



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

تهیه و ارزیابی خواص فیزیکوشیمیایی نیوزوم‌های حاوی نقاط کوانتومی
زیرکونیوم/تیوکسولون به منظور ارزیابی اثرات ضدلشمانیا ماژور

توسط:

پریسا فاتحی چنار

استادان راهنما:

دکتر عباس پرداختی

دکتر ایرج شریفی

دکتر مهدی رنجبر



**Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy**

Pharm. D. Thesis

Title:

**Preparation and evaluation of physicochemical properties of niosomes
containing nano- quantum dots zirconium /tioxolone against
*Leishmania major***

By:

Parisa Fatehi Chenar

Supervisors:

Dr. Abbas Pardakhty

Dr. Iraj Sharifi

Dr. Mahdi Ranjbar

Autumn 2021

Thesis NO: 1298



دانشگاه علوم پزشکی کرمان
دانشکده داروسازی

اظہار نامہ

ایجناب: **پہر بیبا فاضلی** چنانچہ با شماره دانشجویی: **۹۴۱۳۳۱۱۵۷** متعهد می‌شوم

مؤاخره مذکور در این پایان‌نامه تحت عنوان: **تجدید و ارزیابی اثرات فنی و بیولوژیکی (توزیر و ممانعت) دارو چ نقاط با فو کو انٹوجی (ریم و ندر) / (تول و سولون) بسنظور ارزیابی اثرات زیو لیمینا دارو**

به راهنمایی: سرکار خانم دکتر اجناب آقای دکتر **عباسی** (پدر داری) حاصل فعالیت‌های پژوهشی خود بوده و زیر نظر استادان (راهنما، همکار و مشاور) تهیه شده است و مسئولیت صحت داده‌ها و اطلاعات گزارش شده در این پایان‌نامه را به عهده می‌گیرم. کلیه مطالبی که از منابع دیگر در این پایان‌نامه مورد استفاده قرار گرفته، با ذکر مرجع مشخص شده است.

تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه (شامل فرمول‌ها، توابع کتابخانه‌ای، نرم‌افزارها، سخت‌افزارها و مواردی که قابلیت ثبت اختراع دارد) متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده و هرگونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. همچنین کلیه حقوق مربوط به چاپ، تکثیر، نسخه برداری، ترجمه، اقتباس و نظائر آن در محیط‌های مختلف اعم از الکترونیکی، مجازی یا فیزیکی برای دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان محفوظ می‌باشد. استناد به مطالب و نتایج این پایان‌نامه در صورتی که به نحو مناسبی ارجاع داده شود، بلامانع است.

بدینوسیله تایید می‌گردد که نظرات داوران در جلسه دفاع طبق صلاحدید استاد راهنمای اول در متن پایان‌نامه اعمال گردیده است.

نام دانشجو:

پہر بیبا فاضلی

تاریخ و امضاء:

۱۳۹۵ / ۸ / ۱۵

نام استاد راهنمای اول:

دکتر عباسی

تاریخ و امضاء:

۱۳۹۵ / ۸ / ۱۵

خلاصه

مقدمه: لیشمانیوز که در شمار بیماری‌های مشترک انسان و حیوان محسوب می‌شود، شامل مجموعه‌ای از بیماری‌هاست که توسط حداقل ۲۱ گونه از انگل‌های لیشمانیا ایجاد می‌گردد. لیشمانیوز جز یکی از مهم‌ترین بیماری‌های گرمسیری است که در انسان به شکل‌های جلدی، احشایی و جلدی-مخاطی ظاهر می‌شود. در روش‌های درمانی موجود، مشکلاتی مانند قیمت بالا، سمیت، طول درمان زیاد، تزریق دردناک، افزایش مقاومت دارویی، عوارض جانبی داروها، عود بیماری، ایجاد عفونت‌های ثانویه باکتریایی وجود دارد؛ لذا تحقیقات در مورد معرفی داروهای جدید اعم از داروهای شیمیایی، گیاهی و حتی نانوذرات در حال انجام است. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر غلظت‌های مختلف نیوزوم‌های حاوی نقاط کوانتومی زیرکونیوم/تیوکسولون در مقایسه با داروی انتخابی و معمول بیماری (آمفوتریسین ب) بر میزان زنده ماندن و فعالیت پروماستیگوت‌های لیشمانیا ماژور با استفاده از روش فلوسایتومتری بود.

