ORIGINAL ARTICLE

# *Evaluation of Calcipotriol Solid Lipid Nanoparticles in Male BALB/c Mice Psoriasis Model*

Mahsa Narenji[1],
Bahareh Lashtoo Aghaee[2],
Zahra Daneshfar[3],
Samaneh Farrokhfar[4],
Reza Enayatifard[5],
Masoumeh Bahri[6]

[1] Assistant Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran
[2] Assistant Professor, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran
[3] PhD in Reproductive Health, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran
[4] Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran
[5] Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[6] Pharmacy Student, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran

(Received May 6, 2023 ; Accepted October 7, 2023)

## *Abstract*

**Background and purpose:** Psoriasis is an autoimmune inflammatory disease with major skin involvement. Calcipotriol as a vitamin-D analogue is one of the common drugs for topical treatment of psoriasis. Local drug delivery, due to higher concentration of drug at the sites of inflammation, is more effective and causes fewer systemic side effects. Limited skin penetration and durability of common topical formulations reduce the efficacy of treatment. In this study, we aimed to investigate the effect of solid lipid nanoparticles loaded with calcipotriol on local drug delivery.

**Materials and methods:** In the present study, which is an interventional in vivo study, Solid Lipid Nanoparticle (SLN) was prepared by melting method and mixed with semi-solid base (cream). Then the effectiveness of the final formulation was investigated on the psoriasis model induced by imiquimod 5% in BALB/c mice. Three groups were included in this investigation: negative control (no treatment), positive control (conventional calcipotriol cream), and SLN (SLN cream with calcipotriol).

**Results:** The results of the present study showed that, the SLN cream significantly reduced inflammatory scores compared to the other two groups on day five ($P<0.0001$). In addition, drug loading into SLN significantly increased the rate of healing and reduced inflammation.

**Conclusion:** This study showed that calcipotriol loading with SLN can improve the quality and the rate of treatment of skin lesions caused by psoriasis.

***Keywords:*** psoriasis, solid lipid nanoparticles, skin absorption, calcipotriol, in vivo

**J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (226): 41-51 (Persian).**

**Corresponding Author: Samaneh Farrokhfar -** Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran. (E-mail: samanefarrokhfar@gmail.com)

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20 ]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره 226 آبان سال 1402 (51-41)

# اثر نانوذرات جامد لیپیدی کلسی پوتریول در مدل القایی پسوریازیس در موش BALB/c نر

مهسا نارنجی[1]
بهاره لشتوآقایی[2]
زهرا دانش فر[3]
سمانه فرخ فر[4]
رضا عنایتی فرد[5]
معصومه بحری[6]

## چکیده

**مقدمه:** پسوریازیس یک بیماری التهابی خود ایمن با درگیری بیش‌تر در پوست و مفاصل است که می‌تواند سبب آسیب‌های روحی و روانی و در نتیجه کاهش کیفیت زندگی بیماران شود. این بیماری به لحاظ پاتوژنز و اپیدمیولوژی وجوه مختلفی دارد. بهبود خواص درمانی داروهای رایج این بیماری می‌تواند به بهبود کیفیت زندگی بیماران کمک کند.

در طی سالیان اخیر نانوذرات برای بهبود داورسانی در بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های پوستی کاربرد دارند. کلسی پوتریول به‌عنوان یک آنالوگ ویتامین D یکی از داروهای رایج برای درمان موضعی پسوریازیس است.

**مواد و روش‌ها:** در مطالعه حاضر که یک مطالعه‌ی درون‌تنی مداخله‌ای است، نانوذرات جامد لیپیدی ((Solid Lipid Nanoparticles (SLN)) این دارو با اندازه ذره‌ای 241 نانومتر و پتانسیل زتای 5/11- میلی‌ولت ساخته و به روش incorporation وارد پایه نیمه جامد شد. اثر بخشی فرمولاسیون بر مدل پسوریازیس القا شده توسط کرم ایمی‌کیمود 5 درصد در موش BALB/c نر، در بین گروه کنترل منفی (بدون درمان)، گروه کنترل مثبت (کلسی پوتریول) و گروه SLN (کرم SLN با کلسی پوتریول) بررسی شد.

**یافته‌ها:** نتایج روند رهایش دارو از فرمولاسیون مورد استفاده نشان دهنده تبعیت از روند هیگوشی بود و در پایان 6 ساعت، 76درصد دارو از این نیمه‌جامد رها شد. نتایج تاثیر فرمولاسیون بر مدل پسوریازیس نشان داد که در روز پنجم گروه SLN در مقایسه با دو گروه دیگر کاهش امتیاز التهاب را به شکل معنی‌دار داشته است (P<0/0001)، اگرچه این تفاوت در روز دهم معنی‌دار نبود. هم‌چنین بارگیری دارو در SLN توانست سرعت بهبود و کاهش التهاب را به شکل معنی‌دار افزایش دهد.

**استنتاج:** نتایج این مطالعه نشان داد که الحاق کلسی پوتریول با SLN می‌تواند سبب بهبود کیفیت و سرعت درمان ضایعات پوستی ناشی از پسوریازیس شود.

**واژه های کلیدی:** پسوریازیس، نانوذرات جامد لیپیدی، جذب پوستی، کلسی پوتریول، درون‌تنی

## مقدمه

پسوریازیس یک بیماری پوستی التهابی مزمن و خود ایمن با استعداد ژنتیکی قوی است؛ که می‌تواند با آرتریت پسوریاتیک، بیماری التهابی روده، اختلالات روانی، بیماری قلبی عروقی و سندرم متابولیک نیز دربیماران همراه

**مولف مسئول: سمانه فرخ فر-** رامسر: پردیس خودگردان رامسر E-mail : samanefarrokhfar@gmail.com
1. استادیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، پردیس خودگردان رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران
2. استادیار، پردیس خودگردان رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران
3. دکتری تخصصی بهداشت باروری، پردیس خودگردان رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران
4. استادیار، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، پردیس خودگردان رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران
5. دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
6. دانشجوی دکتری حرفه‌ای داروسازی، پردیس خودگردان رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران
تاریخ دریافت : 1402/2/16 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1402/3/3 تاریخ تصویب : 1402/7/15



