، دارای مزایای متعددی همچون اجتناب از متابولیسم عبور اول کبدی، رهایش پیوسته و کنترل شده دارو، کاهش عوارض جانبی و همچنین سهولت استفاده هستند. هدف این پژوهش، فرموله کردن ژل تراپوستی آلپرازولام به عنوان یک ضد اضطراب کوتاه اثر و پر مصرف از دسته بنزودیازپین‌ها، بر پایه ساختار نانولیپوزوم بود.*

روش بررسی: *در ابتدا مقادیر مختلف فسفولیپید و کلسترول جهت ساخت نانولیپوزوم‌های حاوی آلپرازولام با روش تزریق حلال مورد استفاده قرار گرفت. آزمون‌های تعیین اندازه وزیکول و بازده محصورسازی بر روی نمونه‌ها انجام شد و برای یافتن فرمولاسیون بهینه، مدل‌های آماری بر پایه متدلوژی سطح پاسخ (RSM)، توسعه داده شد. ساختار لیپوزومی بهینه پس از بررسی خصوصیات مورفولوژی، برای ساخت ژل تراپوستی آلپرازولام ۰/۵ mg/g مورد استفاده قرار گرفت. سه نمونه ژل با غلظت‌های مختلف کربومر ساخته شد و تحت آزمون‌های ویسکوزیته، پایداری و نفوذ پوستی in vitro قرار گرفت.*

یافته‌ها: *فرمولاسیون بهینه ساختار لیپوزومی شامل ۱۰ mg/mL فسفولیپید و ۱۰ w/w ٪ کلسترول بود که منجر به ساخت نانولیپوزوم‌هایی با اندازه ۱۱۵ nm و بازده محصورسازی ۹۱٪ شد. با افزایش غلظت کربومر در ژل، سرعت نفوذ دارو در پوست کاهش یافت.*

نتیجه‌گیری: *ژل تراپوستی آلپرازولام با نفوذ پوستی قابل قبول، پایداری مطلوب و خصوصیات فیزیکی-شیمیایی مناسب، با موفقیت در این پژوهش تهیه شد.*

واژگان کلیدی: *ژل تراپوستی، آلپرازولام، نانولیپوزوم، روش تزریق حلال، متدلوژی سطح پاسخ.*

مقدمه[۱]

طی دهه‌های اخیر، سامانه‌های دارورسانی تراپوستی (Transdermal Drug Delivery Systems: TDDS) برای انتقال طیف وسیعی از مولکول‌های دارویی فعال به سیستم گردش خون از طریق پوست، توسعه یافته‌اند. این سامانه‌ها از مزایای بسیاری نسبت به شکل‌های رایج مصرف دارو همچون روش‌های خوراکی و تزریقی، برخوردارند. از جمله مزایای این سامانه‌ها می‌توان به اجتناب از متابولیسم عبور اول کبدی، کاهش نوسانات غلظت دارو، حذف عوارض گوارشی، کاهش عوارض جانبی، سهولت مصرف، سازگاری و انطباق بهتر با بیمار اشاره کرد (۱، ۲).

آدرس نویسنده مسئول: تهران، گروه مهندسی نساجی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر ، مجید منتظر
(**email**: tex5mm@aut.ac.ir)
ORCID ID: 0000-0001-7846-0128
تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۱۱/۶
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۹/۱/۲۳

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.4.1]
[DOI: 10.29252/iau.30.4.376]

پوست انسان، سد بسیار قدرتمندی در برابر ورود ترکیبات شیمیایی به بدن است. در اکثر سامانه‌های دارورسانی تراپوستی به منظور غلبه بر این سد و عبور دارو از پوست، از ترکیبات شیمیایی مختلفی تحت عنوان افزاینده‌های شیمیایی نفوذ استفاده شده است. این ترکیبات با بر هم زدن ساختار لایه شاخی، میزان عبور دارو از پوست را افزایش می‌دهند. لیکن به دلیل فعالیت شیمیایی زیاد، می‌توانند سبب ایجاد حساسیت و بروز عوارض جانبی بر روی پوست شوند که از معایب افزاینده‌های شیمیایی نفوذ به شمار می‌رود (۳، ۴). در راستای رفع این مشکل، لیپوزوم‌ها که همواره ساختارهای نوید بخشی در توسعه سامانه‌های دارورسانی نوین بوده‌اند، به عنوان جایگزین افزاینده‌های شیمیایی نفوذ مطرح شدند. از مزیت‌های ساختار لیپوزومی می‌توان به زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری و عدم ایجاد حساسیت و عوارض پوستی اشاره کرد (۱، ۵).

آلپرازولام یکی از پر مصرف‌ترین بنزودیازپین‌ها برای درمان اختلال اضطراب، حملات هراس و اختلالات خواب است، لیکن مصرف آن با عوارض جانبی مختلفی مانند خواب آلودگی، سرگیجه، خستگی، عدم تعادل، ضعف عضلانی و آتاکسی همراه است (۶، ۷). شایع‌ترین عارضه جانبی آلپرازولام، خواب‌آلودگی در زمان شروع درمان است. همچنین تحمل و وابستگی به دارو که عمده‌ترین اثر جانبی ناشی از مصرف بنزودیازپین‌ها است، در مورد آلپرازولام به مراتب شدیدتر است (۸، ۹). با توجه به عبور اول کبدی زیاد آلپرازولام و همچنین عوارض ذکر شده، تحقیقات محدودی جهت ساخت شکل‌های دارویی جدید آلپرازولام انجام شده است. در یکی از این تحقیقات، فیلم بازشونده در دهان آلپرازولام با استفاده از پلیمرهای مختلف مانند هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و سدیم کربوکسی متیل سلولز، فرموله شده و تحت اندازه‌گیری‌های وزن، ضخامت، زمان باز شدن و زمان انحلال قرار گرفته است (۱۰). تحقیقات دیگری نیز جهت ساخت پچ تراپوستی آلپرازولام انجام شده است. هدف اصلی این تحقیقات، اجتناب از متابولیسم عبور اول کبدی و همچنین دستیابی به غلظت ثابت دارو در خون از طریق نفوذ پایدار آلپرازولام از مسیر پوست است. این امر می‌تواند منجر به جلوگیری از نوسان غلظت ناشی از مصرف خوراکی دارو و در نتیجه، کاهش عوارض جانبی آن شود. در تمامی این تحقیقات جهت بهبود نفوذ دارو به پوست از افزاینده‌های شیمیایی نفوذ مانند آزون، ترانس کوتل، پروپیلن گلیکول، دودسیل الکل، دسیل الکل، دی اتانول آمین، ان متیل پیرولیدون و لوریک اسید استفاده شده است (۱۱، ۱۲).