روش‌ها: در این تحقیق نیوزوم‌های حاوی نقاط کوانتومی زیرکونیوم/تیوکسولون با روش هیدراتاسیون لایه نازک به همراه میکروویو ساخته شدند. پس از تعیین بهترین غلظت‌های مؤثر نانوذرات توسط روش فلوسایتومتری، مقادیر مختلف نانوذرات موردنظر به‌عنوان غلظت‌های مؤثر انتخاب گردید. سپس انگل‌های لیشمانیا ماژور به مدت ۷۲ ساعت با دارو انکوبه شده و میزان آپوپتوزیس توسط روش فلوسایتومتری مورد ارزیابی قرار گرفت و سپس غلظتی از دارو که از رشد ۵۰٪ انگل‌ها جلوگیری می‌کند محاسبه شد. همچنین به منظور بررسی سمیت در ماکروفازهای موشی، CC_{50} (Cytotoxicity concentration) غلظت‌های مختلف نانوذرات به روش فلوسایتومتری محاسبه شد.

نتایج: یافته‌ها نشان داد که نیوزوم‌های حاوی نقاط کوانتومی زیرکونیوم/تیوکسولون باعث کاهش میزان تکثیر پروماستیگوت‌ها می‌شود ($p < 0/0001$). تعداد پروماستیگوت‌ها در حضور غلظت‌های مختلف نانونقاط کاهش یافت. میانگین مقدار IC_{50} برای پروماستیگوت‌ها ۸۴/۱۹ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. میزان آپوتوز پروماستیگوت‌های لیشمانیا ماژور توسط نانونقاط کوانتومی در غلظت‌های ۵۰، ۲۵ و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به ترتیب برابر با ۴۷، ۳۱ و ۶۹ درصد محاسبه شد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که نیوزوم‌های حاوی نقاط کوانتومی زیرکونیوم/تیوکسولون مانع رشد پروماستیگوت‌ها شده و آپوتوز پروماستیگوت‌های لیشمانیا را افزایش می‌دهد.

کلمات کلیدی: نیوزوم، نقاط کوانتومی زیرکونیوم، تیوکسولون، اثرات ضدلیشمانیوز، نانوساختارها، لیشمانیا ماژور.

Abstract

Introduction: Leishmaniasis, which is one of the common diseases of humans and animals, includes a complex of diseases caused by at least 21 species of *Leishmania* parasites. Leishmaniasis is one of the most important tropical diseases that appears in humans in cutaneous, visceral and cutaneous-mucosal forms. The disease is endemic in 98 countries and threatens 350 million people worldwide. Both cutaneous and visceral types are common in Iran, but its cutaneous-mixed type has not been reported from Iran so far. There are some problems in current therapeutic methods such as high cost, toxicity, long duration of treatment, painful injections, drug resistance, side effects of drugs, recurrence of the disease, development of secondary bacterial infections and reporting of several epidemics of the disease, especially in immunocompromised individuals. Therefore, research is underway to introduce new drugs, including chemical, herbal and even nanoparticles. The aim of this study was to evaluate the effect of different concentrations of niosomes containing zirconium / thioxolone quantum dots (QDs) in comparison with drug of choice (amphotericin B) on the survival and activity of *Leishmania major* promastigotes using flow cytometry.

Methods: In this study, niosomes containing zirconium / thioxolone QDs were fabricated by thin-layer hydration plus microwave. After determining the best effective concentrations of nanoparticles by flow cytometry, different amounts of nanoparticles were selected as effective concentrations. *Leishmania major* parasites were then incubated with the drug for 72 hours and the rate of apoptosis was assessed by flow cytometry and then the concentration of the drug that inhibits the growth of 50% of the parasites was calculated. Also, in order to evaluate the toxicity in mouse macrophages, CC50 (Cytotoxicity concentration) of different concentrations of nanoparticles was calculated by flow cytometry.

Results: The results showed that niosomes containing zirconium / thioxolone QDs reduced the proliferation of promastigotes ($p < 0.0001$). The number of promastigotes decreased in the presence of different concentrations of nanoparticles. The mean IC50 for promastigotes was 84.19 $\mu\text{g/ml}$. The apoptotic rate of *Leishmania major* promastigotes by nanoparticles at concentrations of 25, 50 and 100 $\mu\text{g/ml}$ was calculated as 31, 47 and 69 percent, respectively.

Conclusion: This study showed that niosomes containing zirconium / thioxolone QDs inhibited the growth of promastigotes and increased apoptosis of *Leishmania* promastigotes.