[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20 ]

شود(1). اما نوع مزمن پلاکی یا پسوریازیس ولگاریس با تظاهرات بالینی کلاسیک، پلاک‌های اریتماتوز و خارش دار با فلس‌های نقره‌ای رنگ شایع‌تر است که پلاک‌ها می‌توانند با هم ترکیب و نواحی وسیعی از پوست را بپوشانند(2). در شکل پوستی این بیماری فعل و انفعالات غیر طبیعی بین سلول‌های لنفوسیت T، سلول‌های ایمنی و سیتوکین‌های التهابی باعث ضخیم شدن اپیدرم پوست می‌شود(3). درمان موضعی پسوریازیس، به دلیل افزایش جایگیری دارو در محل عارضه و کاهش آن در جریان خون سیتمیک، باعث بهبود اثربخشی، کاهش عوارض و بهبود کیفیت زندگی این بیماران می‌شود(6،7). در این میان احتمال می‌رود کمبود ویتامین D با پسوریازیس مرتبط است، زیرا وجود آن در مقدار کافی به سرکوب تولید واسطه‌های سیتوکین قوی التهاب، یعنی IL-2 ، IL-6، و IFN-γ کمک می‌کند(4). ویتامین D باعث تحریک سلول‌های T سرکوب‌گر، مهار سمیت سلولی وممانعت از تکثیر سلولی در پسوریازیس می‌شود(5). کلسی‌پوتریول نوعی آنالوگ ویتامین D می‌باشد که سال‌هاست به شکل موضعی در درمان پسوریازیس استفاده می‌شود(8). هرچند محدودیت در نفوذپذیری داروها، احتباس بافتی ناکافی و ناپایداری شیمیایی و بیولوژیک دارو محدودکننده دارورسانی موضعی در بیماری‌های پوستی مانند پسوریازیس است(11-9). بنابراین برای بهبود انتقال و افزایش اثرگذاری داروها از حامل‌های دارویی استفاده می‌شود(10). متنوع بودن ترکیب حامل‌های دارویی و روش‌های مختلف تعامل آن‌ها با پوست در ماهیت ابرسازه‌های دارویی مانند شکل، اندازه، طراحی و نفوذ سطحی آن‌ها اثر می‌گذارد(10) و منجر به پیدایش کلاس‌های مختلف حامل‌هایی دارویی مانند لیپوزوم‌ها، ترانسفرزوم‌ها، میکروامولسیون و نانوامولسیون‌ها، نیوزوم‌ها، دندریمرها، اینوازوم‌ها، نانوذرات لیپیدی جامد (SLN) و نانوحامل‌های لیپید (NLCs) می‌شود(17-12). در کنار مزایای اشاره شده حامل‌ها دارای معایبی از جمله هزینه بالای مواد جانبی، نیاز به تخصص در تولید و ارزیابی حامل‌ها و پایداری آن‌ها می‌باشند(10). بنابراین انتخاب سیستم حامل نانوذره کارآمد و پایداری که تهیه و تولید آن آسان و ارزان قیمت باشد در انتخاب فرمولاسیون به جهت بهبود دارورسانی پوستی داروها بسیار مهم است(12،18). نانوذرات لیپیدی جامد (SLNs) گروهی از نانوذرات لیپیدی است که مزایای متعددی از جمله عدم ایجاد التهاب، ایجاد اثرات نرم‌کنندگی، تولید آسان و کم هزینه، پایداری حرارتی بیش‌تر، کمک به نفوذپذیری پوستی بهتر داروها، زیست سازگاری و زیست تخریب‌پذیری در دارورسانی موضعی دارند(18،19) و در بیماری‌های مختلف موضعی پوستی مانند درمان و ترمیم زخم، عفونت‌های پوستی، پسوریازیس و مصارف آرایشی- بهداشتی مورد استفاده بوده‌اند و مطالعاتی نیز به‌عنوان حامل در دارورسانی موضعی به پسوریازیس موفق عمل نموده‌اند(22-20).

یک مطالعه درماتوکینتیک درسال 2017 بر روی ژل کاربوپول حاوی SLN نشان داد که در شرایط Ex vivo، نفوذ دارویی مناسب‌تر و عمیق‌تر ژل فرمولاسیون لیپیدی در لایه‌های اپیدرمی در مقایسه با دارو به شکل آزاد رخ می‌دهد(23). نتایج بررسی Mahajan و همکاران بر روی مدل ایجادی پسوریازیس در موش سوری و موش صحرایی نشان داد که فرمول ژل مبتنی بر SLN یک ابزار موثر و ایمن در تجویز موضعی آسیب‌ترین بدون پتانسیل تحریک پوست و رسوب پوستی بالاتر و هم‌چنین جایگزینی برای درمان مسیر خوراکی آن است(24).

در مطالعه Rapalli و همکاران در 2021 نشان داده شد هیدروژل آپرمیلاست (API) با نانوحامل لیپید جامد موضعی (SLN) برای درمان پسوریازیس در مقایسه با آماده‌سازی معمولی، نفوذ بهتر، رسوب پوست و انتشار طولانی مدت را داشت(25). در مورد نانوفرمولاسیون کلسی پوتریول کارهای صورت گرفته بیش‌تر در همراهی با داروهای کورتیکواستروئیدی انجام شده است. در بررسی Kaur وهمکاران در2017 بر روی ژل نانوامولسیون کلوبیتازول پروپیونات (CP) و کلسی‌پوتریول (CT) برای



[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20 ]

درمـان موضـعی پسـوریازیس در موش‌هـای BALB/c پسوریاتیک ناشی از ایمی کیمود، فعالیت ضد پسـوریاتیک ژل نانوامولسـیون را در مقایسـه بـا داروهـای آزاد و یـا فرمول‌های موجود در بازار نشان دادند که نتـایج حاصـل نشان داد فرمول توسعه یافته بـا وجـود افـزایش نفـوذ بـه پوست، تحریک پوستی ناچیز را نشان داد(37).

