

(مقاله مروری)

بهره گیری از نانوحامل ها در دارورسانی پوستی

سعید محمد سلیمانی^۱، حمید محمد سلیمانی^۲، عنایت الله سلیمی^{۳*}

چکیده

زمینه و هدف: عبورپذیری تراپوستی به رساندن دارو به درون بدن از طریق پوست برای درمان موضعی یا سیستمیک اطلاق می شوند. داروهای جذب شده از راه تراپوستی ضمن آنکه فاقد اثر اول کبدی بوده، عاری از عوارض گوارشی نیز هستند. استفاده از جذب افزاهای شیمیایی و همچنین سامانه های جذب افزای فیزیکی امروزه علاوه بر گرانی و همچنین تغییرات بر روی پوست کمتر مورد استفاده هستند و نگاه آینده به استفاده از فناوری های نوین است. یکی از مهم ترین فناوری های نوین در حوزه ی دارورسانی تراپوستی بهره گیری از نانوحامل های دارویی است. فرمولاسیون های نانو ذراتی در حدود ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر دارند. ذرات کوچکتر جذب و عبورپذیری ساده تری از سطح پوست دارند.

یافته ها: در پژوهش حاضر ضمن بررسی مطالعات گذشته پیرامون بهره گیری از فناوری نانو در سامانه های تراپوستی به معرفی آن ها و مکانسیم عبورپذیری تراپوستی آنها پرداخت شد.

نتیجه گیری: فناوری نانو به شکل های مختلف و فرمولاسیون های متفاوت توانایی افزایش عبورپذیری تراپوستی داروها را دارد که بسته به ویژگی های آن ها، ویژگی های فیزیکوشیمیایی داروها و اهداف درمانی می توان هر یک را برگزید.

واژگان کلیدی: نانوحامل های دارویی، فناوری نانو، دارورسانی تراپوستی، مرور.

۱-رزیدنت داروسازی بالینی.

۲-دانشجوی دکترای مهندسی شیمی.

۳-دانشیار گروه فارماسیوتیکس.

۱-گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲-دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران.

۳-گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات نانوفناوری، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، اهواز، ایران.

* نویسنده مسئول:

عنایت الله سلیمی؛ گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات نانوفناوری، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، اهواز، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۶۳۱۳۰۹۰۵

Email: anayatsalimi2003@yahoo.com

اعلام قبولی: ۱۳۹۸/۱۲/۲۴

دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۸/۱۲/۷

دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۹/۲۲

مقدمه

استفاده از سامانه های دارو رسانی نوین در سال های اخیر به شکل چشمگیری توسعه یافته اند. استفاده از این فناوری ها در دارورسانی به محل اثر بسیار می تواند مفید و قابل توجه باشد چرا که با بهره گیری از سامانه های نوین می توان تا حد زیادی عوارض دارویی را کاهش داد (۵-۷). نخستین مقاله مروری سیستم های دارورسانی نانو توسط جورج کروتر آلمانی در سال ۱۹۷۸ میلادی ارائه شد (۸). از آن پس مقالات متعددی در این رابطه ی با معرفی، ساخت و فرمولاسیون های آنها در مجلات معتبر ارائه شده است (۹-۲۰). همچنین مقالات مروری فروانی در این حوزه به چاپ رسیده است (۲۱-۳۱).

نانوفرمولاسیون های تراپوستی به عنوان سامانه هایی که منجر به افزایش جذب داروها، افزایش پایداری فرمولاسیون و دارورسانی به هدف می شوند، امروزه کاربرد وسیعی در داروسازی دارند. این سامانه ها با ذراتی با اندازه ی ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر شناخته می شوند (۱). در این مقاله به انواع فرمولاسیون های دارویی تراپوستی و مکانسیم های عبورپذیری آن ها پرداخته خواهد شد. در جدول ۲ برخی از محصولات پوستی که به کمک فناوری نانو تهیه شده، آورده شده است.

سامانه های دارورسانی تراپوستی (Transdermal) به سامانه هایی اطلاق می شود که برای دارورسانی موضعی و سیستمیک استفاده می شوند (۱). امروزه سامانه های دارورسانی تراپوستی نقش مهمی در درمان بیماری ها ایفا می کنند. نسل نخست داروهای تراپوستی مربوط به فرمولاسیون داروهای چربی دوست (Lipophilic)، کوچک و با دوز دارویی کم (Low-dose medicine) بود. نسل دوم این سامانه های استفاده از جذب افزاها، امواج فراصوت غیرسایشی (Noncavitational ultrasound) و آیتتوفورز (Iontophoresis) می باشد. نسل سوم دارورسانی تراپوستی با اثر بر ساختار لایه ی شاخی پوست (Stratum corneum)، اثرات عبور دارو را بروز می دهد. این نسل از داروها شامل ریزسوزن ها (Microneedles)، تخلیه حرارتی (Thermal ablation)، ریزساینده های پوستی (Microdermabrasion)، الکتروپوریشن (Electroporation) و امواج فراصوت سایشی (Cavitational ultrasound) است (۲، ۳). انواع روش های تراپوستی در جدول ۱ آمده است (۴).