Keywords: Niosomes, Zirconium, Thioxolone, Quantum Dots, Nanostructures, Anti-Leishmaniasis, *Leishmania major*.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
I.....	خلاصه
III.....	Abstract
V.....	فهرست مطالب
IX.....	فهرست جدول‌ها
X.....	فهرست شکل‌ها
XI.....	فهرست نمودارها

فصل اول: مقدمه

۲.....	۱-۱- پیشگفتار و هدف
۳.....	۲-۱- لیشمانیوزیس
۴.....	۳-۱- توزیع جغرافیایی
۴.....	۱-۳-۱- دنیای قدیم
۴.....	۲-۳-۱- دنیای جدید
۴.....	۴-۱- اپیدمیولوژی لیشمانیوزیس جلدی در جهان
۵.....	۵-۱- اپیدمیولوژی لیشمانیوزیس جلدی در ایران
۵.....	۶-۱- فرم‌های لیشمانیوز
۷.....	۷-۱- چرخه زندگی لیشمانیا
۸.....	۸-۱- درمان لیشمانیوزیس
۸.....	۱-۸-۱- درمان غیر دارویی

- ۸-۲-۸-۱- درمان دارویی ۸
- ۸-۲-۸-۱- پتتامیدین ۸
- ۸-۲-۲-۸-۱- ترکیبات آنتیموان پنج ظرفیتی ۸
- ۸-۲-۳-۸-۱- آمفوتریسین ب ۹
- ۸-۲-۴-۸-۱- میلترفوسین ۹
- ۸-۲-۵-۸-۱- آزولها ۹
- ۸-۲-۶-۸-۱- تیوکسولون ۱۰
- ۸-۲-۷-۸-۱- سایر داروها ۱۰
- ۸-۲-۹-۸-۱- معایب داروهای موجود ۱۰
- ۸-۲-۱۰-۸-۱- سیستم‌های دارورسانی نوین ۱۰
- ۸-۲-۱۱-۸-۱- نانوذرات با پایه فلزی ۱۲
- ۸-۲-۱۲-۸-۱- نیوزومها ۱۳
- ۸-۲-۱۳-۸-۱- روش‌های شناسایی نانوذرات ۱۴

فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

- ۲-۱- مواد مورد استفاده ۱۷
- ۲-۲- دستگاه‌های مورد استفاده ۱۷
- ۲-۳- روش فرمولاسیون نیوزوم‌های حاوی نقاط نانو کوانتومی زیرکونیوم/ تیوکسولون ۱۸
- ۲-۳-۱- ارزیابی نیوزوم‌های حاوی تیوکسولون ۱۹
- ۲-۳-۱-۱- توانایی تشکیل نیوزومها و بررسی خصوصیات ظاهری آنها ۱۹
- ۲-۳-۱-۲- بررسی توزیع اندازه ذره‌ای نیوزومها ۱۹

- ۲۰..... ۳-۱-۳-۲- محاسبه درصد محبوس سازی دارو
- ۲۰..... ۴-۲- آماده سازی مواد و محلول ها برای مطالعه سلولی
- ۲۰..... ۱-۴-۲- محیط کشت RPMI-۱۶۴۰ و DMEM
- ۲۱..... ۲-۴-۲- رنگ تریانبلو
- ۲۱..... ۳-۴-۲- رنگ گیمسا
- ۲۲..... ۵-۲- آماده سازی انگل و ماکروفاژ
- ۲۲..... ۱-۵-۲- تهیه و آماده سازی انگل لیشمانیا ماژور
- ۲۳..... ۶-۲- نحوه شمارش تک یاخته ها و یا سلول های ماکروفاژ با لام نئوبار
- ۲۳..... ۱-۶-۲- شمارش ماکروفاژها
- ۲۴..... ۲-۶-۲- شمارش انگل ها
- ۲۵..... ۳-۶-۲- نحوه محاسبه درصد زنده بودن انگل ها و سلول های ماکروفاژ
- ۲۵..... ۷-۲- طرز تهیه رقت های دارویی
- ۲۵..... ۱-۷-۲- تیوکسولون/ زیرکونیوم
- ۲۵..... ۸-۲- سنجش میزان سمیت دارو
- ۲۶..... ۹-۲- سنجش آپوپتوز
- ۲۷..... ۱۰-۲- سنجش میزان آنتی اکسیدانی داروها
- ۲۸..... ۱۱-۲- آنالیز داده ها

فصل سوم: نتایج

- ۱-۳- مشاهده نیوزوم های حاوی نانوقطرات کوانتومی زیرکونیوم/ تیوکسولون با میکروسکوپ
- ۳۰..... نوری

- ۳-۲- آنالیز اندازه‌ی ذره‌ای با دستگاه Malvern..... ۳۰
- ۳-۲-۱- تعیین درصد محبوس‌سازی با استفاده از اسپکتروفتومتری ۳۱
- ۳-۲-۱-۱- بررسی سمیت نیوزوم‌های حاوی نانونقاط کوانتومی زیرکونیوم/تیوکسولون در
قیاس با آمفوتریسین ب ۳۲
- ۳-۳- بررسی آپویتوزیس نیوزوم‌های حاوی نانونقاط کوانتومی زیرکونیوم/ تیوکسولون بر لیشمانیا
ماژور ۳۴
- ۳-۴- سنجش میزان آنتی‌اکسیدانی ۳۶
- ۳-۵- نتایج MTT ۳۷