هدف اصلی این پژوهش، ساخت ژل تراپوستی آلپرازولام ۰/۵ mg/g با بهره‌گیری از ساختارهای نانولیپوزومی، به عنوان یک شکل جدید دارو برای استفاده از راه پوست است. در گام نخست برای ایجاد قابلیت جذب تراپوستی، ساخت نانولیپوزوم‌های حاوی آلپرازولام در قالب ۱۳ فرمولاسیون مختلف انجام شد. مدل‌های آماری معناداری بر پایه متدلوژی سطح پاسخ (Response Surface Methodology: RSM) برای اندازه لیپوزوم و بازده محصورسازی نمونه‌ها، به عنوان دو پاسخ تاثیرگذار بر میزان جذب تراپوستی دارو، توسعه یافت. با انجام عملیات بهینه‌سازی روی مدل‌های آماری مذکور، فرمولاسیون بهینه ساخت نانولیپوزم حاوی آلپرازولام ارائه شد. این فرمولاسیون بهینه پس از بررسی خصوصیات مورفولوژی، جهت ساخت ژل تراپوستی با غلظت‌های مختلف کربومر، مورد استفاده قرار گرفت. در نهایت آزمون‌های ویسکوزیته، عبور پوستی *in vitro* و پایداری بر روی ژل‌های تراپوستی آلپرازولام انجام شد.

مواد و روشها

مواد

آلپرازولام با درجه خلوص ۹۹/۹ ٪ محصول شرکت دارویی Centaur هند از سوی شرکت سبحان دارو به این پژوهش اهدا شد. فسفولیپید تهیه شده از لسیتین زرده تخم مرغ (حاوی ۹۸ ٪ فسفاتیدیل کولین و ۰/۱ ٪ فسفاتیدیل اتانول آمین) با نام تجاری Lipoid® E PC توسط شرکت Lipoid GmbH آلمان اهدا شد. کلسترول با درجه خلوص بیش از ۹۹٪ از شرکت Sigma-Aldrich آلمان خریداری شد. کربومر (کربوپل) ۹۴۰ از شرکت Lubrizol آمریکا تهیه شد. غشای شبیه‌ساز پوست انسان با نام تجاری Strat-M™ از شرکت Merck Millipore آلمان خریداری شد. سایر ترکیبات مورد استفاده با درجه خلوص آنالیتیکال محصول شرکت Merck Millipore آلمان از طرف شرکت داروسازی پارس دارو اهدا شد. همچنین در تمام آزمایش‌ها از آب دی‌یونیزه تهیه شده به روش اسمز معکوس در آزمایشگاه شرکت پارس دارو، استفاده شد.

ساخت نانولیپوزوم حاوی آلپرازولام

جهت ساخت نانولیپوزوم‌های حاوی آلپرازولام، از فرایند اصلاح شده تزریق حلال استفاده شد (۱۳). برای ساخت فاز

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.4.1]
[DOI: 10.29252/iau.30.4.376]

آلی، ۵۰ mg آلپرازولام همراه با مقادیر تعیین شده فسفولیپید و کلسترول برای هر فرمولاسیون مطابق با جدول ۱، توزین و در ۲۰ ml اتانول حل شد. به منظور حل شدن بهتر اجزاء داخل اتانول، از حمام اولتراسونیک به مدت یک دقیقه در دمای ۲۵°C استفاده شد. در ادامه ۵۰ ml بافر فسفات با pH ۷/۴ بعنوان فاز آبی، توسط هیتر-استیرر مغناطیسی تحت دمای ۶۰°C و هم زدن با سرعت ۸۰۰ rpm قرار گرفت. سپس فاز آلی توسط پمپ سرنگ اتوماتیک با نرخ ثابت ۹۰۰ µL/min از درون یک سرسوزن نازک به قسمت میانی فاز آبی تزریق شد. پس از خاتمه تزریق به منظور حذف اتانول باقیمانده از طریق تبخیر، سوسپانسیون لیپوزومی برای مدت ۱۵ دقیقه تحت دمای ۶۰ درجه سانتی گراد و هم زدن با سرعت ۸۰۰ rpm نگه داشته شد. سوسپانسیون‌های تهیه شده، تا انجام آزمایش‌های بعدی داخل یخچال و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

طراحی آزمایشات ساخت نانولیپوزوم حاوی آلپرازولام

به منظور یافتن ارتباط میان پارامترهای فرمولاسیون و خصوصیات لیپوزوم‌های ساخته شده و همچنین بهینه‌سازی فرمولاسیون لیپوزومی، از دو تکنیک سطح پاسخ (RSM) و طرح مرکب مرکزی (Central Composite Design: CCD) استفاده شد. نرم افزار طراحی آزمایش (Design-Expert®) نسخه ۱۰,۰,۱ به منظور انجام تحلیل‌های آماری و ترسیم نمودارها مورد استفاده قرار گرفت. غلظت فسفولیپید و محتوای کلسترول، به عنوان دو فاکتور موثر بر خصوصیات لیپوزوم‌ها (متغیرهای مستقل) انتخاب شدند. سطوح بالا و پایین فاکتورها بر پایه نتایج تحقیقات قبلی تعیین شد. اندازه وزیکول و بازده محصورسازی به عنوان مهم‌ترین خصوصیات لیپوزوم‌های حامل ترکیبات دارویی، دو پاسخ مورد بررسی (متغیرهای وابسته) در مرحله ساخت نانولیپوزوم حاوی آلپرازولام بودند (۱۴). بر این اساس یک طرح مرکب مرکزی مشتمل بر دو فاکتور در پنج سطح، به منظور غربالگری اثر اصلی فاکتورهای مورد بررسی روی دو پاسخ اندازه وزیکول و بازده محصورسازی، مطابق با جدول ۱ طراحی شد.

تعیین اندازه وزیکول

متوسط و توزیع اندازه وزیکول در نمونه‌ها توسط تکنیک پراکندگی نور دینامیک (Dynamic Light Scattering: DLS) و با استفاده از دستگاه سنجش اندازه ذرات Malvern Zetasizer ZEN3600 اندازه‌گیری شد. پیش از انجام آنالیز دستگاهی به منظور جلوگیری از پدیده پراکندگی چندگانه (Multiple Scattering Phenomena) که ناشی از برهم‌کنش‌های بین ذره‌ای است، نمونه‌ها با نسبت ۱:۴ (۱ ml از سوسپانسیون لیپوزومی در ۴ ml میلی‌لیتر بافر فسفات با pH ۷/۴) رقیق‌سازی شدند. آنالیز نمونه‌ها داخل کووت پلاستیکی و در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد صورت پذیرفت و برای هر نمونه ۳ مرتبه تکرار شد. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار در جدول ۱ گزارش شده است.