جدول ۱: انواع روش های دارورسانی تراپوستی

شیمیایی	فیزیکی
جذب افزاهای شیمیایی	الکتروپوریشن
ساختارهای نمکی	آیتتوفورز
جفت دارو- یون	امواج صوتی
مخلوط های یوتکنیک	ریزسوزن ها
حامل های لیپوزومی	ساینده های استراتوم کرنوم
	امواج مغناطیسی

جدول ۲: برخی از محصولات تراپوستی موجود در بازار جهانی (۳۲)

نام محصول	هدف استفاده	تولید کننده	ادعای بازاریابی
مرطوب کننده ی روزانه ی صورت Hydra Flash Bronzer	مرطوب کننده	Lancôme	نانوکپسول های ویتامین ایی دارای ویژگی های آنتی اکسیدان قدرتمند است. این نانوکپسول ها منجر به خودبرنزه شدن پوست می شود.
کرم Hydra Zen	مرطوب کننده	Lancôme	نانوکپسول های تریسرامید با خواص آب رسانی و طراوت پوست و بازسازی کننده ی پوست
سرم مرطوب کننده ی نانوی دست و ناخن	مرطوب کننده	Nano- Infinity Nanotech	نانوذرات روی اکساید بلورین که با نفوذ به پوست از آسیب پوستی جلوگیری کرده و به سلامت پوست کمک می کنند
Lancôme Renergie Microlift	ضدچروک	Lancôme	فرموله شده با سیلیس کلئیدی و نانوذرات پروتئین سویا که میزان ماندگاری در پوست و سفت کنندگی آن را افزایش می دهد.
کرم ضدچروک RevitaLift	ضدچروک	L'Oreal	نانوزوم های پیش ساز ویتامین آ
Revitalift Double Lifting	ضدچروک	L'Oreal	نانوزوم های پیش ساز ویتامین آ با خواص دوگانه
Eye Tender	ضدچروک	Kara Vita	حاوی نانواسفرها است، ۱۳ ماده فعال زیستی از جمله پپتیدهای کاهش دهنده چین و چروک با تحریک فیبروبلاستها، ساخت کلاژن، روشن شدن پوست و کاهش التهاب برای ظاهری جوانتر و سالمتر
دورچشم Nanolift	ضدچروک ضد پیری	Euoko	نانوکپسول ها با خواص طولانی مدت سفت کنندگی پوست
کرم ضد آفتاب ضد چروک Soleil Soft-Touch SPF15	ضدآفتاب ضدچروک	Lancôme	ویتامین های نانوکپسوله شده که به جوان سازی پوست کمک می کنند به همراه ضدآفتاب.
نانوذرات طلای سفت کننده پوست	ضد پیری	Chantecaille	نانوذرات طلای خالص، با داشتن قدرت ضدانعطاف پذیری با اتصال به میکرو فیبرهای ابریشمی منجر به سفت کنندگی پوست می شود.
Nanosphere Plus	ضد پیری	DermaSwiss	نانواسفر سلول های بنیادی برای مبارزه با پیری پوست
کرم شب Zelens Fullerene C-60	ضد پیری	Zelens	نانو ذرات کربن با خاصیت آنتی اکسیدانی قابل توجه

محصول مبتنی بر فناوری نانواسفر که تولید سبوم را متعادل می کند.	Kara Vita	ضد آکنه	Clearly It! Complexion Mist
نانوفیلتر با خواص ضد اشعه آ و ب	Dior	ضد آفتاب	DiorSnow Pure UV Base SPF 50
حاوی نانوکپسول های ویتامین.	Lancôme	اسپری ضد آفتاب	Soleil Instant Cooling Sun Spritz SPF 15
نانواسفرها با خواص نفوذ سریع، مرطوب کننده و مغذی	Kara Vita	لوسیون بدن	Fresh As A Daisy
نانوذرات نقره با ویژگی پاک کنندگی و نفوذ فراوان	Natural Korea	پاک کننده	Cosil Nano Beauty
نانوذرات کلوئیدی نقره با خواص باکتری کشی، بستن منافذ پوست و کمک به درخشش آن	Natural Korea	ماسک صورت	Cosil
نانوذرات طلا مؤثر بر منافذ کوچک پوست، پیشگیری و درمان آکنه	LEXON NanoTech	ماسک صورت	Nanorama
نانوکپسول های ویتامین ایی	Lancôme	ضد ترک لب	Primordiale Optimum Lip
لیفازوم های حاوی ذرات فعال زیستی که به حفظ رطوبت پوست کمک می کند	Kara Vita	مرطوب کننده لب	Lip Tender
نانوذرات نقره همراه با مواد طبیعی به عنوان یک پاک کننده ی با کمک به درمان آکنه، باکتری و قارچ کشی، کاهش قرمزی پوست و ضد بو	Nano Cyclic	پاک کننده	Nano Cyclic
عبور پذیری ۵ تا ۱۰ برابر بیشتر نانوکپسول های حاوی کوآنزیم کیو ۱۰	Pharmanex	ژل صورت	LifePak Nano

۱-وزیکل ها

وزیکل ها ذرات کروی کلوئیدی پر آب هستند. کپسول های این ذرات در دیواره حاوی ترکیبات دوگانه دوست هستند. (۳۳) در صورتی که آب اضافی وجود داشته باشد مولکول های دوگانه دوست، بصورت یک یا چند کپسول متحدالمرکز در دو لایه قرار می گیرند. (۳۴) از وزیکل ها می توان برای افزایش عبور پذیری داروهای آب دوست و چربی دوست و همچنین آزادسازی پیوسته و آهسته بهره گرفت. این آزاد سازی تا حد زیادی می تواند تحت تأثیر ساختار چند لایه ی وزیکل قرار گیرد. وزیکل

ها با توجه به اجزای شرکت کننده در ساختار دو لایه به لیپوزوم ها، ترانسفرزوم ها، اتوزوم ها، نیوزوم ها، اینوازوم ها تقسیم می شوند. (۱) انواع وزیکل ها و مواد سازنده ی آنها در شکل ۱ آمده است.