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

- ۴-۱- بحث و نتیجه‌گیری ۳۹
- ۴-۲- پیشنهادات ۴۱

منابع

- منابع ۴۳

منابع

- [1] Moghaddamfar, M. Sharifpour, MA. Cutaneous *Leishmaniasis*, **J Paramed Sci Military Health** 2016; 11(2):61-67.
- [2] Kima P.E. *Leishmania* molecules that mediate intracellular pathogenesis. **Microb Infect** 2014; 16(9):721-726.
- [3] Torres-Guerrero, E. Quintanilla-Cedillo, MO. Ruiz-Esmenjaud, J. Arenasa, R. *Leishmaniasis: a review*, **F1000Res** 2017; 26(6):750.
- [4] Kassiri, H. Shemshad, K. Kassiri, A. Shojae, S. Sharifinia, N. Shemshad, M. Clinical laboratory and epidemiological research on cutaneous *Leishmaniasis* in the south west of Iran. **Arch Clin Infect Dis** 2012; 7(4):128-31.
- [5] Singh, S. New developments in diagnosis of *Leishmaniasis*. **Indi J Med Res** 2006, 123(3):311.
- [6] Postigo, J.R. *Leishmaniasis* in the world health organization eastern mediterranean region. **Int J Antimicrob Agents** 2010; 36:S62-S65.
۷. خوش‌زبان، ف. غفاری‌فر، ف. محمودزاده پورناکی، ع. غضنفری، ط. ناصری، م. خامسی‌پور، ع. و همکاران. مقایسه اثر درمانی عصاره آبی و فرآورده ۱۰R سیر در درمان زخم ناشی از لیشمانیا ماژور در مدل‌های موشی BALB/c و ۶/C57BL و سوری، **مجله علوم پزشکی مدرس: آسیب‌شناسی زیستی** ۱۳۹۰؛ ۱۴(۳):۲۵-۳۴.
- [8] Goulart, L.R., et al. Biomarkers for serum diagnosis of infectious diseases and their potential application in novel sensor platforms. **Crit Rev Immunol** 2010; 30(2):201-22.
- [9] Albakhit, S. Doudi, M. The evaluation of methanolic and aqueous extracts effect of *Zizyphus spina-Christi* against *Leishmania major* (MHOM/IR/75/ER) promastigotes using MTT assay. **Iran J Med Microbiol** 2016; 10(3):54-60.
- [10] Bates, P.A. Transmission of *Leishmania* metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. **Int J Parasitol** 2007; 37(10):1097-1106.
- [11] Passi, D. Sharma, S. Dutta, S. Gupta, C. Localised *Leishmaniasis* of oral mucosa: report of an unusual clinicopathological entity. **Case Rep Dent** 2014; 753149.
- [12] Kroidl, A., et al. Non-healing old world cutaneous *Leishmaniasis* caused by *L. infantum* in a patient from Spain. **BMC Infect Dis** 2014; 16(14):206.

[13] Ershadi, M.-R.Y., et al. Rodent control operations against zoonotic cutaneous *Leishmaniasis* in rural Iran. *Annals of Saudi medicine*, 2005 25(4): p. 309-312.

[14] Akilov, O.E., A. Khachemoune, and T. Hasan. Clinical manifestations and classification of Old World cutaneous *Leishmaniasis*. *International journal of dermatology*, 2007 46(2): p. 132-142.

[۱۵] احمدی، ن. غفارزاده، م. جلالی گلوسنگ، ا. غلامی پریزاد، ا. بررسی وضعیت اپیدمیولوژیکی

لیشمانیوز جلدی با تأکید بر روند میزان بروز آن در کاشان. *مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم*

پزشکی ایلام ۲۰۱۳؛ ۲۱(۲): ۹-۱.

[16] Al-Warid, HS. The distribution of cutaneous *Leishmaniasis* in Iraq: demographic and climate aspects. *Asian Biomed* 2017; 11(3): p. 255-260.

[17] Soto, J. Valda-Rodriquez, L. Toledo, J. Vera-Navarro, L. Luz, M. Monasterios-Torrico, M. Comparison of generic to branded pentavalent antimony for treatment of new world cutaneous *Leishmaniasis*. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71(5): 577-581.