تعیین بازده محصورسازی

به منظور تعیین مقدار آلپرازولام محصور شده در نانولیپوزوم‌ها ($E_{alprazolam}$) از تکنیک اولتراسانتریفیوژ استفاده شد (۱۵). بازده محصورسازی عبارت است از نسبت مقدار آلپرازولام محصور شده در نانولیپوزوم‌ها ($E_{alprazolam}$) به مقدار کل آلپرازولام در سوسپانسیون ($T_{alprazolam}$) که توسط فرمول ۱ محاسبه شد.

(فرمول ۱)

$$EE\ \% = \frac{E_{alprazolam}}{T_{alprazolam}} \times 100$$

در ابتدا حجم برابری از نمونه‌های سوسپانسیون لیپوزومی به منظور جداسازی و حذف داروی بارگذاری نشده، به مدت ۳۰ دقیقه تحت عملیات اولتراسانتریفیوژ با دور ۹۰۰۰ rpm قرار گرفت و داروی آزاد جداسازی شد. سپس جهت تخریب ساختارهای لیپوزومی و خروج داروی محصور شده، به هر یک از نمونه‌ها متانول اضافه شد تا حالت شیری رنگ به طور کامل از بین رفته و نمونه شفاف شود. حجم متانول اضافه شده به هر نمونه در این مرحله ثبت و در محاسبات تعیین مقدار لحاظ شد. در نهایت با روش HPLC مقدار آلپرازولام خارج شده از ساختارهای لیپوزومی، تعیین شد. جهت تعیین مقدار کل آلپرازولام ($T_{alprazolam}$) در سوسپانسیون، حجم برابری از سوسپانسیون لیپوزومی پیش از انجام عملیات اولتراسانتریفیوژ برداشته شده و پس از تخریب لیپوزوم‌ها به واسطه افزودن متانول مطابق با رویه مرحله قبل، توسط روش HPLC تعیین مقدار شد. تمامی اندازه‌گیری‌های مربوط به تعیین مقدار به روش HPLC، برای هر یک از نمونه‌ها ۳ مرتبه تکرار و نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار در جدول ۱ گزارش شده است.

آزمون تعیین مقدار آلپرازولام

روش مندرج در فارماکوپه آمریکا (منوگراف آلپرازولام) جهت تعیین مقدار دارو با دستگاه HPLC یانگلین ساخت کره جنوبی، مورد استفاده قرار گرفت. دستگاه مجهز به آشکارساز فرابنفش بود و تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار Clarity صورت پذیرفت.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.4.1]
[DOI: 10.29252/iau.30.4.376]

ستون پایه سیلیکا (LC2, C18, 5 µm, 25cm×4.6mm) ساخت شرکت تکنوکروما اسپانیا به عنوان فاز ثابت مورد استفاده قرار گرفت. فاز متحرک، شامل محلول استونیتریل و بافر فسفات به نسبت ۱:۱ بود که با سرعت جریان mL/min ۱ از ستون عبور داده شد. طول موج آشکارساز روی nm ۲۳۱ تنظیم و تزریق با حجم µL ۲۰ در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد انجام شد.

برای تعیین مقدار آلپرازولام از روی منحنی جذب نمونه‌ها، محلول‌های استاندارد آلپرازولام با غلظت‌های ۱ تا µg/mL ۱۰۰ تهیه شد و پس از آنالیز، منحنی کالیبراسیون آلپرازولام استاندارد با ضریب همبستگی ۱ ترسیم شد.

تجزیه و تحلیل مورفولوژی نانولیپوزوم‌ها

به منظور بررسی مورفولوژی ساختارهای نانولیپوزومی، تصویربرداری از سوسپانسیون‌ها توسط میکروسکوپ الکترونی عبوری (Transmission Electron Microscopy: TEM) ساخت شرکت کارل زایس آلمان انجام شد. مشهود بودن ساختارهای نانولیپوزومی در تصاویر TEM، مستلزم رنگرزی منفی نمونه‌ها پیش از تصویربرداری است. جهت آماده‌سازی نمونه، سوسپانسیون لیپوزومی با نسبت ۱:۴ در بافر فسفات با pH ۷/۴ رقیق شد. سپس یک قطره از نمونه روی گرید مسی پوشش‌دهی شده با فرموار/کربن (Formvar/Carbon) ریخته شد و پس از خشک شدن در دمای محیط، فیلم نازکی بر روی گرید ایجاد شد. برای رنگرزی نمونه‌ها، یک قطره محلول اورانیل استات ۵ ٪ روی فیلم چکانده شد و پس از مدت ۱ دقیقه، باقیمانده محلول اورانیل استات توسط یک کاغذ صافی از روی نمونه برداشته شد. پس از آماده‌سازی، گرید حاوی نمونه داخل میکروسکوپ قرار گرفت و عملیات تصویربرداری با ولتاژ شتاب‌یافته KV ۸۰ انجام شد.

ساخت ژل تراپوستی آلپرازولام

ژل تراپوستی آلپرازولام mg/g ۰/۵ در قالب ۳ نمونه با غلظت‌های متفاوت کربومر و وزن gr ۱۰۰ ساخته شد. برای ساخت ۳ نمونه با غلظت ۰/۵، ۱ و ۲ ٪ کربومر، به ترتیب معادل ۰/۵، ۱ و ۲ گرم کربومر در حدود ml ۴۰ آب خیسانده شد و با استفاده از همزن مکانیکی، به شکل دیسپرس در آمد. دیسپرسیون‌ها برای مدت ۲۴ ساعت در محیط تاریک با دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد تا از تورم کامل پلیمر و همچنین خروج حباب‌های هوای محبوس در آن، اطمینان حاصل شود. در مرحله بعد ضمن در نظر گرفتن وزن نهایی gr ۱۰۰ برای هر نمونه و محتوای نهایی mg/g ۰/۵ آلپرازولام در ژل، معادل ml ۵۰ از سوسپانسیون لیپوزومی (حاوی mg ۵۰ آلپرازولام) به هر یک از سه نمونه افزوده شد. سپس وزن هر نمونه با افزودن آب تا gr ۱۰۰ افزایش یافت. در انتها عملیات خنثی‌سازی نمونه‌ها برای شکل‌گیری ساختار ژل، با افزودن محلول تری اتانول آمین به صورت قطره‌ای تا رسیدن به pH ۷/۰ انجام شد. در این مرحله از همزن مکانیکی با دور تند جهت اختلاط مناسب اجزاء و pH متر دیجیتال مجهز به پروب ژل جهت کنترل لحظه‌ای pH استفاده شد. هر یک از نمونه‌ها پس از ساخت، درون تیوب آلومینیومی جداگانه ریخته شد و تا انجام آزمون‌های بعدی، در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

آزمون ویسکوزیته ژل

ویسکوزیته ژل‌های ساخته شده توسط ویسکومتر بروکفیلد ساخت آمریکا و با استفاده از اسپیندل LV4 در دمای ۲۵°C اندازه‌گیری شد. آزمون ویسکوزیته برای هر نمونه ۳ مرتبه تکرار و نتایج در قالب میانگین ± انحراف معیار در جدول ۲ گزارش شده است.