۱-۱- لیپوزوم ها

لیپوزوم ها وزیکل هایی هستند که اجزای سازنده ی اصلی آنها فسفولیپید با و یا بدون کلسترول هستند. مولکول های فسفولیپید معمولاً با دو قطب متفاوت (چربی دوست و آب دوست) تشکیل شده اند. گروه های قطبی می توانند دارای یون های منفی و یا زویترایون باشند. زنجیره ی

از این حامل ها در صنایع غذایی و کشاورزی جهت آنتی بیوتیک ها، آنتی اکسیدانت ها، مواد بیولوژیک و همچنین طعم دهنده ها استفاده می شود (۳۸). برای مثال شه هاتا و همکارانش در دانشگاه اوکویاما توانستند با اصلاح ساختار سورفکتانت های آبدوست به فرمولاسیونی لیپوزومی دست یابند. فرمولاسیون اصلاح شده توانست منجر به افزایش ماندگاری محصول دارویی شود (۴۳). همچنین استفاده از این حامل ها برای مهار رشد باکتری لیستریا / اینوکولا (*Listeria innocua*) در پنیر چیدار با افزودن به محیط کشت باکتری می تواند نمونه ی موفقی از استفاده از لیپوزوم ها در کشاورزی و صنایع غذایی باشد (۴۴).

مکانیسم های عبورپذیری لیپوزوم ها تا حد بسیاری وابسته به ترکیب، روش آماده سازی، اندازه ذرات، لایه ای بودن، بار الکتریکی، انعطاف پذیری غشا و یا انعطاف پذیری پوست متفاوت باشد (۱).

الف- مکانیسم همجوشی: فسفولیپیدهای موجود در لیپوزوم ها سازگاری نسبتاً بالایی با چربی های پوست و زیرپوستی دارند بنابراین پس از نفوذ به راحتی در زیر پوست اجازه جریان یافتن پیدا می کنند. در سطح زیرپوست، ساختار لیپوزوم ها شکسته می شود، بنابراین فسفولیپید ها قادر به نفوذ در استراتوم کرنوم می شوند. پس از آن این مکانیسم به آنها اجازه می دهد تا ساختارهایی را به نحوی ایجاد کنند که داروهایی که در لیپوزوم ها قرار می گیرند، می توانند به راحتی به داخل پوست وارد شوند و عبورپذیری دارو افزایش یابد (۴۵، ۴۶).

ب- مکانیسم هیدراتاسیون: لیپوزوم ها به دلیل آنکه توانایی به دام انداختن آب و یا مولکول آب دوست در هسته ی خود را دارند، می توانند این آب را از بستر چربی دوست پوست عبور دهند؛ بنابراین می توانند منجر به افزایش جذب آب توسط استراتوم کرنوم شوند. این جذب آب باعث هیدراته شدن ساختار پوست و همچنین بهم خوردن نظم سلول های کراتینوسیت در آن شوند. این تغییرات منجر به کاهش تراکم در ساختار پوست شده و عبورپذیری دارو را افزون می کنند (۴۷).

هیدروکربنی با طول های متفاوت به عنوان قطب چربی دوست عمل می کند. تشکیل لیپوزوم ها خود به خودی و پس از شکل گیری وزیکل ها درون محلول آبی ایجاد می شوند (۳۵، ۳۶). ساختار منحصر به فرد لیپوزوم ها منجر به آن شده تا با این حامل ها بتوان هم مولکول های آب دوست و هم مولکول های چربی دوست را فرموله کرد (۱، ۳۷).

به طور کلی، حباب های کروی با اندازه ذرات از ۳۰ نانومتر تا چند میکرومتر به عنوان لیپوزوم ها شناخته می شوند. از سوی دیگر، خود تجمع چربی های قطبی به ساختارهای دو لایه متداول محدود نمی شود، بلکه بسته به شکل مولکولی، دما، شرایط محیطی و آماده سازی ممکن است خود را به ذرات مختلف کلئیدی تبدیل کنند (۳۸، ۳۹).

نخستین بار در سال ۱۹۸۰، مزی و گولیشکرام از لیپوزوم ها به عنوان حامل های دارویی استفاده کردند و آن را معرفی نمودند (۳۶). لیپوزوم هایی که پس از آن ساخته شدند تا حد زیادی بر عبور پذیری دارو ها مؤثر بودند (۱، ۴۰) هر چند برخی از لیپوزوم با توجه با ساختار استراتوم گرانولوزوم اپیدرم پوست تنها روی سطح باقی می ماندند و این لیپوزوم ها بیشتر برای درمان موضعی بیماری ها استفاده می شوند (۴۱). نینگ و همکارانش با فرموله کردن لیپوزوم داروی کلوتریمازول آن را به صورت پیوسته رهش برای درمان موضعی قارچ های واژینال معرفی نمودند. این سامانه ی دارورسانی توانست تا حد بسیار زیادی غلظت کلوتریمازول در لایه مخاطی افزایش دهد و در مقایسه با فرمولاسیون های معمولی در طول ۲۴ ساعت دارو را در موضع نگاه دارد (۴۲). اگر چه مطالعات اندکی نشان می دهد که امکان دارورسانی تراپوستی با استفاده از لیپوزوم های معمولی وجود ندارد اما تعداد زیادی از مطالعات عبورپذیری داروهای فرموله شده با حامل لیپوزومی را به خوبی نشان داده اند (۱).