[18] Organization, WH. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of *Leishmaniases*, Geneva, Switzerland, 22-26 March 2010. Tech Rep Ser WHO Techn Rep 2010; 949:1-186.

[۱۹] محمدی ازنی، ص. راثی، ی. عشاقی، م. یعقوبی ارشادی، م. محبعلی، م. عبای، م. و همکاران.

تعیین گونه انگل عامل بیماری لیشمانیوز جلدی به روش Nested PCR در شهرستان دامغان (سال

۱۳۸۷). *مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان* ۱۳۹۰؛ ۱۳(۱): ۶۵-۵۹.

[۲۰] طالاری، ص. وکیلی، ز. مشتاقی، س. بررسی شیوع لیشمانیوز جلدی در شهرستان کاشان،

سالهای ۷۹-۱۳۷۳. *ماهنامه علمی پژوهشی فیض* ۲۰۰۳؛ ۷(۲): ۷۶-۷۱.

[۲۱] مقصود، ا. پورمحمدی، ع. حسینی ذیجود، م. توکلی، غ. کولیوند، م. بررسی شیوع لیشمانیوز

جلدی در شهرستان پاکدشت در سال ۱۳۹۱. *مجله علمی پژوهان* ۲۰۱۴؛ ۱۲(۲): ۴۶-۳۷.

[22] Edrisian, GH. Malaria in Iran: Past and present situation. *Iranian J Parasitol* 2006; 1(1):1-14.

[23] Fazaeli, A. Fuladi, B. Hashemi-shahri, SM. Sharifi, I. Clinical features of cutaneous *Leishmaniasis* and direct pcrbased identification of parasite species in a new focus in Southeast of Iran. **Iran J Public Health** 2008; 37(3):1-10.

۲۴. یخچالی، م. رنجبری کی جندابه، م. اثر گیاه خرزهره، دانه فلفل، پودر بادام و روغن کرچک بر روی گونه‌های انگل جلدی لیشمانیا در شرایط آزمایشگاهی و تأثیر آن بر روند ایجاد ضایعه در موش سوری. **مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان** ۲۰۱۳؛ ۱۸(۳):۱۳-۱۹.

[25] Sharafi, M. Pezeshki, B. Reisi, A. Kalantari, M. Naghizadeh, M. Dast Manesh, S. Detection of cutaneous *Leishmaniasis* by PCR in Fasa district in 2012, **J Fasa Univ Med Sci** 2013, 3(3):266-270.

[26] Barakat, RM. Epidemiology of schistosomiasis in Egypt: travel through time. **J Adv Res** 2013; 4(5): 425-432.

[27] Bhattarai, NR. Auwera, GR. Rijal, S. Picado, A. Speybroeck, N. Khanal, B. *et al.* Domestic animals and epidemiology of visceral *Leishmaniasis*, Nepal. **Emerg Infect Dis** 2010; 16(2):231-7.

[28] Ghorbani, M. Farhoudi, R. *Leishmaniasis* in humans: drug or vaccine therapy? **Drug Des Devel Ther** 2018; 12:25.

[29] Sadeq, M. Spatial patterns and secular trends in human *Leishmaniasis* incidence in Morocco between 2003 and 2013. **Infect Dis Poverty** 2016; 5(1):1-13.

[30] Edrissian, GH. Darabian, P. A comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and indirect fluorescent antibody test in the sero-diagnosis of cutaneous and visceral *Leishmaniasis* in Iran. **Trans R Soc Trop Med Hyg** 1979; 73(3):289-292.

[31] Savoia, D. Recent updates and perspectives on *Leishmaniasis*. **J Infect Dev Ctries** 2015; 9(06):588-596.

[32] Sundar, S. More, D. Singh, M. Singh, V. Sharma, S. Makharia, A. *et al.* Failure of pentavalent antimony in visceral *Leishmaniasis* in India: report from the center of the Indian epidemic. **Arch Clin Infect Dis** 2000 31(4):1104-1107.

[33] Handman, E. Mitchell, G. Immunization with *Leishmania* receptor for macrophages protects mice against cutaneous *Leishmaniasis*. **Proc Natl Acad Sci USA** 1985; 82(17):5910-5914.

[۳۴] محامی اسکوئی، م. مجبعلی، م. اسپوتین، ع. علیزاده، ز. مروری بر عوامل مؤثر در بیماری زایی انگل‌های لیشمانیا. *مجله دانشگاه علوم پزشکی اردبیل* ۲۰۱۸؛ ۱۸(۳):۲۹۷-۲۷۹.

[35] Steverding, D. The history of *Leishmaniasis*. **Parasites Vectors** 2017; 10(1):1-10.