آزمون نفوذ پوستی *in vitro*

آزمون نفوذ پوستی آلپرازولام در شرایط آزمایشگاهی، با استفاده از دستگاه سلول نفوذپذیری فرانز با سطح نفوذ cm^2 ۱/۷۷ انجام شد. غشای شبیه‌ساز پوست انسان (Strat-M^{TM}) بین دو محفظه دهنده و گیرنده در سلول قرار گرفت و توسط گیره محکم شد. این غشاء خیلی بیشتر از پوست حیوانات که به طور معمول جهت غربالگری فرمولاسیون‌های تراپوستی در شرایط آزمایشگاهی به کار می‌روند، به پوست انسان شبیه است (۱۶). محفظه گیرنده به حجم ml ۱۰ با بافر فسفات با pH ۷/۴ به عنوان محیط رهایش، پر شد. دمای محیط رهایش ۳۷°C و سرعت هم زدن روی rpm ۶۰۰ تنظیم شد. ژل تراپوستی آلپرازولام به وزن gr ۱ در محفظه دهنده و بر روی غشای شبیه‌ساز پوست قرار گرفت و درب محفظه بسته شد. در زمان‌های ۰/۲۵، ۰/۵، ۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷ و ۸ ساعت، نمونه‌ای به حجم µL ۳۰۰ از محیط رهایش برداشته و بلافاصله با حجم برابر از فسفات بافر تازه جایگزین شد. تعیین مقدار آلپرازولام در هر نمونه ۳ مرتبه توسط روش HPLC انجام شد.

آزمون پایداری ژل‌ها

برای مطالعه پایداری ژل‌ها در شرایط تسریع شده، هر ۳ نمونه ژل برای مدت یک ماه تحت دو شرایط متفاوت ۲۵ درجه سانتی‌گراد (با رطوبت نسبی ۶۰ ٪) و ۴۰ درجه سانتی‌گراد (با رطوبت نسبی ۷۵ درصد) نگهداری شدند.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.4.1]
[DOI: 10.29252/iau.30.4.376]

تمامی نمونه‌ها به صورت هفتگی تحت آزمون‌های ویسکوزیته، تعیین مقدار دارو و جذب پوستی *in vitro* قرار گرفتند.

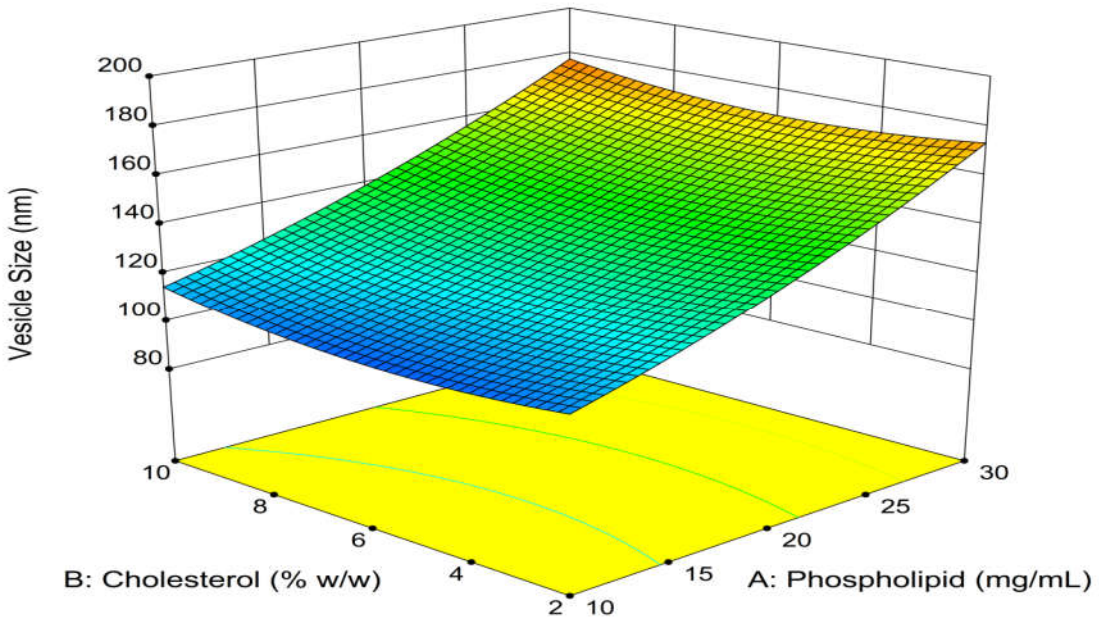
یافته‌ها

تشکیل ساختارهای لیپوزومی

هم‌زمان با شروع تزریق در فرایند تزریق حلال، فاز آبی به دلیل تشکیل خودبه خودی لیپوزوم‌ها حالت کِدِر و شیری رنگ پیدا کرد. بر اساس نظریه قطعات مسطح دولایه (Bilayer planar fragments: BPFs) ته نشین شدن فسفولیپید محلول در اتانول، در مرز بین فاز آبی/ حلال آلی، منجر به تشکیل قطعات مسطح دولایه (BPFs) شد و خودآرایی این قطعات مسطح دو لایه، باعث تشکیل وزیکول‌ها شد (۱۷).

جدول ۱. ماتریس طرح مرکب مرکزی: مقادیر فاکتورها در هر فرمولاسیون ساخت نانولیپوزوم و داده‌های پاسخ حاصل از آزمون‌ها