در مطالعه Knudsen و همکـاران در 2012 اثـر تثبیـت لیپوزوم‌ها با لیپوپلیمرپلی (اتـیلن‌گلیکـول)- دی اسـتئاروئیل فسفو اتانول آمین(PEG-DSPE) بر خواص فیزیکوشیمیایی لیپوزوم‌ها و توانایی انتقال کلسی پوتریول غشایی بـه پوسـت مورد بررسی قرار گرفت و نشـان داده شـد ایـن ترکیـب باعـث افـزایش نفوذپـذیری دارو در لایـه‌هـای شـاخی پوست می‌شود که در این میان اندازه لیپوزوم عاملی مهم در نفوذ دارو بود(26). بررسی برون‌تن این مطالعه در رده سـلولی HaCaT نشـان داد کـه SLN هـا رشـد ناگهـانی کراتینوسیت‌ها را به تاخیر می‌اندازند، در حالی که مـدل دم موش درون تـن آن نشـان داد کـه ژل SLNs بـه‌طـور قابل توجهی ضخامت اپیدرم را کاهش می‌دهد و تعـداد ملانوسیت‌ها را در مقایسه بـا یـک پمـاد تجـاری بـه نـام Daivobet® افزایش می‌دهـد(27). بـه نظـر مـی‌رسـد بـا توجـه بـه اثـر قطعـی داروی کلسـی‌پوتریـول در درمـان پسـوریازیس پوسـتی و احتیـاط در اسـتفاده طـولانی از داروهای ضد التهـاب اسـتروئیدی لـزوم بهینـه‌سـازی در دارورسانی کلسی پوتریول قابل تامل می‌باشد که در این مطالعه به این مهم پرداخته شده است.

## مواد و روش ها

جهـت انجـام ایـن مطالعـه، پـودر کلسـی پوتریـول (Sigma, USA)، تـویین 80 (Merck, USA)، لسـیتین (Merck, USA)، اتـانول (Merck, USA)؛ در سـطح خلوص آزمایشگاهی پایه ی کلد کرم (سپیداژ، ایـران)؛ درسطح خلوص دارویی و کرم ایمی کیمود 5 درصد بـا نـام تجـاری Aldara® (Meda, Sweden) بـه‌صـورت تجاری تهیه شدند.

*تهیه فرمولاسیون کـرم حـاوی نـانوذرات جامدلیپیـدی و کرم معمولی کلسی پوتریول*

در ایـن مطالعـه نـانوذرات جامـد لیپیـدی و محلـول کلسی پوتریول به ترتیب برای ساخت کـرم حـاوی نـانو ذرات جامد لیپیدی و کرم معمولی کلسـی پوتریـول بـا پایـه کلد کرم(Cold Cream) با روش مخلوط سرد تهیه شدند، غلظت دارو در هر دو فرمولاسیون 0/4 درصد بوده است.

*ساخت کرم حاوی نانوذرات جامدلیپیـدی و کـرم معمـولی حاوی کلسی پوتریول*

در مطالعـــه حاضـــر کـــه یـــک مطالعـــه‌ی درون‌تنـی مداخلـه‌ای اسـت، پـس از اخـذ کـد اخـلاق IR .MAZUMS. RES.1397.3177 از دانشـگاه علـوم پزشکی مازندران، نانوذرات جامد لیپیدی به روش ذوب لیپید تهیه شدند. بدین منظور، ابتدا فاز لیپیدی متشکل از استئاریک اسید (ماتریکس لیپیدی جامد) و (امولسـیفایر داخلی) به کمک بن ماری در دمای (60 درجه سانتی‌گـراد) ذوب شدند. سـپس محلـول کلسـی پوتریـول بـا غلظـت 10 mg/ml در اتـانول 96 درصـد تهیـه شـد. در نهایـت ماتریکس لیپیدی و یک میلی‌لیتر از محلول کلسی‌پوتریـول در بن ماری با یکـدیگر مخلـوط شـدند. جهـت تشـکیل SLNها، سیستم فوق در دمای محـیط بـه صـورت قطـره قطره به 25 میلی لیتر محلـول آبـی تـویین 80 (4 درصـد وزنی/حجمی)، در حـین هـم زدن (Heidolph, Germany) با سرعت 2000 rpm اضافه شد. سـپس مرحلـه‌ی جامـد شدن نانوذرات با انتقال مخلوط کلوئیدی فوق بـه حمـام یخ (0 تا 4 درجه سانتی‌گراد) بـه مـدت 4 سـاعت انجـام شد. فرمولاسیون‌های نانوذرات جامـد لیپیـدی آزمایشـی در جدول شماره 1 ذکر شده است. کاهش اندازه ذره‌ای نانوذرات جامـد لیپیـدی بـا روش Probe Ultrasonication (Heilscher, Germany) انجـام شـد. در نهایـت توزیـع انـــدازه ذره‌ای SLN هـــا بـــا اســـتفاده از نانوزتاســـایزر (Malvern, UK) انجام شد. انتخاب فرمولاسیون منتخب براساس پتانسیل زتا، میانگین اندازه ذرات و توزیع اندازه

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20 ]

ذره‌ای SLNها انجام شد. پس اطمینان از وجود اندازه و بار ذره‌ای مناسب، سیستم کلوئیدی حاوی نانوذرات جامد لیپیدی کلسی پوتریول جهت انجام آزمایشات بعدی با روش مخلوط سرد به پایه Cold Cream منتقل شدند. کرم کلسی‌پوتریول معمولی به روش مخلوط سرد انجام شد. بدین منظور، 30 میلی‌گرم کلسی پوتریول در 7 میلی‌لیتر اتانول با استفاده از ورتکس حل شد و سپس محلول فوق با پایه Cold Cream در هاون مخلوط شدند. غلظت نهایی کلسی‌پوتریول در هر دو فرمولاسیون کرم معمولی و کرم حاوی نانوذرات جامد لیپیدی دارو، برابر با 0/4 درصد بوده است.