[36] El-On, J., et al. Development of topical treatment for cutaneous *Leishmaniasis* caused by *Leishmania major* in experimental animals. **Antimicrob Agents Chemother**, 1984; 26(5):745-751.

[۳۷] کاظمی، ا. طالاری، ص. هوشیار، ح. تأثیر عصاره الکلی زرشک بر زخم ناشی از لیشمانیا ماژور در موش BALB/c، فصلنامه دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی ۱۳۸۶؛ ۵(۳):۴۲-۳۵.

[38] Gonzalez, U., et al. Interventions for Old World cutaneous *Leishmaniasis*. **Cochrane Database Syst Rev** 2008; 8(4):CD005067.

[39] de Vries, HJ., Reedijk, SH. Schallig, HD. Cutaneous *Leishmaniasis*: recent developments in diagnosis and management. **Am J Clin Dermatol** 2015; 16(2):99-109.

[40] Basselin, M. Denise, H. Coombs, G. Michael P. Barrett Resistance to pentamidine in *Leishmania mexicana* involves exclusion of the drug from the mitochondrion. **Antimicrob Agents Chemother** 2002; 46(12):3731-3738.

[41] Sundar, S. Drug resistance in Indian visceral *Leishmaniasis*. **Trop Med Int Health** 2001; 6(11):849-854.

[42] Aït-Oudhia, K. *Leishmania* antimony resistance: what we know what we can learn from the field. **Parasitol Res** 2011; 109(5):1225-1232.

[43] Brajtburg, J. Powderly, W, Kobayashi, G, Medoff, G. Amphotericin B: current understanding of mechanisms of action. **Antimicrob Agents Chemother** 1990; 34(2):183-8.

[44] Wortmann, G. Zapor, M. Ressler, R. Fraser, S. Hartzell, J. Pierson, J. et al. Liposomal amphotericin B for treatment of cutaneous *Leishmaniasis*. **Am J Trop Med Hyg** 2010; 83(5):1028-1033.

[45] Soto, J. Toledo, J. Gutierrez, P. Nicholls, R. Padilla, J. Engel, C. et al. Treatment of American cutaneous *Leishmaniasis* with miltefosine, an oral agent. **Clin Infect Dis** 2001; 33(7):e57-e61.

- [46] Espada, CR. Investigation of the pathways related to intrinsic miltefosine tolerance in *Leishmania* (Viannia) braziliensis clinical isolates reveals differences in drug uptake. **Int J Parasitology** 2019; 11:139-147.
- [47] Emami, S. Tavangar, P. Keighobadi, M. An overview of azoles targeting sterol 14 α -demethylase for antileishmanial therapy. **Europ J Med Chem** 2017; 135:241-259.
- [48] Tao, Y. Li, L. Han. *Spectroscopy* (FT-IR, FT-Raman), hydrogen bonding, electrostatic potential and HOMO-LUMO analysis of thioxolone based on DFT calculations, **J Mol Struct** 2016; 1121:188–195.
- [49] Vellasco, WT. Gomes, C. Vasconcelos, T. Chemistry and biological activities of 1,3-benzoxathiol –2-ones, **Mini Rev Org Chem** 2011; 8(1):103–109.
- [50] Daie Parizi MH, Karvar M, Sharifi I, Bahrapour A, Heshmat Khah A, Rahnama Z, *et al.* The topical treatment of anthroponotic cutaneous leishmaniasis with the tincture of thioxolone plus benzoxonium chloride (Thio-Ben) along with cryotherapy: A single-blind randomized clinical trial. **Dermatol Ther** 2015; 28(3):140-146.
- [51] Akbari V, Abedi D, Pardakhty A, Sadeghi-Aliabadi H. Release studies on ciprofloxacin loaded non-ionic surfactant vesicles. **Avicenna J Med Biotechnol** 2015; 7(2):69.
- [52] Juneja R, Roy I. Iron oxide-doped niosomes as drug carriers for magnetically targeted drug delivery. **Int J Nanomed** 2018; 13:7.
- [53] Kundu R, Biswas A. Synthesis of gold nanoparticles in niosomes. **J Colloid Interface Sci** 2012; 386(1):9-15.
- [54] Kansara K, Patel P, Shukla RK, Pandya A, Shanker R, Kumar A. Synthesis of biocompatible iron oxide nanoparticles as a drug delivery vehicle. **Int J Nanomed** 2018; 13:79.
- [55] Malik T, Chauhan G, Rath G, Kesarkar RN, Chowdhary AS, Goyal AK. Efaverinz and nano-gold-loaded mannosylated niosomes: a host cell-targeted topical HIV-1 prophylaxis via thermogel system. **Artif Cells Nanomed Biotechnol.** 2018; 46(1):79-90.
- [56] Bahraminegad, S. Pardakhty, A. Sharifi, I. Ranjbarb, M. The assessment of apoptosis, toxicity effects and anti-*Leishmanial* study of Chitosan/CdO core-shell nanoparticles, eco-friendly synthesis and evaluation. **Arab J Chem** 2021; 14(4):103085.