فرمولاسیون	فاکتورها (متغیرهای مستقل)		پاسخ‌ها (متغیرهای وابسته)	
نانولیپوزوم	غلظت فسفولیپید (mg/mL)	محتوای کلسترول (% w/w)	اندازه وزیکول (nm)	بازده محصورسازی (%)
L۱	۵/۸۶	۶	۹۷/۳ ± ۱/۵	۷۴/۶ ± ۱/۴
L۲	۲۰	۶	۱۳۵/۹ ± ۲/۶	۸۵/۹ ± ۱/۷
L۳	۲۰	۰/۳۴	۱۴۱/۹ ± ۲/۳	۷۰/۲ ± ۰/۹
L۴	۲۰	۶	۱۳۶/۰ ± ۲/۹	۸۴/۶ ± ۱/۹
L۵	۲۰	۱۱/۶۶	۱۴۶/۸ ± ۳/۱	۹۹/۶ ± ۲/۷
L۶	۳۰	۱۰	۱۷۹/۲ ± ۳/۵	۹۷/۷ ± ۲/۹
L۷	۳۴/۱۴	۶	۱۸۶/۵ ± ۶/۴	۹۱/۸ ± ۲/۴
L۸	۱۰	۱۰	۱۱۶/۲ ± ۱/۸	۹۱/۱ ± ۲/۱
L۹	۳۰	۲	۱۷۴/۲ ± ۳/۸	۸۰/۵ ± ۱/۲
L۱۰	۲۰	۶	۱۳۱/۱ ± ۱/۹	۸۵/۳ ± ۱/۶
L۱۱	۱۰	۲	۱۱۰/۴ ± ۱/۷	۶۵/۶ ± ۱/۰
L۱۲	۲۰	۶	۱۳۲/۸ ± ۲/۰	۸۵/۱ ± ۱/۳
L۱۳	۲۰	۶	۱۲۹/۱ ± ۲/۷	۸۴/۳ ± ۱/۵



شکل ۱. دیاگرام سطح پاسخ تاثیر فاکتورها بر اندازه وزیکول

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.4.1]
[DOI: 10.29252/iau.30.4.376]

توسعه مدل‌های آماری

تحلیل رگرسیون داده‌های اندازه وزیکول و بازده محصورسازی، توسط مدل درجه دوم صورت پذیرفت. آنالیز واریانس (ANOVA) بر روی هر یک از دو پاسخ انجام شد. ضریب تشخیص (R^2) برای هر دو مدل بیش از ۰/۹ محاسبه شد که بیانگر مطلوبیت برازش انجام شده و همچنین توانمندی مدل‌ها در پیش‌بینی بیش از ۹۰ ٪ تغییرات پاسخ‌ها است. مقدار F-value برای مدل‌های اندازه وزیکول و بازده محصورسازی به ترتیب برابر با ۲۶۰/۶۹ و ۵۶۳/۵۵ محاسبه شد که بیانگر معنی‌دار بودن مدل‌ها است. همچنین مقدار p-value در هر دو مدل کوچکتر از ۰/۰۰۰۱ بود که بر معنی‌دار بودن مدل‌ها دلالت دارد. در نهایت دیاگرام‌های سطح پاسخ برای اندازه وزیکول و بازده محصورسازی، مطابق با شکل‌های ۱ و ۲ ترسیم شد.

تاثیر فاکتورها بر اندازه وزیکول

شکل ۱ بیانگر تاثیر فاکتورهای مورد بررسی بر اندازه وزیکول است. با افزایش غلظت فسفولیپید در فرمولاسیون، رشد قابل توجهی در اندازه وزیکول رخ داده است. افزایش محتوای کلسترول در ابتدا تا حدی منجر به کاهش و سپس منجر به افزایش اندازه وزیکول‌ها شد.

تاثیر فاکتورها بر بازده محصورسازی

شکل ۲ تاثیر فاکتورهای مورد بررسی بر بازده محصورسازی را نشان می‌دهد. افزایش غلظت فسفولیپید و کلسترول در فرمولاسیون، منجر به افزایش بازده محصورسازی شد.

بهینه‌سازی اندازه وزیکول و بازده محصورسازی

بهینه‌سازی فرمولاسیون نانولیپوزوم حاوی آلپرازولام با دو هدف دستیابی به حداقل اندازه وزیکول و حداکثر بازده محصورسازی، توسط نرم‌افزار Design-Expert انجام شد. مطابق با خروجی نرم‌افزار، فرمولاسیون بهینه شامل ۱۰mg/mL فسفولیپید و ۱۰ ٪ محتوای کلسترول بود. اندازه وزیکول و بازده محصورسازی برای لیپوزوم‌های تهیه شده با این فرمولاسیون، به ترتیب برابر با ۱۱۵ nm و ۹۱ ٪ بود.

بررسی خصوصیات مورفولوژی نانولیپوزوم

طی مطالعه مورفولوژی فرمولاسیون بهینه توسط میکروسکوپ الکترونی عبوری، نانولیپوزوم‌های کروی شکل مشاهده شدند (شکل ۳). هیچ تفاوت مورفولوژی معنی‌داری بین نانولیپوزوم‌های بارگذاری شده با آلپرازولام دیده نشد. همچنین در هیچ یک از تصاویر میکروسکوپی، بلور آلپرازولام مشاهده نشد. وزیکول‌های تک‌لایه کوچک (SUVs) با اندازه ۵۰ تا ۱۰۰ نانومتر به وضوح در تصویر قابل مشاهده هستند.

مطالعه ویسکوزیته

ویسکوزیته ژل‌های ساخته شده، در جدول ۲ گزارش شده است. هر ۳ نمونه ژل، از ویسکوزیته مناسب برای این شکل دارویی برخوردارند.

مطالعه جذب پوستی *in vitro*

پروفایل نفوذ آلپرازولام از غشای شبیه‌ساز پوست برای هر ۳ نمونه ژل، بر پایه داده‌های آزمون مطابق با شکل ۴ ترسیم شده است. ضرایب همبستگی مدل‌های سینتیک مختلف برای نفوذ آلپرازولام از غشاء، مطابق با جدول ۳ محاسبه شد.

مطالعه پایداری ژل‌ها

مطابق با نتایج آزمون‌های ویسکوزیته، تعیین مقدار دارو و جذب پوستی *in vitro* طی مدت یک ماه و به صورت هفتگی روی نمونه‌های ژل انجام شد. هیچ تغییر معنی‌داری در خصوصیات ژل‌ها طی این مدت ایجاد نشد.