*بررسی روند رهایش دارو از فرمولاسیون کرم حاوی نانوذرات جامد لیپیدی و کرم معمولی کلسی پوتریول*

ارزیابی میزان رهایش دارو از کرم‌ها با روش Paddle over disk و دستگاه انحلال در دمای 35درجه سانتی‌گراد صورت گرفت. لوله‌های دستگاه به جهت شبیه‌سازی مایعات خارج سلولی با 900 میلی‌لیتر بافر فسفات سالین با pH برابر با 7 پرشدند (جدول شماره 1) پس ازایجاد دمای یکنواخت در تمامی لوله‌ها، نمونه‌های 5/20 گرم از کرم‌ها در ظروفی با سطح ثابت قرار گرفته و به لوله‌ها منتقل شدند. سپس هم زدن محیط رهایش با سرعت 20 rpm انجام شد و نمونه‌گیری‌ها در زمان‌های 0/5، 1، 2، 4 و 6 ساعت بعد از شروع آزمایش صورت پذیرفت. در نهایت جذب تمام نمونه‌ها توسط دستگاه UV اسپکتروفوتومتر(Spuv-16 BIO RAD ساخت کشور آمریکا) در طول موج 310 نانومتر اندازه‌گیری شد. برای جلوگیری از تداخل جذب ذرات و مولکول‌های دیگر محلول در محیط انحلال (اجزای تشکیل‌دهنده SLNها که به‌صورت آزاد در محیط هستند)، آزمون رهایش برای کرم حاوی SLN بدون دارو کاملاً مطابق با نمونه‌های حاوی دارو انجام شد و از نمونه‌های زمان‌های مختلف بدون دارو به عنوان بلانک برای صفر کردن دستگاه در هنگام اندازه‌گیری جذب UV نمونه‌های حاوی داروی همان زمان استفاده شد.

**جدول شماره 1:** ترکیب و اجزای فرمولاسیون‌های اولیه نانوذرات جامد لیپیدی

| کد | وزن اجزا در هر 25 ml SLN (mg) | | | | | | حجم اجزا در هر 25 ml SLN (ml) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | کلسی پوتریول | کلسترول | استاریک اسید | توین 80 | لسیتین | اتانول | استون | آب |
| F1 | 30 | - | 200 | 0/5 | 10 | - | 5 | 1 |
| F2 | 30 | - | 80 | 0/5 | 10 | - | 5 | 1 |
| F3 | 30 | 200 | - | 0/5 | 10 | 5 | 10 | 1 |
| F4 | 30 | 80 | - | 0/5 | 10 | 5 | 10 | 1 |
| F5 | 30 | 80 | 80 | 0/5 | 10 | 5 | 10 | 1 |

*بررسی اثربخشی درون تن کرم حاوی نانوذرات جامد لیپیدی و کرم معمولی کلسی پوتریول*

بررسی و مقایسه اثر درمانی فرمولاسیون‌ها، براساس وش Van der Fits همکاران درسال 2009 انجام شد(28). در این روش القای پسوریازیس با استفاده از تجویز موضعی کرم ایمی کیمود 5 درصد در سطح پوست (بدون مو) پشت و یا گوش موش BALB/c انجام می‌گیرد. در مطالعه حاضر تعداد 18 موش BALB/c نر با سن 8 تا 11 هفته در شرایط آرام و بدون سروصدا و دمای 25-23 درجه سانتی‌گراد جهت نگهداری به حیوان‌خانه منتقل شدند. حیوانات به میزان کافی به آب و غذا دسترسی داشتند و مراحل چرخه نوری روزانه در محیط آن‌ها رعایت شد.

برای القای پسوریازیس از کرم موضعی ایمی کیمود 5 درصد استفاده شد. بدین منظور کرم فوق به صورت روزانه یک بار و به مدت 5 روز در سطح گوش سمت چپ موش‌ها استفاده شد. طی این 5 روز پسوریازیس القا شد. سپس موش‌ها به صورت تصادفی به سه گروه (6 موش در هر گروه) به شرح زیر تقسیم شدند:

گروه اول: کنترل منفی (بدون درمان)

گروه دوم: کنترل مثبت (کرم معمولی کلسی‌پوتریول)

گروه سوم: گروه SLN (موش‌های درمان شده با کرم حاوی نانوذرات جامدی لیپیدی کلسی پوتریول)

مطالعه درون‌تن طبق رژیم درمانی مخصوص هر گروه، در مرحله‌ی درمانی به مدت 10 روز ادامه یافت. بدین صورت که گروه اول بدون هیچ مداخله‌ای باقی



[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20 ]

ماند؛ در حالی که گروه‌های دوم و سوم به ترتیب با کرم معمولی و کرم حاوی نانوذرات جامدلیپیدی کلسی پوتریول به صورت روزی یک بار درمان شدند. امتیازدهی میزان التهاب براساس شاخص امتیازدهی استاندارد بالینی شدت و محیط پسوریازیس پاسی (Psoriasis Area and Severity Index(PASI)) در روزهای صفر، پنجم و دهم مرحله‌ی درمان انجام شد(29). روش پاسی به شکل تجربی و با چشم توسط فرد با دانش مبتنی بر چهار شاخص: وسعت پلاک، قرمزی (اریتم) پلاک، ضخامت پلاک و میزان پوسته‌ریزی آن انجام می‌گیرد. بدین منظور ابتدا معیار تصویری شدت التهاب در هر امتیاز به امتیازدهندگان نمایش داده شد. سپس امتیازدهی به التهاب گوش موش‌ها بدون اطلاع امتیازدهندگان از گروهی که موش به آن تعلق داشت و توسط 3 نفر انجام شد. میانگین امتیازات سه نفر به عنوان امتیاز التهابی حیوان در آن روز خاص ثبت شد.

*آنالیز آماری*

تجزیه وتحلیل آماری در نرم‌افزار prism8 انجام شد. برای مقایسه درون‌گروهی از آزمون‌های one way Anova و Tukey استفاده شد. هم‌چنین برای مقایسه گروه‌ها با یکدیگر آزمون T-test اجرا شد.