لیپوزوم ها در بسیاری از فرآورده های آرایشی و دارویی به عنوان حامل کاربردهای متعددی دارند. همچنین

ریز سوزن‌ها بسیار کارآمد بوده است. افزایش عبور دوکسوروبیسین همراه با هیالورونیک اسید توسط سیستم ترانسفوزوم-ریزسوزن برای درمان تومور لنفاوی متاستاسیک می‌تواند تا حد زیادی سمیت دارو رو به حداقل برساند (۵۴).

سامه عبدالعلیم و همکارانش به مقایسه سه فرمولاسیون ترانسفوزوم، ایتوزوم و لیپوزوم از داروی یکسان دیفلونیزال پرداختند. این گروه به نتیجه رسیدند که فرمولاسیون بر پایه ی ترانسفوزوم و ایتوزوم علاوه بر افزایش عبورپذیری در آزمایشگاه در محیط بیولوژیک (*In-vivo*) نیز اثرات ضد التهابی بهتری از خود نشان دادند (۵۵). همچنین عایشه واحد و همکارانش ضمن استفاده از ماده ی لیمونن در ترانسفوزوم‌ها توانستند عبورپذیری و فراهمی زیستی داروی رالوکسیفن هیدروکلراید را تا حد قابل قبولی افزایش دهند (۵۶). همچنین پژوهش‌های فراوانی از افزایش عبور داروهای عمدتاً بزرگ مولکول و با وزن مولکولی بالا انجام شده و اهمیت این سامانه‌های دارورسانی را به خوبی نشان داده‌اند. این پژوهش‌ها که بر روی عبورپذیری داروهای لاپاکونیل هیدروبروماید، ملوکسیکام، سیلدنافیل، کتوکونازول، رسوراترول و اپروزارتان که همگی داروهایی با وزن مولکولی بالایی هستند، توانایی دارورسانی ترانسفوزوم‌ها برای داروهای درشت مولکول را به خوبی نشان داد (۵۷-۶۳).

مکانسیم عبورپذیری ترانسفوزوم‌ها به توانایی تغییر شکل و انعطاف پذیری آنها مرتبط است (۶۴). به نظر می‌رسد عبورپذیری ترانسفوزوم‌ها را از سه جنبه می‌توان مورد بررسی قرار داد؛ ابتدا سورفکتانت‌ها وارد پوست شده و با ایجاد تورم و بهم ریختن سازماندهی کراتین‌های زیر پوست، باعث تغییر در ساختار لایه شاخی می‌شوند. بهبود جریان یابی چربی‌ها باعث ایجاد حفره‌های آبدوست می‌شود که نفوذ پذیری پوست به مواد آب دوست را افزایش می‌دهد (۶۵، ۶۶). مواد فعال سطحی موجود در ترانسفوزوم‌ها می‌توانند به کانال‌هایی که به وسیله لایه‌های چربی بین سلولی ناشی از بهم ریختن ساختار، وارد

ج- مکانسیم نفوذ: برخی پژوهشگران معتقدند که لیپوزوم‌ها می‌توانند از طریق کراتینوسیت‌ها مستقیماً به لایه ی عمیق پوست نفوذ کنند. همچنین لیپوزوم‌ها می‌توانند لایه زیر پوست را مستقیماً از طریق کانال‌هایی که در قسمت اعصاب پوست قرار دارند تحت نفوذ قرار دهند تا دارو را به سیستم گردش خون برسانند (۴۸).

۱-۲- ترانسفوزوم‌ها:

در سال ۱۹۹۲ برای اولین بار توسط گروه کاری سیوک معرفی شدند که نسبت به لیپوزوم‌ها تا چندین برابر انعطاف پذیرتر بودند (۴۹). (شکل ۲) سه نسل از ترانسفوزوم‌ها تاکنون معرفی شده‌اند؛

الف- نسل اول: این نسل از ترانسفوزوم‌ها با افزودن یک سورفکتانت و مواد فعال سطحی تک زنجیره مانند سدیم کولات، توپین ۸۰، اسپن ۲۰، پلی سوربیک اسید و دی پتاسیم گلیسرینات ساخته می‌شوند. این سورفکتانت‌ها با تضعیف دو لایه ی فسفولیپیدی باعث تغییر ساختار وزیکل می‌شوند (۴، ۳۳).

ب- نسل دوم: این نسل از ترانسفوزوم‌ها با بر پایه ی ساختار دو لایه ی فسفولیپیدی معمولاً از فسفاتیدیل کولین با زنجیره ی مایع و دو یا چند ماده ی لیپوفیل قطبی ساخته شدند (۵۰).

ج- نسل سوم: نسل سوم این وزیکل‌ها در حقیقت ترکیبی از سورفکتانت‌های دوگانه دوست با و یا بدون فسفولیپید است (۵۱).