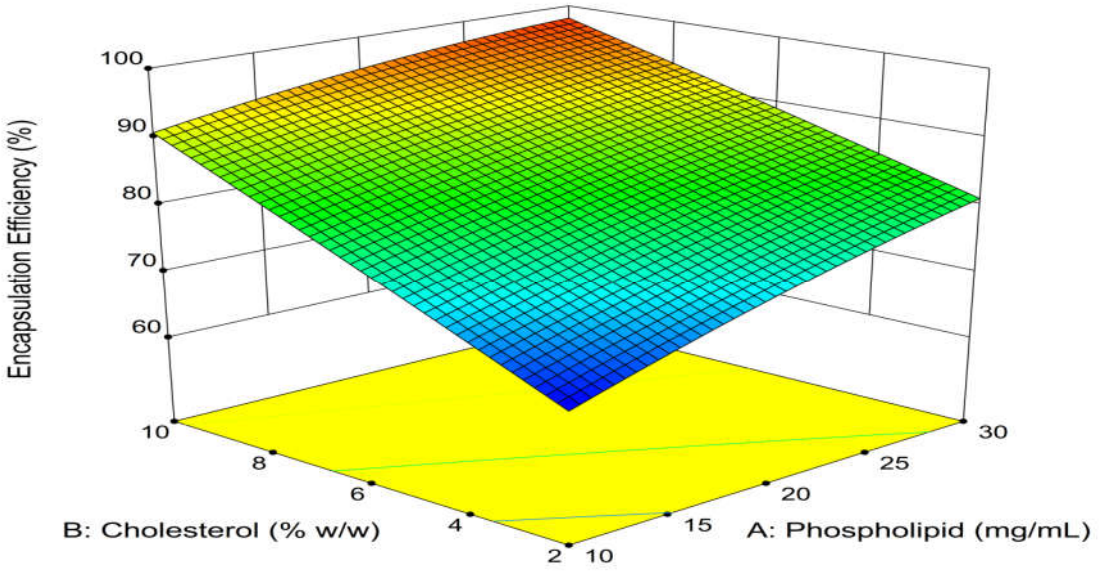
جدول ۲. ویسکوزیته ژل نانولیپوزومال آلپرازولام ۰/۵ mg/g

فرمولاسیون ژل	محتوای کربومر (w/w٪)	ویسکوزیته (mPa.s)
G۱	۰/۵	۳۴،۲۱۹
G۲	۱	۵۸،۷۲۴
G۳	۲	۸۲،۳۹۶

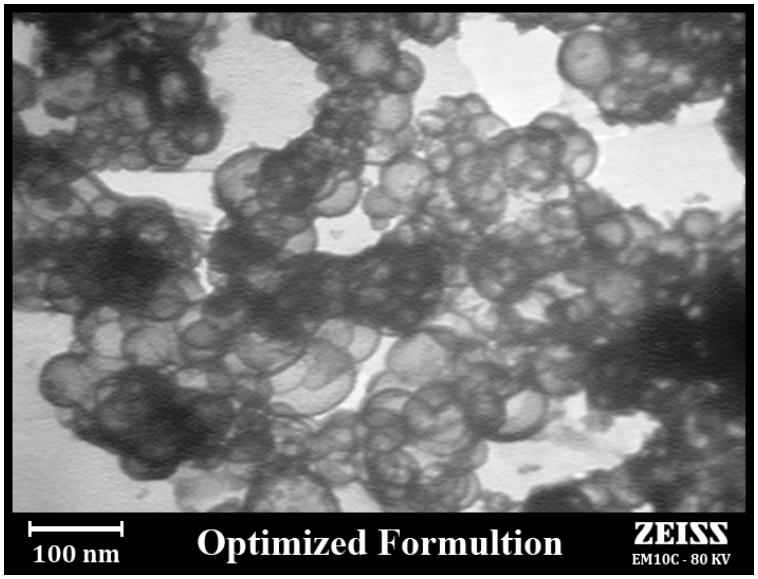
بحث

طی سال‌های اخیر تحقیقات متعددی جهت فرمولاسیون ترکیبات دارویی مختلف به شکل‌های تراپوستی (شامل ژل، پچ و اسپری) انجام شده است (۱۸). آلپرازولام رایج‌ترین بنزودیازپین برای درمان اختلال‌های هراسی است (۱۰). آلپرازولام به دلیل عبور اول کبدی زیاد، کاندید مناسبی برای فرمولاسیون به شکل تراپوستی است تا به واسطه اجتناب از عبور اول کبدی، فراهمی زیستی دارو افزایش یابد. طی تحقیقات قبلی آلپرازولام تراپوستی به شکل پچ، با استفاده از افزاینده‌های شیمیایی نفوذ ساخته شده است (۱۱، ۱۲). لیکن با توجه به سهولت مصرف ژل و پذیرش بهتر آن از سوی بیماران نسبت به پچ، این پژوهش با هدف ساخت ژل تراپوستی آلپرازولام برای نخستین بار به عنوان شکل جدیدی از این دارو، انجام شد. همچنین به منظور دستیابی به حداکثر سازگاری زیستی در فراورده نهایی، بر خلاف تحقیقات قبلی از

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.4.1]
[DOI: 10.29252/iau.30.4.376]



شکل ۲. دیاگرام سطح پاسخ تاثیر فاکتورها بر بازده محصورسازی



شکل ۳. تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) از فرمولاسیون بهینه نانولیپوزوم حاوی آلپرازولام

نانولیپوزوم‌ها به عنوان جایگزین افزاینده‌های شیمیایی نفوذ، برای ایجاد قابلیت نفوذ پوستی استفاده شد.

در مرحله ساخت نانولیپوزوم‌ها به روش تزریق حلال، آلپرازولام به عنوان یک داروی نامحلول در آب، هنگام شکل‌گیری وزیکول‌ها در میان دولایه‌های چربی قرار گرفت. تغییر فاز آبی به حالت کِدِر و شیری رنگ، هم‌زمان با شروع تزریق فاز آلی، نشان‌دهنده تشکیل وزیکول‌ها بود (۱۷).