- [57] Albalawi, AE. therapeutic potential of green synthesized copper nanoparticles alone or combined with meglumine antimoniate (Glucantime®) in cutaneous *Leishmaniasis*. **Nanomaterials** 2021; 11(4):891.
- [58] Soflaei, S. Dalimi, A. Abdoli, A. Kamali, M. Nasiri, V. Shakibaie, M. Anti-*Leishmanial* activities of selenium nanoparticles and selenium dioxide on *Leishmania infantum*. **Comp Clin Path** 2014; 23(1):15-20.
- [59] Madan, J. Khude, P. Dua, K. Development and evaluation of solid lipid nanoparticles of mometasone furoate for topical delivery. **Int J Pharm Investig** 2014 4(2):60.
- [60] Patidar, A. Sing Hthakur, D. Kumar, P. Verma, J. A review on novel lipid based nanocarriers. **Int J Pharm Pharm Sci** 2010; 2(4):30-35.
- [61] Elnaggar, YS. El-Massik, MA. Abdallah, OY. Fabrication, appraisal, and transdermal permeation of sildenafil citrate-loaded nanostructured lipid carriers versus solid lipid nanoparticles. **Int J nanomedicine** 2011; 6:3195.
- [62] Kaur, J. Innovative growth in developing new methods for formulating solid lipid nanoparticles and microparticles. **J Drug Deliv Ther** 2012; 2(5):295
- [63] Guterres, SS. Alves, MP. Pohlmann, AR. Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications. **Drug Target Insights** 2007; 2:117739280700200002.
- [64] Handjani-Vila, R. Dispersions of lamellar phases of non-ionic lipids in cosmetic products. **Int J Cosmet Sci** 1979; 1(5):303-314.
- [65] Kaur, P. Garg, A. Singla, K. Aggarwal, D. Vesicular systems in ocular drug delivery: an overview. **Int J Pharm** 2004; 269(1):1-14.
- [66] Vays, S. Khar, R. **Targeted & controlled drug delivery**. Delhi: CBS Publishers & Distributors, 2004:594.
- [67] Schreier, H. Bouwstra, J. Liposomes and niosomes as topical drug carriers: dermal and transdermal drug delivery. **J Control Release** 1994; 30(1):1-15.
- [68] Marianecchi, C. Marzio, L. Rinaldi, F. Celia, C. Paolino, D. Niosomes from 80s to present: the state of the art. **Adv Colloid Interface Sci** 2014; 205:187-206.
- [69] Mostafavi, M. Khazaeli, P. Sharifi, I. Farajzadeh, S. Sharifi, H. Keyhani, A. *et al.* A novel niosomal combination of selenium coupled with glucantime against *Leishmania tropica*. **Korean J Parasitol** 2019; 57(1):1.
- [70] Goodhew, P.J. Humphreys, J. **Electron microscopy and analysis**. USA: CRC Press, 2003:541.