ترانسفوزوم‌ها به دلیل آنکه قادرند مولکول‌هایی با ۵ تا ۱۰ برابر اندازه ی حفرات پوستی را از لایه‌های پوستی عبور دهند، برای انتقال تراپوستی پپتیدها و پروتئین‌ها بسیار مناسب هستند (۵۲). ساخت ترانسفوزوم هورمون رشد با کمک فسفولیپیدهای لستین سویا که میزان دارورسانی به مراتب بالاتری از سایر سورفکتانت‌ها داشت، عبور تراپوستی ذرات بزرگ و ماکرومولکول‌ها را تأیید می‌کند (۵۳).

استفاده از ترانسفوزوم‌ها برای عبورپذیری تراپوستی داروهای ضد سرطان به سیستم لنفاوی همراه با

ها با کاهش حداکثر میزان غلظت خونی ایجاد شده و همچنین افزایش طول زمان آزادسازی دارو، فرمولاسیونی بهینه از این دارو ارائه کرد که ضمن کاهش عوارض جانبی آن، به مصرف غیر خوراکی آن کمک شایانی کرد (۸۳).

پسی (Vitiligo) یک بیماری ایدیوپاتیک است که با از دست رفت رنگدانه های پوست و ظهور ماکول ها و ملانوسیت ها شناخته می شود. (۸۴) درمان این بیماری معمولاً استفاده از داروی متوکسالن بصورت خوراکی و یا موضعی است که استفاده ی خوراکی آن عوارض جدی بسیاری دارد و مصرف موضعی آن می تواند فواید درمانی هم ارز با مصرف خوراکی با عوارض بسیار کمتری ایجاد کند (۸۵). با توجه به حلالیت بالای متوکسالن در الکل، سامانه ی دارورسانی اتوزوم به خوبی پذیرای این داروست و استفاده از فرم اتوزوم این دارو توانست علاوه بر افزایش شفافیت فرمولاسیون، منجر به بهبود کارایی درمانی آن شود (۸۶).

استفاده از آنتی بیوتیک هایی که در صورت مصرف خوراکی دارای فراهمی زیستی پایینی هستند، بصورت تراپوستی می تواند ضمن ایجاد دوز درمانی کافی در طول زمان، از عوارض مصرف تزریقی آن کم کند. ونکومایسین یک آنتی بیوتیک گلیکوپپتیدی با وزن مولکولی بالاست و استفاده از آن بصورت خوراکی و یا فرمولاسیون ها معمولی موضعی کارایی پایینی دارد (۸۷). استفاده ی همزمان فرمولاسیون اتوزوم ونکومایسین هیدروکلراید همراه با آیتوفورز منفی توسط محمد مجدی و همکارانش و ایجاد غلظت مناسب آنتی بیوتیکی به خوبی اهمیت این سیستم دارورسانی در مصرف موضعی داروهای تراپوستی را نشان داد (۸۸).

ژوانا مارتو و همکارانش افزایش عبورپذیری داروی گریزوفلووین با کمک سامانه ی اتوزوم را بررسی کردند. در این پژوهش نشان دادند اتوزوم های ۰/۱ درصد گریزوفلووین ضمن ایجاد غلظت مناسب در پوست، عملکرد ضد قارچی مناسب تری نسبتاً به محلول آن دارند. همچنین این فرمولاسیون اثرات جانبی بسیار پایینی بر

می شوند (۵۰). سپس میزان آب در که در لایه شاخی ۵ برابر کمتر از سایر نقاط پوست است، منجر به اختلاف غلظت مواد می شود. فشار اسمزی پوست به طور طبیعی (در شرایط غیر انسدادی) در طول فرآیند ترشح از ترانسفوزوم ها بالا می رود. این فشار اسمزی هیچ ارتباطی با غلظت ندارد. ترانسفوزوم ها با تغییر شکل خود می توانند از کانال های با چند برابر کوچکتر از اندازه ی خود عبور کنند (۶۷). با توجه به انعطاف پذیری بالا، این ذرات کلوئیدی می توانند از شکاف های موجود در لایه های پوست براحتی عبور کنند. این تئوری تا حد زیادی توسط پژوهشگران مورد تأیید قرار گرفته است (۶۸). اخیراً برخی از کارهای

پژوهشی، عبورپذیری داروهای بر پایه ی ترانسفوزوم از طریق فولیکول مو را مورد بررسی و تأیید قرار داده اند (۶۹-۷۱).

۱-۳- اتوزوم ها

این سامانه های دارورسانی نخستین بار توسط تویتو در سال ۲۰۰۰ معرفی شدند (۷۲). اتوزوم ها از فسفولیپید، الکل و آب ساخته شده اند، در حقیقت وجه تفاوت آن ها با سایر وزیکل ها، داشتن الکل می باشد. وجود الکل در ساختار اتوزوم ها میزان انعطاف پذیری ذرات را به افزایش می دهند و تا حد زیادی توانایی تأخیر در آزادسازی دارو از سامانه را دارند (۷۳). (شکل ۳) آزمایش گرماسنجی افتراقی نشان دادند که بخش عمده ای از این انعطاف ناشی از حضور الکل در درون ساختار اتوزوم هاست که این ویژگی ها تا حد زیادی عبور پذیری تراپوستی این سامانه های نو را تضمین می کند (۷۴-۷۷). پژوهش های فراوانی پایداری اندازه ی ذره ای اتوزوم ها را تا بیش از یک سال به خوبی نشان داده اند (۷۲، ۷۴، ۷۵). اتوزوم ها به لحاظ دارورسانی تراپوستی نسبت به لیپوزوم ها و محلول های هیدروالکلی، عبورپذیری به مراتب بهتری دارند (۷۸-۸۲). یکی از عوارض اصلی داروی ضد دیابت گلیمپرامید افت قد خون است. استفاده از فرمولاسیون تراپوستی این دارو توسط طارق احمد و همکارانش به وسیله ی اتوزوم