## یافته‌ها

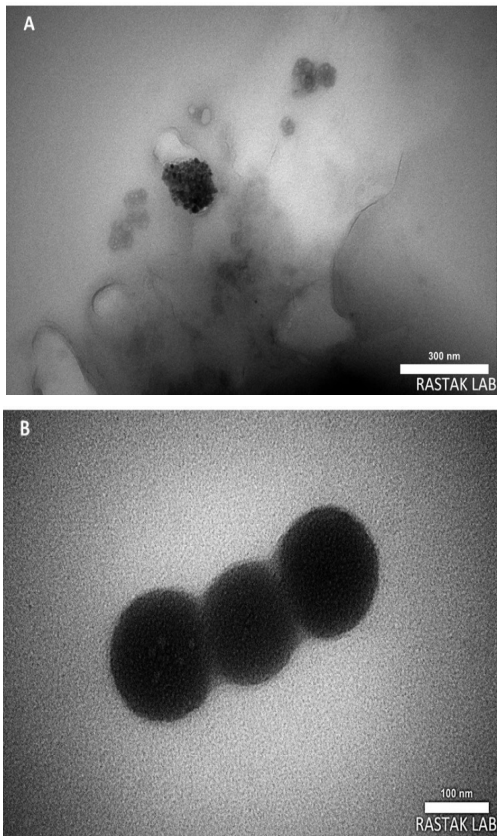
*بررسی توزیع اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتای نانوذرات جامد لیپیدی*

نتایج بررسی توزیع اندازه ذره‌ای نانوذرات جامد لیپیدی حاوی کلسی پوتریول در جدول شماره 2 نشان داده شده است.

براساس این نتایج فرمولاسیون F5 با میانگین اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتا به ترتیب 241 نانومتر و 5/11- میلی‌ولت، برای انجام مطالعات درون‌تن وارد پایه نیمه-جامد شد. وجود بار منفی ذرات هر چند ناچیز، به پایداری فیزیکی ذرات کمک می‌کند و کم بودن شدت این بار باعث می‌شود که احتمال ایجاد التهاب و حساسیت در پوست کاهش یابد. هم‌چنین اندازه ذره‌ای حدود 200 نانومتر باعث می‌شود که علاوه بر تسهیل نفوذ ذرات به اپیدرم و درم، از ورود ذرات به جریان خون جلوگیری شود(38) و به این واسطه غلظت دارو در محل ضایعات پسوریازیس مدت زمان بیش‌تری بالا خواهد ماند. تصویر شماره 1 نمای میکروسکوپ الکترونی را نشان می‌دهد.

**جدول شماره 2:** اطلاعات اندازه ذره‌ای و پتانسیل زتا نانوذرات جامد لیپیدی حاوی کلسی پوتریول

| شماره | کد فرمولاسیون | Zavg (nm) | pdi | پتانسیل زتا (mV) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $F_1$ | 1951/0 | 0/189 | -3/55 |
| 2 | $F_2$ | 2878/0 | 1/000 | -2/99 |
| 3 | $F_3$ | 1813/0 | 1/000 | -2/43 |
| 4 | $F_4$ | 5248/0 | 1/000 | -2/29 |
| 5 | $F_5$ | 241/0 | 0/538 | -5/11 |

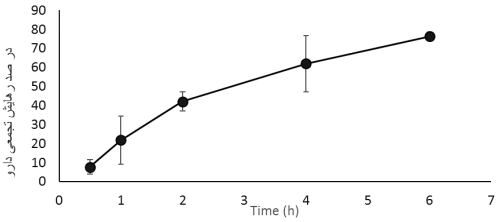



**تصویر شماره 1:** تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) نانوذرات جامد لیپیدی حاوی کلسیپوتریول فرمولاسیون F5 با قدرت تفکیک A:300nm و B:100nm را نشان می دهد

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20 ]

*روند رهایش دارو از کرم حاوی نانوذرات جامد لیپیدی کلسی پوتریول*

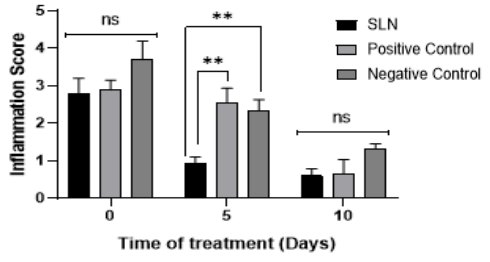
روند رهایش تجمعی دارو از کرم حاوی نانوذرات جامد لیپیدی کلسی پوتریول در نمودار شماره 1 نشان داده شده است. با توجه به این نتایج، فرمولاسیون نانوذره‌ای دارو فاقد اثر رهایش انفجاری بود و کم‌تر از10 درصد دارو در زمان 30 دقیقه اولیه آزاد شد. بیش‌ترین میزان تجمعی داروی رهایش شده در زمان 6 ساعت در نهایت حدود 76 درصد کل داروی بارگذاری شده در کرم بوده است. هم‌چنین بررسی رابطه میزان داروی آزادشده در برابر مجذور زمان نشان داد که رهایش دارو از این فرمولاسیون از روند هیگوشی تبعیت می‌کرده است ($r^2$: 0/9908) و هم‌چنین تا زمان 6 ساعت نزدیک به 80 درصد دارو از فرمولاسیون کرم حاوی SLNها آزاد شده است و بنابراین احتباس دارو در نانوذره، به لحاظ بازداری از رهایش، تاثیر منفی بر روند خروج دارو از پایه و فراهمی زیستی آن نداشته است.




**نمودار شماره 1:** روند رهایش تجمعی کلسی پوتریول از فرمولاسیون کرم حاوی نانوذرات جامد لیپیدی این دارو ($F_5$) در بازه‌ی زمانی 6 ساعت. بیش‌ترین میزان تجمعی داروی رهایش شده در زمان 6 ساعت و حدود 76 درصد کل داروی بارگذاری شده در کرم (بدون اثر رهایش انفجاری) بوده است. نتایج به‌صورت میانگین± انحراف‌معیار گزارش شده است (n=3).