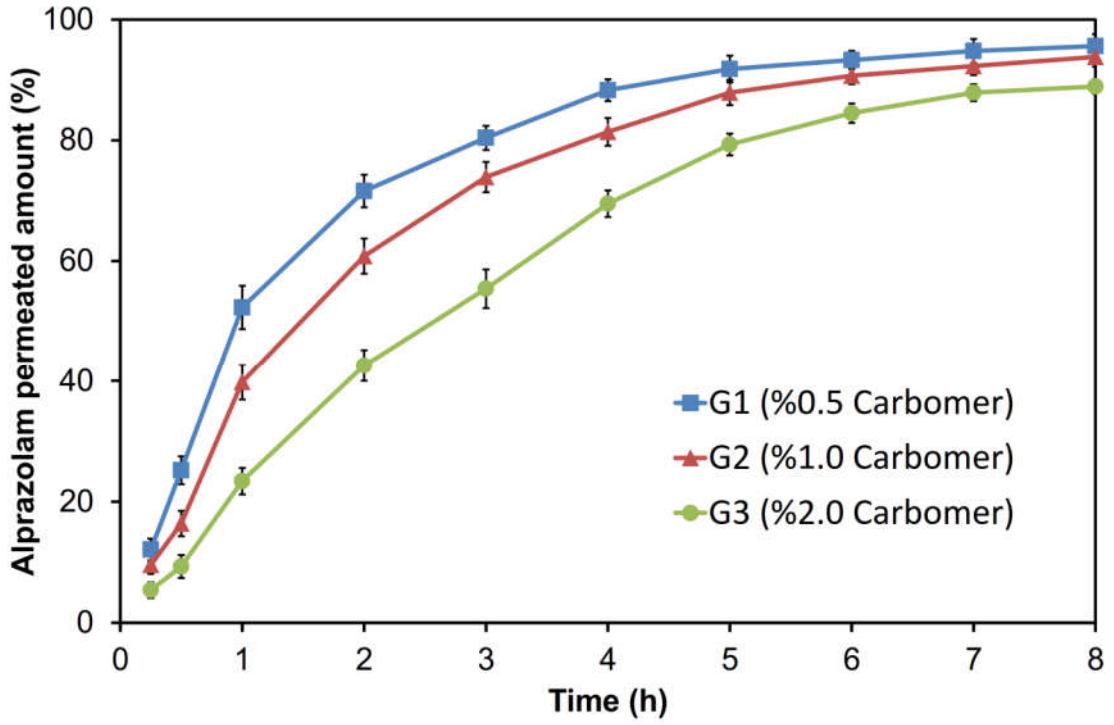
مطابق شکل ۱ با افزایش غلظت فسفولیپید در فرمولاسیون، اندازه وزیکول به شدت افزایش یافت. علت این امر، ضخیم شدن سطوح لیپیدی و همچنین افزایش وزیکول‌های تک‌لایه کوچک (Single Unilamellar vesicles: SUVs) به واسطه افزایش غلظت فسفولیپید بوده که در نهایت منجر به تشکیل لیپوزوم‌های بزرگ‌تر شده است (۱۹). افزایش محتوای کلسترول در ابتدا تا حدی منجر به کاهش اندازه وزیکول شده که ناشی از قرارگیری کلسترول در میان دولایه‌های چربی و متراکم شدن ساختار وزیکول است. لیکن افزایش بیشتر کلسترول، باعث تورم دولایه‌های چربی و در نتیجه بزرگ‌تر شدن اندازه وزیکول‌ها شده است (۲۰).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.4.1]
[DOI: 10.29252/iau.30.4.376]

جدول ۳. بررسی مدل‌های سینتیک مختلف برای نفوذ ژل نانولیپوزومال آلپرازولام ۰/۵ mg/g از غشای شبیه‌ساز پوست Strat-M™

نمونه ژل	محتوای کربومر (w/w %)	مدل درجه صفر		مدل درجه یک		مدل هیگوچی	
		K*	R^2	K*	R^2	K*	R^2
G۱	۰/۵	۹/۵۳۵۳	۰/۷۴۹۳	۰/۱۹۳۰	۰/۵۸۵۶	۳۵/۰۲۷۰	۰/۸۸۷۵
G۲	۱	۱۰/۴۴۵۰	۰/۸۲۱۸	۰/۲۳۴۹	۰/۶۵۰۳	۳۷/۶۴۵۰	۰/۹۳۷۰
G۳	۲	۱۱/۲۸۴۰	۰/۹۱۸۴	۰/۳۱۰۴	۰/۷۳۱۱	۳۹/۴۱۷۰	۰/۹۸۳۶

* K بیانگر شیب خط است. به استثنای مدل درجه اول که K برابر است با ۲/۳۰۳ × شیب خط



شکل ۴. پروفایل نفوذ ژل نانولیپوزومال آلپرازولام ۰/۵ mg/g از غشای شبیه ساز پوست Strat-M™. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار، نشان داده شده است (n=۳).

مطابق شکل ۲ با افزایش غلظت فسفولیپید در فرمولاسیون، بازده محصورسازی افزایش یافت. به طور کلی با افزایش مقدار فسفولیپید، تعداد و اندازه وزیکول‌ها در سوسپانسیون لیپوزومی افزایش یافته که در مجموع ظرفیت بیشتری را برای محصورسازی دارو فراهم ساخته و در نتیجه بازده محصورسازی بهبود یافته است (۱۳، ۱۹). با افزایش محتوای کلسترول نیز بازده محصورسازی به صورت معنی‌داری افزایش یافته که ناشی از حلالیت آلپرازولام در کلسترول و محصور شدن مقدار بیشتری از دارو در نانولیپوزوم‌ها، در حضور کلسترول است (۲۰).

با بهینه‌سازی مدل‌های آماری توسعه یافته برای اندازه وزیکول و بازده محصورسازی، فرمولاسیون بهینه شامل ۱۰ mg/mL فسفولیپید و ۱۰ ٪ محتوای کلسترول تعیین شد. مقادیر اندازه وزیکول و بازده محصورسازی برای لیپوزوم‌های تهیه شده با فرمولاسیون بهینه، به ترتیب برابر با ۱۱۵ nm و ۹۱ ٪ پیش‌بینی شد. مطابق نتایج بررسی مورفولوژی، فرمولاسیون بهینه منجر به ساخت نانولیپوزوم‌های کروی با ابعاد ۵۰ تا ۱۰۰ نانومتر شده است.

در ادامه، ژل آلپرازولام با استفاده از سوسپانسیون لیپوزومی و کربومر ساخته شد. مطابق جدول ۲ با افزایش غلظت کربومر در فرمولاسیون، ویسکوزیته ژل به شدت افزایش یافته است. علت این رفتار، افزایش تعداد زنجیرهای پلیمری و درگیری بیشتر بین آن‌ها در اثر افزایش مقدار کربومر بوده که در نهایت منجر به افزایش ویسکوزیته ژل شده است.

مطابق با جدول ۳، نفوذ آلپرازولام از غشاء شبیه‌ساز پوست در هر ۳ نمونه تابع مدل هیگوچی است. به واسطه بهره‌گیری از ساختار نانولیپوزوم با اندازه وزیکول و درصد محصورسازی مناسب در ساخت ژل‌ها، هر ۳ نمونه به سطح مطلوبی از نفوذ

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.4.1]
[DOI: 10.29252/iau.30.4.376]

پوستی دست یافته‌اند. به نحوی که بیش از ۹۰ ٪ آلپرازولام موجود در هر یک از نمونه‌ها، طی مدت آزمون از غشای شبیه‌ساز پوست عبور کرده است. از جانب دیگر نفوذ آلپرازولام از غشاء، به صورت پیوسته و کنترل شده صورت گرفته است. کنترل نفوذ دارو از غشاء، تحت تاثیر دو عامل محصورسازی آلپرازولام درون نانولیپوزوم‌ها (۲۱) و گیر افتادن ساختار نانولیپوزوم بین زنجیرهای پلیمری کربومر (۲۲)، حاصل شده است. چنان که با افزایش غلظت کربومر و به تبع آن درگیری بیشتر بین زنجیرهای پلیمری و ساختارهای نانولیپوزوم، سرعت نفوذ دارو از غشاء کاهش یافته است. بنابراین با کنترل ایجاد شده روی میزان نفوذ دارو از غشاء، امکان کاهش نوسانات غلظت دارو نیز فراهم شد.