سورفاکتانت های غیر یونی که برای ساخت این سامانه ها به کار می روند عمدتاً از استرهای سوربیتان (اسپن) و اترهای پلی اتیلن آلکیل (بریج) هستند. در ساخت این سامانه ها علاوه بر سورفاکتانت های غیر یونی می توان از کلسترول و یا مشتقات آن (الکل چرب یا دی استیل فسفات) به نسبت مولی ۱ به ۱ که بهره برد. (۹۸، ۹۹) این سامانه های دارورسانی غیر سمی و بدون حساسیت زایی هستند و پتانسیل بسیار مناسبی برای عبور تراپوستی داروها دارند. (۱۰۰) این سامانه های دارورسانی به دلیل عدم وجود فسفولیپید در ساختارشان نسبت به لیپوزوم ها پایدارترند، چرا که فاقد مشکلات ناشی از تخریب اکسیداتیو فسفولیپیدها هستند (۱۰۱). لیپوزوم ها سامانه های فعال اسموتیک هستند که ضمن افزایش حلالیت مواد کم محلول فراهمی زیستی آن ها را نیز افزایش می دهند. این سامانه ها توانایی آن را دارند که داروهای چربی دوست را در دولایه ی فسفولیپیدی و داروی آب دوست را در مرکز وزیکل جذب کنند. همچنین سهولت حمل و نقل و فراهمی زیستی بالا از دیگر ویژگی های نیوزوم هاست (۱۰۲).

موزالوپو و گروه همراه او به بررسی سامانه های نیوزومی پرداختند. آنها با یک رویکرد جدید با مقایسه ی نیوزوم ها با سامانه های میسلی به این نتیجه رسیدند که سامانه های نیوزومی تا حد زیادی نسبت به سایر سامانه های مورد مقایسه برای دارورسانی تراپوستی داروهای آب دوست مناسب هستند (۱۰۳).

هیچ درمان مؤثری بر انواع بیماری لیشمانیوز گزارش نشده است. مصطفوی و همکارانش با ساخت نیوزوم های سلنیوم ترکیب شده با گلوکانتیم بر علیه لیشمانیا تروپیکا به بررسی ویژگی های فرمولاسیون طراحی شده پرداختند. آنها ثابت کردند نیوزوم های ساخته شده ی سلنیوم و گلوکانتیم توانایی مهار تولید اینترلوکین ۱۰ را به مراتب بیشتر از سامانه های دارورسانی معمولی دارند ضمن آنکه اثر ضد لیشمانیای آن را ثابت کردند (۱۰۴).

سلول های پوست دارد و به نظر می رسد می تواند برای ارائه به بازار مناسب باشد (۸۹). برای بررسی بیشتر و مطالعه پیرامون فرمولاسیون های متعدد پیرامون اتوزوم ها مقالات داو و همکارانش (۹۰) مکسول و همکارانش (۹۱) و ژنگ و گروه او (۹۲) توصیه می شود.

مکانیسم عبورپذیری اتوزوم ها تا حد زیادی مدیون حضور الکل در ساختار آن و انعطاف پذیری وزیکل های آن است. حضور الکل، سیالیت و جریان یابی چربی های پوستی را افزایش می دهد؛ بنابراین عبور وزیکل های دارو به راحتی انجام می پذیرد. همچنین با تغییر چگالی ذرات چربی درون پوست، ساختار پوست را بهم ریخته و منافذ بین سلولی را برای عبور اتوزوم ها مهیا می سازند (۹۳). افزون بر آن غلظت بالای الکل باعث افزایش محلولیت دارو در چربی های پوست می شود. این غلظت بالای الکل باعث کاهش تراکم چربی های پوست نیز می شود که منجر به افزایش اندازه منافذ پوست نیز می شود. محتوای الکل بالای این وزیکل ها با اثر بر دمای انتقال فاز باعث افزایش نفوذ پذیری پوست نسبت به دارو می شود (۹۴). آزادسازی دارو در عمق پوست نیز تا حد زیادی تحت تأثیر ادغام چربی های اتوزوم ها با چربی های پوست است (۹۵).

۱-۴- نیوزوم ها

نیوزوم ها ذرات وزیکل در حد میکرونی که عموماً از ترکیب یک یا چند سورفاکتانت غیر یونی و با یا بدون چربی بصورت خود به خودی ساخته شده اند (شکل ۴). نیوزوم ها نخستین بار در سال ۱۹۷۹ هندیجانی-ویلا و همکارانش بر پایه سورفاکتانت های غیر یونی و کلسترول معرفی شدند (۹۶). نیوزوم ها با توجه به ساختار و اندازه ی خود به سه دسته تقسیم می شوند؛ دسته اول وزیکل های تک لایه با اندازه ی حدود ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر (Small unilamellar vesicles (SUV)، دسته ی دوم وزیکل های تک لایه ی بزرگ با اندازه ی ذره ای ۱۰۰ تا ۳۰۰۰ نانومتر (Large unilamellar vesicles (LUV) و دسته ی سوم، وزیکل های دو و چند لایه (Multi-lamellar vesicles (MLV) (۹۷).