*بررسی اثربخشی کرم نانوذرات جامد لیپیدی کلسی پوتریول*

بعد از انجام گروه‌بندی در زمان صفر (قبل از شروع درمان با کلسی‌پوتریول)، مقایسه آماری امتیاز التهابی بین سه گروه نشان‌دهنده‌ی وجود تفاوت معنی‌داری بین این سه گروه نبود (P>0/05) و بنابراین روند درمان برای گروه‌ها براساس تعریف هر گروه انجام شد. نتایج بررسی اثربخشی کرم حاوی نانوذرات جامد لیپیدی کلسی پوتریول نشان دهنده‌ی روند بهبود التهاب در هر سه گروه در پایان 10 روز بوده است (P>0/0001) که با توجه به ایجاد مصنوعی مدل پسوریازیس قابل پیش‌بینی می‌باشد. مقایسه‌ی سرعت روند بهبود بین گروه‌های کنترل مثبت و SLN نشان‌دهنده‌ی روند سریع‌تر کاهش امتیازات التهابی در گروه SLN بوده است (نمودار شماره 2). در گروه کنترل مثبت بین روزهای 0 و 5 روز به لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری از نظر کاهش امتیاز التهابی وجود نداشت(P> 0/05). اما در گروه‌کرم SLN التهاب در طی 5 روز به طرز معنی‌داری روند کاهنده را نشان داده است(P<0/001). مقایسه امتیازات التهابی گروه‌های SLN، کنترل مثبت و کنترل منفی نشان داد در روز پنجم به ترتیب 66 درصد، 11 درصد و 37 درصد کاهش امتیازات در این گروه‌ها مشاهده شده است؛ و میانگین امتیازات التهابی سه گروه در این روز به ترتیب برابر با 0/27±2/89، 0/38±2/56 و 0/37±0/67 بوده است. ادامه‌ی بررسی این روند در روز دهم، درصد کاهش امتیازات التهابی در این سه‌گروه به‌ترتیب 78 درصد(0/47±3/72)، 77 درصد (0/30±2/34) و 64 درصد (0/12±1/33) بوده است که معنی‌دار نبود (نمودار شماره 3).




**نمودار شماره 2:** مقایسه امتیاز التهابی براساس شاخص پاسی در مدل پسوریازیس القایی توسط کرم ایمی کیمود5 درصد در گوش چپ موش‌های BALB/c نر در روزهای صفر، پنجم و دهم درمان در گروه SLN (با کرم حاوی نانوذرات جامد لیپیدی کلسی پوتریول)، کنترل مثبت (کرم معمولی کلسی پوتریول) و گروه کنترل منفی (بدون درمان) (n=6). درصد کاهش امتیازات التهابی در این سه گروه در روز پنجم تفاوت معنی‌دار گروه SLN با سایرین را نشان می‌داد اما در انتهای روز دهم با وجود کمتر بودن امتیازات در گروه SLN این تفاوت با سایرین معنی‌دار نبود.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20 ]

## بحث

پسوریازیس بیماری مزمن و چند سیستمی التهابی با دخالت عوامل ژنتیکی است که با وجود تنوع علائم بالینی با عوارض پوستی بیش‌تر شناخته شده است که متاسفانه درگیری پوستی بار روانی فراوان نیز برای بیماران دارد(1،17-13). انتخاب درمان‌های موضعی با حذف عوارض درمان‌های سیستمیک یک رویکرد درمانی موثر و مناسب محسوب می‌شوند که در این مطالعه مورد توجه قرار گرفته است(30،7). از آن‌جاکه عواملی مانند نوع و قدرت ماده‌ی موثره و نوع حامل در اثربخشی درمان موضعی پسوریازیس تعیین‌کننده هستند(31) و نیز نظر به این‌که از معایب دارورسانی موضعی محدودیت نفوذپذیری و احتباس پوستی دارو و نیز عدم ایجاد اثر آهسته رهش است(32). در مطالعه حاضر جهت بهبود روند درمان موضعی از کلسی‌پوتریول به‌عنوان آنالوگ ویتامین D (8) به همراه حامل نانوذرات لیپیدی جامد (SLNs) استفاده شد.

نتایج این مطالعه نشان داد در روز پنجم بعد از شروع دوره درمانی، میانگین امتیاز التهابی موش‌های گروه SLN به‌طور معنی‌داری از گروه کنترل منفی و گروه کنترل مثبت کم‌تر بود (P<0/01). در روز دهم بعد از درمان اگرچه میانگین امتیاز گروه SLN کم‌تر از دو گروه دیگر بود اما این تفاوت بین سه گروه معنی‌دار نبود (P>0/05) که علت آن می‌تواند فاصله گرفتن از آخرین مواجهه پوستی با کرم ایمی کیمود 5 درصد (به عنوان عامل مدل ساز پسوریازیس) و در نتیجه شروع فرآیندهای خود ترمیمی بافتی و تکمیل روندهای ضد التهابی طبیعی در حیوانات مورد آزمایش باشد که در نتیجه یک بهبودی نسبی را به‌دنبال داشته است. نتایج حاصل از این مطالعه با نتایج سایر مطالعات صورت گرفته قابل مقایسه است. در مطالعه Pradhan و همکاران در 2021 اثربخشی درون‌تن ژل حامل‌های نانوساختاری لیپیدی بارگذاری شده با کلسی پوتریول با ژل معمولی دارو، در مدل دم حیوان مقایسه شد. نتایج این مطالعه نشان‌دهنده‌ی افزایش اثربخشی فرمولاسیون حاوی نانوذرات نسبت به فرمولاسیون معمولی، به دلیل احتباس بیش‌تر کلسی پوتریول بارگذاری شده در قسمت‌های زنده پوست در مقایسه با فرمولاسیون معمولی بود(33). در بررسی Alam و همکاران در 2023 اثربخشی درون‌تن ژل حاوی نانوذرات جامد لیپیدی بارگذاری شده با کلسی پوتریول در موش صحرایی نشان‌دهنده‌ی بهبود التهاب و تورم در مقایسه با پماد تجاری دارو بوده است(24).