عدم تغییر خصوصیات ژل‌ها (شامل ویسکوزیته، محتوای دارو و جذب پوستی) طی مدت یک ماهه نگهداری در شرایط تسریع شده، بیانگر پایداری مطلوب ژل‌های ساخته شده است.

در پایان می‌توان نتیجه گرفت که ژل‌های تهیه شده به واسطه محصورسازی آلپرازولام درون نانولیپوزوم، از قابلیت نفوذ پوستی مناسبی برخوردار هستند. چنانکه بیش از ۹۰ ٪ آلپرازولام موجود در ژل از غشاء شبیه‌ساز پوست، عبور کرده است. این در حالی است که تحقیقات قبلی در خصوص ساخت پچ تراپوستی آلپرازولام، به مقادیر کمتری از نفوذ دارو در حضور افزاینده‌های شیمیایی نفوذ، دست یافته‌اند (۱۱، ۱۲). بنابراین ژل تراپوستی آلپرازولام با موفقیت در این پژوهش فرموله شده است. هر سه نمونه ژل ساخته شده، از خواص فیزیکی-شیمیایی و پایداری مناسبی برخوردارند. فرمولاسیون ژل G۳ به دلیل درگیری بیشتر لیپوزوم‌ها درون زنجیرهای پلیمری کربومر، حداکثر کنترل روی سرعت نفوذ دارو از غشاء را فراهم نموده و نسبت به سایر نمونه‌ها، بیشترین انطباق را با مدل هیگوچی دارد.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل بخشی از نتایج رساله آقای سیدحسام الدین هاشمی برای دریافت درجه دکتری تخصصی در رشته مهندسی نساجی است. بدین وسیله نویسندگان مقاله از شرکت‌های داروسازی پارس دارو، سبحان و Lipoid GmbH آلمان برای اهدای مواد اولیه مورد نیاز، سپاس‌گزاری و تشکر می‌کنند.

REFERENCES

1. Kaur R, Ajitha M. Transdermal delivery of fluvastatin loaded nanoemulsion gel: Preparation, characterization and in vivo anti-osteoporosis activity. Eur J Pharm Sci 2019; 136:1-10.

2. Ahad A, Aqil M, Ali A. Investigation of antihypertensive activity of carbopol valsartan transdermal gel containing 1, 8-cineole. Int J Biol Macromol 2014; 64: 144-9.

3. Ita KB. Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery - Success and Challenges. Curr Drug Deliv 2015; 12: 645-51.

4. Chen Y, Quan P, Liu X, Wang M, Fang L. Novel chemical permeation enhancers for transdermal drug delivery. Asian J Pharm Sci 2014; 9: 51-64.

5. Londhe VY, Bhasin B. Transdermal lipid vesicular delivery of iloperidone: Formulation, in vitro and in vivo evaluation. Colloids Surf B Biointerfaces 2019; 183: 1-7.

6. Brown GG, Ostrowitzki S, Stein MB, von Kienlin M, Liu TT, Simmons A, et al. Temporal profile of brain response to alprazolam in patients with generalized anxiety disorder. Psychiatry Res 2015; 233: 394-401

7. Isbister GK, O'Regan L, Sibbritt D, Whyte IM. Alprazolam is relatively more toxic than other benzodiazepines in overdose. Br J Clin Pharmacol 2004; 58: 88-95.

8. Deacon RM, Nielsen S, Leung S, Rivas G, Cubitt T, Monds LA, et al. Alprazolam use and related harm among opioid substitution treatment clients - 12 months follow up after regulatory rescheduling. Int J Drug Policy 2016; 36: 104-11.

9. Chen TT, Ko CH, Chen ST, Yen CN, Su PW, Hwang TJ, et al. Severity of alprazolam dependence and associated features among long-term alprazolam users from psychiatric outpatient clinics in Taiwan. J Formos Med Assoc 2015; 114: 1097-104.

10. Jafariazar Z, Sadjady SK, Chamani N, Afshar M. Formulation and in vitro evaluation of orally disintegrating film of alprazolam. Med Sci J Islamic Azad Univ 2019; 29: 117-24. [In Persian]

11. Soler LI, Boix A, Lauroba J, Colom H, Domenech J. Transdermal delivery of alprazolam from a monolithic patch: formulation based on in vitro characterization. Drug Dev Ind Pharm 2012; 38: 1171-8.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.4.1]
[DOI: 10.29252/iau.30.4.376]

12. Maji P, Gandhi A, Jana S, Maji N. Preparation and characterization of maleic anhydride cross-linked chitosan-polyvinyl alcohol hydrogel matrix transdermal patch. J Pharma Sci Tech 2013; 2: 62-67.

13. Jaafar-Maalej C, Diab R, Andrieu V, Elaissari A, Fessi H. Ethanol injection method for hydrophilic and lipophilic drug-loaded liposome preparation. J Liposome Res 2010; 20: 228-43.

14. Ge Y, Ge M. Development of tea tree oil-loaded liposomal formulation using response surface methodology. J Liposome Res 2015; 25: 222-31.

15. Lopez-Pinto JM, González-Rodríguez ML, Rabasco AM. Effect of cholesterol and ethanol on dermal delivery from DPPC liposomes. Int J Pharm 2005; 298: 1-12.

16. Haq A, Goodyear B, Ameen D, Joshi V, Michniak-Kohn B. Strat-M® synthetic membrane: Permeability comparison to human cadaver skin. Int J Pharm 2018; 547: 432-7.

17. Lasic DD. The mechanism of vesicle formation. Biochem J 1988; 256: 1–11.

18. Shingade GM, Aamer Q, Sabale PM, Grampurohit ND, Gadhave MV, Jadhav SL, et al . Review on: Recent trend on transdermal drug delivery system. J Drug Deliv Ther 2012; 2: 66-75.

19. Sezer AD, Akbuğa J, Baş AL. In vitro evaluation of enrofloxacin-loaded MLV liposomes. Drug Deliv 2007; 14: 47-53.

20. Briuglia ML, Rotella C, McFarlane A, Lamprou DA. Influence of cholesterol on liposome stability and on in vitro drug release. Drug Deliv Transl Res 2015; 5: 231-42.

21. Sacha M, Faucon L, Hamon E, Ly I, Haltner-Ukomadu E. Ex vivo transdermal absorption of a liposome formulation of diclofenac. Biomed Pharmacother 2019; 111: 785-90.

22. Zhang Y, Ng W, Hu J, Mussa SS, Ge Y, Xu H. Formulation and in vitro stability evaluation of ethosomal carbomer hydrogel for transdermal vaccine delivery. Colloids Surf B Biointerfaces 2018; 163: 184-91.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.4.1]

[DOI: 10.29252/iau.30.4.376]