تراپوستی دارو را در بیشتر مواقع کاهش می دهند (۱۰۷)، عبورپذیری تراپوستی نیوزوم ها بیشتر شبیه لیپوزوم ها و عمدتاً تحت تأثیر عوامل فعال سطحی غیریونی است (۱۱۷). با تماس نیوزوم و لایه ی شاخی پوست، یک همجوشی به وجود می آید و این همجوشی منجر به افزایش فعالیت ترمودینامیکی در سطح داخل وزیکل می شود که عبور داروهای چربی دوست را افزون می کنند (۱۱۸، ۱۱۹). پس از آن نیوزوم ها با هیدراته کردن پوست منجر به تغییر ساختار سلولی آن می شوند و عبور وزیکل های نیوزوم ها را تسهیل می کنند. همچنین بخش دولایه ی نیوزوم ها یک غشای محدود کننده ی سرعت آزادسازی داروست که منجر به آهسته و پیوسته رهش شدن فرمولاسیون و بهبود کارایی درمانی آن کمک می کند (۱۲۰).

۱-۵- اینوازوم ها

این سامانه های دارورسانی که وزیکلی هایی شامل فسفاتیدیل کولین (لیزوفسفاتیدیل کولین و فسفاتیدیل کولین سویا)، اتانول و مخلوطی از ترپن هاست و برای انواع داروی آب دوست یا چربی دوست مناسب است، نخستین بار توسط فار و مولر در سال ۲۰۰۳ معرفی شدند (۱۲۱، ۱۲۲). فسفاتیدیل کولین سویا به عنوان سازنده ی غشای دوی لایه و لیزوفسفاتیدیل کولین یک ماده ی فعال سطحی و افزایشنده ی انعطاف در تشکیل اینوازوم ها نقش دارند. اتانول و مخلوط ترپن ها تا حدی بر نفوذپذیری دارو و انعطاف ذرات اینوازوم مؤثر هستند (۱۲۲، ۱۲۳).

المزراتان یک داروی ضد پرفشاری خون است که فراهمی زیستی پایین و نیمه ی عمر کوتاهی دارد. کامران و همکارانش برای افزایش عبورپذیری دارو و بهبود فراهمی زیستی آن سامانه ی دارورسانی اینوازوم را برگزیدند. آنها به بررسی ویژگی های فیزیکوشیمیایی مانند، اندازه و شکل ذرات، عبورپذیری و حضور دارو در پوست پرداختند. پس از آن با توجه به آزادسازی دارو، خواص میکروسکوپی و فارماکونیتیک آن فرمولاسیون بهینه ای را

لانته بیوتیک ها، مولکول های پپتیدی کوچکی هستند که توسط برخی از باکتری ها بر علیه باکتری های گرم مثبت تولید می شود (۱۰۵). گالیدرمین یک آنتی بیوتیک لانته بیوتیکی است که توسط باکتری استافیلوکوکوس گالیناروم تولید می شود و بر بسیاری از باکتری های گرم مثبت از جمله استافیلوکوکوس اورئوس مقام به متی سیلین اثرگذار است (۱۰۶). منوسروی و همکارانش در سال ۲۰۱۰ نیوزوم های گالیدرمین را فرموله و اثرگذاری آن را باکتری پروپینیوم آکنه بررسی کردند. در این پژوهش نشان داده شد ژل نیوزوم های حاوی گالیدرمین عبورپذیری تراپوستی بیشتری نسبت سایر فرمولاسیون های معمولی داشتند اما ژل های نیوزوم گالیدرمین دارورسانی بیشتری به سلول های لایه ی شاخی پوست داشته اند و عبور پذیری تراپوستی کمتری نسبت به ژل های گالیدرمین دارند. این نتایج نشان می دهد نیوزوم ها می توانند برای دارورسانی پوستی داروها مورد استفاده قرار گیرند (۱۰۷).

لو و همکارانش فلاونوئیدهای آنتی اکسیدانت زیادی از جمله؛ مورین، کوئرستین، فستین، میریستین، روتین و بروسکاپین را بصورت جداگانه همراه با سامانه ی نیوزوم فرموله و با توجه به نتایج کسب شده کوئرستین را برای بارگذاری همراه با نیوزوم انتخاب کردند. این سامانه ها به جهت افزایش پایداری، نفوذپذیری و حلالیت گزینه ی مناسبی برای فعالیت ضد تیروزینازی هستند. نتایج لو توانست ثابت کند استفاده از کوئرستین همراه با نیوزوم ها به بهبود کارایی آن کمک می کند (۱۰۸).

یافته های فراوانی نیز افزایش نفوذپذیری پوستی و پایداری داروهای کتورولاک (۱۰۹)، لوپیناویر (۱۱۰)، کلروفینز آمین (۱۱۱)، آسکلوفناک (۱۱۲) و پاپائین (۱۱۳) با کمک سامانه های نیوزومی را تأیید کردند. بررسی، ساخت و فرمولاسیون سامانه های نیوزومی توسط پائینو و همکارانش (۱۱۴)، تاوانو و همکارانش (۱۱۵) و چویی و مایباخ (۱۱۶) انجام شده است.