- [71] Zhou, W. Wang, Z. **Scanning microscopy for nanotechnology: techniques and applications**. New York: Springer science & business media, 2007:54-65.
- [72] Neira, LF. Mantilla, JC. Escobar, P. Anti-leishmanial activity of a topical miltefosine gel in experimental models of New World cutaneous leishmaniasis. **J Antimicrob** 2019; 74:1634-41.
- [73] Torres-Guerrero, E. Quintanilla-Cedillo, M. Ruiz-Esmenjaud, J. Arenasa, R. Leishmaniasis: a review, **F1000Res** 2017; 26(6):750.
- [74] Fazaelia, A. Fouladic, B. Emergence of cutaneous *Leishmaniasis* in a border area at south-east of Iran: an epidemiological survey, **J Vector Borne Dis** 2009; 46(1):36-42.
- [75] Schuster, FL. Sullivan, JJ. Cultivation of clinically significant hemoflagellates. **Clin Microbiol Rev** 2002; 15(3):374-89.
- [76] Momeni, AZ. Aminjavaheri, M. Clinical picture of cutaneous *Leishmaniasis* in Isfahan, **Int J Dermatol** 1994; 33(4):260-5.
- [77] Salimi, M. A clinical and epidemiological comparison on the cutaneous *Leishmaniasis* in the city and villages of Isfahan. **Iran J Public Health**, 6 (4):693-697.
- [78] Razmjou, S. Hejazy, H. Motazedian, M. Baghaei, M. Emamy, M. Kalantary, M. A New focus of zoonotic cutaneous leishmaniasis in Shiraz, Iran. **Trans R Soc Trop Med Hyg** 2009; 103(7):727-30.
- [79] Yaghoobi-Ershadi, MR. Akhavan, AA. Zahraei-Ramazani, AV. Abai, AM. Ebrahimi, B. Vafaei-Nezhad, R. *et al.* Epidemiological study in a new focus of cutaneous *Leishmaniasis* in the Islamic Republic of Iran. **East Mediterr Health J** 2003; 9(4):816-26.
- [80] Nadim, A. Seyedi-rashti, MA. A brief review of the epidemiology of various types of *Leishmaniasis* in Iran. **Acta Medica Iranica** 1971; 4(8):99-106.
- [81] Sharifi, I. Fekri, AR. Aflatonian, MR. Nadim, A. Nikian, Y. Kamesipour, A. Cutaneous *Leishmaniasis* in primary school children in the south-eastern Iranian city of Bam 1994-95, **Bull World Health Organ**, 1998; 76(3):289-293.
- [82] Abdollahi, B. Mesgari Abbasi, M. Zakeri Milani, P. Sadat Nourdadgar, A. Banan Khojasteh, M. Nejati, V. Hydro-methanolic extract of *Cornus mas* L. and blood glucose, lipid profile and hematological parameters of male rats. **Iran Red Crescent Med J** 2014; 16(5):e17784.
- [83] Fournet, A. Barrios, A. Munoz, V. Hocquemiller, R. 2-substituted quinoline alkaloids as potential antileishmanial drugs, **Antimicrob Agents Chemother** 1993; 37(4): 859-863.

- [84] Esmail Al-Snafi, A. Antiparasitic effects of medicinal plants (part 1)-A review. **IOSR J Pharmacy** 2016; 6(10):51-66.
- [85] Torabi, N. Mohebali, M. Shahverdi, A. Rezayat, S. Edrissian, G. Esmaeili, J. Nanogold for the treatment of zoonotic cutaneous *Leishmaniasis* caused by *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER): An animal trial with methanol extract of *Eucalyptus camaldulensis* original article, **J Pharm Res Health Sci** 211; 1(1):13-16.
- [86] El-Khadragy, M. Alolayan, E. Metwally, D. Serag El-Din, M. Alobud, A. Alsultan, I. Clinical efficacy associated with enhanced antioxidant enzyme activities of silver nanoparticles biosynthesized using *Moringa oleifera* leaf extract, against cutaneous, **Int J Environ Res Public Health** 2018; 15(5):1037.
- [87] Mikus, J. Steverding, DA. simple colorimetric method to screen drug cytotoxicity against *Leishmania* using the dye Alamar Blue, **Parasitol Int**, 2000; 48(3):265-269.
- [88] Fumarola, L. Spinelli, R. Brandonisio, O. *In vitro* assays for evaluation of drug activity against *Leishmania* spp. **Res Micro** 2004 155:224-30.
- [89] Ganguly, S. Bandyopadhyay, S. Sarkar, A. Chatterjee, M. Development of a semi-automated colorimetric assay for screening anti-*Leishmanial* agents. **J Micro Met** 2006; 66:79-86.

بسمتعالی

تاریخ: ۱۳۰۰/۰۷/۱۹
شماره: ۱۳۰۰/۱۰/۱۰/۱۶۸۶
پست: ۱ ندره



بایان نامه خانم پرینا فاتیما چنار دانشجوی داروسازی ورودی ۹۴ به شماره ۱۲۹۸
نعت عنوان:

تهیه و ارزیابی خواص فیزیکوشیمیایی نیوزوم های حاوی نقاط نانو کوانتومی زیرکونیوم/
تیوکسولون بمنظور ارزیابی اثرات ضد لیسمانیا مازور

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر عباس برداختی

دکتر ایرج شریفی

دکتر مهدی رنجبر

استاد (اساتید) مشاور:

-

هیات محترم داوران:

۱- دکتر غلامرضا دهقان

۲- دکتر احسان مهاجری

۳- دکتر صالحه صبوری

در تاریخ ۱۳۰۰/۰۷/۱۷ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۸/۸۷ (با حروف) هجده و هشتاد و هفت
صدم به تصویب رسید.

این فرم مصوب شورای آموزش دانشکده داروسازی ورودی ۱۳۰۰/۱۰/۱۰ می باشد.

دکتر بابک امیرحسینی
رئیس دانشکده داروسازی

دکتر جینا مهربانی
معاون پژوهشی