Kaur و همکاران نیز در مطالعه‌ای فرمولاسیون ژل نانوامولسیونی پوستی برای دارورسانی هم زمان کلسی پوتریول و کلوبتازول پروپیونات را ارزیابی کرده و نتایج بررسی احتباس پوستی نشان داد که غلظت کلسی پوتریول و کلوبتازول پروپیونات در لایه شاخی و اپیدرم زنده نسبت به شکل آزاد دارو افزایش معنی‌داری داشته است. هم‌چنین نتایج این مطالعه نشان داد که به‌دلیل آهسته تر بودن رهایش داروها، نفوذپذیری داروها به پوست از فرمولاسیون نانوامولسیون بیش‌تر از نانوامولسیون مخلوط شده در پایه‌ی ژل بوده است(37). هم‌چنین بررسی اثربخشی درون‌تن نانوذرات جامد لیپیدی حاوی کلسی پوتریول و متوتروکسات در مطالعه‌ی دیگر نشان‌دهنده‌ی بهبود نفوذپذیری دارو به پوست و بهبود اثربخشی درون تن دارو نسبت به داروی آزاد، کاهش التهاب ناشی از داروی آزاد و بهبود نفوذپذیری پوستی داروها بوده است(34).

در مطالعه‌ای دیگر التهاب‌زایی و اثر درون‌تن نانوذرات جامد لیپیدی حاوی بتامتازون دی پروپیونات و کلسی‌پوتریول بررسی شد. نتایج نشان‌دهنده‌ی عدم ایجاد التهاب پوستی، تحمل بیش‌تر پوستی و بهبود اثربخشی درون از فرمولاسیون نانوذرات جامد لیپیدی نسبت به پماد تجاری موجود بود(27). مجموع این مطالعات نتایج مطالعه ی حاضر را تائید می‌کند. با توجه به نتایج حاصل از مطالعات مختلف و از آن‌جاکه نانوذرات جامد لیپیدی (SLN) به دلیل تنوع در مواد تشکیل دهنده، تجانس با ساختار پوست و عدم سمیت و ایجاد التهاب جزء

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20 ]

پرکاربردترین نانوذرات مورد استفاده جهت بهبود دارورسانی موضعی در پسوریازیس محسوب می‌شوند(23) و مشکلات فرمولاسیون‌های چرب مثل پماد از جهت احساس چربی و ایجاد لکه بر روی لباس‌ها که باعث کاهش تمایل و انگیزه‌ی بیماران در استفاده طولانی از فرمولاسیون می‌شوند را ندارند(21) به نظر می‌رسد در جهت بهینه‌سازی درمان موضعی این بیماری گامی موثر برداشته شده است؛ چرا که SLN ها با فرمولاسیون‌های ذره‌ای به‌عنوان مواد زیست سازگار و زیست تخریب‌پذیر وانند با تغییر خصوصیات فیزیکوشیمیایی مولکول دارو و از بین بردن محدودیت سدهای بیولوژیک، به هدایت دارو به سمت محل التهاب وبهبود خواص فارماکودینامیک دارو کمک کنند؛ و در وهله‌ی اول دارورسانی موضعی ایمن‌تر و موثرتری را به همراه افزایش پذیرش بیمار ایجاد نمایند(10). بهبود کارایی درمانی فرمولاسیون‌های حاوی کلسی پوتریول در دارورسانی موضعی پسوریازیس می‌تواند به دلایل مختلفی ایجاد شود. احتباس دارو در نانوذره علاوه بر ایجاد اثر آهسته رهش، می‌تواند منجر به افزایش احتباس دارو در لایه‌های مختلف پوست و ممانعت از ورود دارو به جریان خون سیستمیک و در نتیجه بالا بودن غلظت در دسترس دارو در پوست برای مدت طولانی‌تری شود. هم‌چنین ماهیت لیپیدی این نانوذرات مزیت عدم ایجاد التهاب و سمیت از فرمولاسیون نانوذره را دارا می‌باشد؛ که با وجود زیست تخریب‌پذیر بودن، کند بودن فرآیند تخریب نانوذره به کندتر بودن رهایش و طولانی شدن ماندگاری دارو در پوست می‌انجامد. هم‌چنین محافظت از دارو در برابر تخریب فیزیکی، شیمیایی و محافظت در برابر متابولیسم دارو در پوست از عوامل موثر دیگر برای بهبود دارورسانی پوستی داروها از جمله کلسی پوتریول هستند(29، 30).

بررسی اثربخشی فرمولاسیون کلسی پوتریول الحاقی با SLN طی 10 روز در مدل پسوریازیس موش BALB/c نر نشان داد که سرعت بهبود التهاب به شکل معنی‌دار افزایش یافته است اما کاهش میزان التهاب تنها در روز پنج معنی‌دار بود که عدم معنی‌داری در روز 10 می‌تواند مربوط به مدل ایجادی باشد. بنابراین می‌توان الحاق کلسی پوتریول با SLN را به‌عنوان درمانی موثرتر در ضایعات پوستی ناشی از پسوریازیس در نظر گرفت.

## References

1. Rendon A, Schäkel K.Psoriasis pathogenesis and treatment. Int J Mol Sci 2019 20(6): 1475.
2. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Mechanisms of Disease. Psoriasis. N Engl J Med 2009; 361(5): 496-509.
3. Mohd Nordin UU, Ahmad N, Salim N, Mohd Yusof NS. Lipid-based nanoparticles for psoriasis treatment: a review on conventional treatments, recent works, and future prospects. RSC Adv 2021; 11(46): 29080-29101.
4. Al-Dhubaibi MS. Association between Vitamin D deficiency and psoriasis: An exploratory study. Int J Health Sci (Qassim) 2018; 12(1): 33-39.
5. Filoni A, Vestita M, Congedo M, Giudice G, Tafuri S, Bonamonte D. Association between psoriasis and vitamin D: Duration of disease correlates with decreased vitamin D serum levels: An observational case-control study. Medicine 2018; 97(25): e11185.
6. Niţescu DA,Mușetescu A, Niţescu M, Costescu M, Coman OA. Experimental research in topical psoriasis therapy. (Review). Exp Ther Med 2021; 22(3): 971.
7. Laws PM, Young HS. Topical treatment of psoriasis. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2010; 11(12): 1999-2009.
8. Kragballe K. Calcipotriol: a new drug for topical psoriasis treatment. Pharmacol toxicol 1995; 77(4): 241-246.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20 ]

9. Xie J, Huang S, Huang H, Deng X, Yue P, Lin J, et al. Advances in the application of natural products and the novel drug delivery systems for psoriasis. Front Pharmacol 2021; 12: 644952.
10. Katare OP, Raza K, Singh B, Dogra S. Novel drug delivery systems in topical treatment of psoriasis: rigors and vigors. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2010; 76(6): 612-621.
11. Fouéré S, Adjadj L, Pawin H. How patients experience psoriasis: results from a European survey. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005; 19(Supp3): 2-6.
12. Pardeike J, Hommoss A, Müller RH .Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. Int J Pharm 2009; 366(1-2): 170-184.
13. Dragicevic-Curic N, Scheglmann D, Albrecht V, Fahr A. Temoporfin-loaded invasomes: development, characterization and in vitro skin penetration studies. J Control Release 2008; 127(1): 59-69.
14. Singh B, Kapil R, Bandyopadhyay SH, Prakash OM. Dendrimers as nanobiopolymers: Drug delivery applications. Pharma Buzz 2009; 4(9): 34-43.
15. Azmin MN, Florence AT, Handjani-Vila RM, Stuart JF, Vanlerberghe G, et al. The effect of non-ionic surfactant vesicle (niosome) entrapment on the absorption and distribution of methotrexate in mice .J Pharm Pharmacol 1985; 37(4): 237-242.
16. Bali V, Bhavna, Ali M, Baboota S, Ali J. Potential of microemulsions in drug delivery and therapeutics: a patent review. Recent Pat Drug Deliv Formul 2008; 2(2): 136-144.
17. de Leeuw J, de Vijlder HC, Bjerring P, Neumann HA. Liposomes in dermatology today. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23(5): 505-516.
18. Souto EB, Müller RH. Cosmetic features and applications of lipid nanoparticles (SLN®, NLC®). Int J Cosmet Sci 2008; 30(3): 157-165.
19. Müller RH, Mäder K, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery–a review of the state of the art. Eur J Pharm Biopharm 2000; 50(1): 161-177.
20. Arora R, Katiyar SS, Kushwah V, Jain S. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carrier-based nanotherapeutics for the treatment of psoriasis. Expert Opin Drug Deliv 2021; 18(12): 1857-1872.
21. Mohapatra SH, Ranjan SH, Dasgupta N, Mishra RK. Nanocarriers for Drug Delivery. Amesterdam: Elsevier; 2019,
22. García-Pinel B, Porras-Alcalá C, Ortega-Rodríguez A, Sarabia F, Prados J, Melguizo C, et al. Lipid-based nanoparticles: application and recent advances in cancer treatment. Nanomaterials, 2019; 9(4): 638.
23. Arora R, Katiyar SS, Kushwah V, Jain S. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carrier-based nanotherapeutics in treatment of psoriasis: a comparative study. Expert Opin Drug Deliv 2017; 14(2): 165-177.
24. Mahajan M, Kaur M, Thakur S.Solid Lipid Nanoparticles as Carrier to Increase Local Bioavailability of Acitretin After Topical Administration in Psoriasis Treatment. J Pharm Innov 2022; 18: 220-237.
25. Rapalli VK, Sharma S, Roy A, Alexander A, Singhvi G. Solid lipid nanocarriers embedded hydrogel for topical delivery of apremilast: In-vitro, ex-vivo, dermatopharmacokinetic and anti-psoriatic evaluation. J Drug Deliv Sci Technol 2021; 63: 102442.
26. Knudsen NØ, Rønholt S, Salte RD, Jorgensen L, Thormann T, Basse LH, et al. Calcipotriol delivery into the skin with

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20 ]

PEGylated liposomes. Eur J Pharm Biopharm 2012; 81(3): 532-539.

27. Sonawane R, Harde H, Katariya M, Agrawal S, Jain S. Solid lipid nanoparticles-loaded topical gel containing combination drugs: an approach to offset psoriasis. Expert Opin Drug Deliv 2014; 11(12): 1833-1847.
28. van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, Kant M, Boon L, Laman JD, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. J Immunol 2009; 182(9):5836-5845.
29. Naldi L. Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passé? facts and controversies. Clin Dermatol 2010; 28(1): 67-72.
30. Feldman SR, Horn EJ, Balkrishnan R, Basra MK, Finlay AY, McCoy D, et al. Psoriasis: Improving adherence to topical therapy. J Am Acad Dermatol 2008; 59(6): 1009-1016.
31. Armstrong AW, Read C. Read, Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. JAMA 2020; 323(19): 1945-1960.
32. Gowda BHJ, Ahmed MG, Hani U, Kesharwani P, Wahab S, Paul K. Microneedles as a momentous platform for psoriasis therapy and diagnosis: A state-of-the-art review. Int J Pharm 2023; 632: 122591.
33. Pradhan M Alexander A , Singh M, Singh D. Statistically optimized calcipotriol fused nanostructured lipid carriers for effectual topical treatment of psoriasis. J Drug Deliv Sci Technol 2021; 61: 102168.
34. Lin YK, Huang ZR, Zhuo RZ, Fang JY. Combination of calcipotriol and methotrexate in nanostructured lipid carriers for topical delivery. Int J Nanomedicine 2010; 5: 117-128.
35. Garcês A, Amaral MH, Sousa Lobo JM, Silva AC. Formulations based on solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for cutaneous use: A review. Eur J Pharm Sci 2018; 112: 159-167.
36. Sala M, Elaissari A, Fessi H. Elaissari, and H. Fessi, Advances in psoriasis physiopathology and treatments: Up to date of mechanistic insights and perspectives of novel therapies based on innovative skin drug delivery systems (ISDDS). J Control Release 2016; 239: 182-202.
37. Özcan A, Sahin D, Impellizzieri D, Nguyen TT, Hafner J, Yawalkar N, et al. Nanoparticle-coupled topical methotrexate can normalize immune responses and induce tissue remodeling in psoriasis. J Invest Dermatol 2020;140(5): 1003-1014. e8.
38. 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.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20 ]