نیوزوم ها می تواند حضور دارو در لایه ی شاخی و اپیدرم پوست را طولانی تر کنند در حالی که عبور

کردند. سامانه‌ی جدید طراحی شده که مخلوطی از تریپن ها (لیمونه، سینثول، فینچون و سیترال) را در ساختار خود داشت، توانست عبورپذیری پوستی داپسون را تا ۲/۵ برابر افزایش دهد و کارآیی دارو را افزون کند (۱۲۸).

علاوه بر پژوهش‌های عنوان شده می‌توان به تحقیقات متعدد دیگری نیز اشاره کرد که افزایش عبور پذیری تراپوستی سامانه‌های طراحی شده با اینوازوم را تأیید می‌کند. از جمله‌ی این تحقیقات می‌توان به کارهای ورما و همکارانش (۱۲۹، ۱۳۰)، چن و همکارانش (۱۳۱)، و شاه و همکارانش (۱۲۲) اشاره کرد.

مکانسیم عبورپذیری این سامانه‌های دارورسانی بر پایه‌ی جذب افزایشی تریپن‌ها و فسفولیپیدهای موجود در آن است. پس از قرارگیری سامانه بر روی پوست بخش‌هایی از وزیکل‌های اینوازومی جدا شده و در قسمت‌های بالایی پوست با آزادسازی تریپن‌ها و فسفولیپیدهای موجود در غشای خود، ساختارهای بهم پیوسته‌ی چربی موجود در پوست را بهم می‌ریزند. انعطاف‌پذیری اینوازوم‌ها نیز به دلیل وجود اتانول می‌تواند مزید بر سایر موارد، عبورپذیری تراپوستی اینوازوم‌ها را افزایش دهد (۱۳۳). برخی از اینوازوم‌ها نیز می‌توانند به دلیل فشار اسموتیک به صورت دست نخورده به درون پوست نفوذ کنند و برخی نیز می‌توانند از طریق کانال‌های آب دوست موجود در پوست عبور خود را از پوست انجام دهند (۱۳۰، ۱۳۴).

۲- نانوذرات (Nanoparticle)

اصطلاح «نانو» به موادی اطلاق می‌شود که اندازه‌ای در حدود ۱ تا ۱۰۰ نانومتر دارند (۱۳۵، ۱۳۶) در پاره‌ای از مواقع ذرات تا اندازه‌ی ۱۰۰۰ نانومتر را نیز می‌توان به عنوان نانوذرات حامل در نظر گرفت (۱۳۷). نانوذرات، ذرات جامد کلئیدی، شامل ذرات باردار با اندازه‌ی ذره‌ای مختلف از ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر هستند (۱۳۸). این سامانه‌های دارورسانی معمولاً توسط اتصالات عرضی و پلیمریزاسیون مواد پلیمری زیست‌تخریب‌پذیر مانند ژلاتین و پلی‌لاکتیک اسید ساخته می‌شوند (۱۳۹).

۱-۲ نانوذرات چربی (Lipid nanocarriers)

ارائه کردند. این گروه پس از بررسی‌های گفته شده ضمن تأیید افزایش نفوذپذیری دارو به این نتیجه رسیدند فرمولاسیون اینوازوم المزارتان تا ۱/۱۵ برابر توانایی افزایش فراهمی زیستی المزارتان را دارد (۱۲۴).

فیناستراید یک داروی چربی دوست مهارکننده آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز است. پارازنتی و لاکشمی با طراحی فرم اینوازوم این دارو و بهره‌گیری از آیتوفورز نشان دادند، داروی فیناستراید می‌تواند با کمک فرمولاسیون اینوازوم و روش آیتوفورز تا بیش از ۳ برابر غلظت پلاسمایی بیشتری نسبت به فرمولاسیون معمولی خود داشته باشد. در فرمولاسیون ارائه شده، لیمونن، کاروون و نریدیلول به عنوان هر کدام بصورت مجزا در نقش‌ترین استفاده شدند که بهترین پاسخ با لیمونن ایجاد شد (۱۲۵).

فوتوسنتیتیزرها (Photosensitizers) یا حساس‌کنندگان به نور، دسته‌ای از داروها هستند که با افزایش حساسیت به نور، همراه با نوردرمانی (Phototherapy) در فوتودینامیک تراپی (Photodynamic therapy) استفاده می‌شوند (۱۲۶). تمپورفین یک حساس‌کننده به نور است که در درمان سرطان‌های سر و گردن استفاده می‌شود. این دارو به شدت آب‌گریز بوده و عبورپذیری تراپوستی ناچیزی دارد. درآزیکوویچ و همکاران او در یک پژوهش به وسیله‌ی لستین اشباع نشده‌ی سویا (۱۰ درصد وزنی-حجمی)، اتانول (۳/۳ درصد وزنی-حجمی) و مخلوطی از تریپن‌ها (۰/۵ تا ۱ درصد وزنی-حجمی) یک سامانه‌ی دارورسانی اینوازوم طراحی و آن را بررسی کردند. این گروه، تغییر شکل بیشتر وزیکل‌های اینوازوم با افزایش درصد تریپن گزارش دادند. همچنین نتایج نشان داد که سامانه‌ی اینوازومی ۱٪ تمپورفین نسبت به لیپوزوم و یا محلول اتانولی آن عبورپذیری تراپوستی به مراتب بیشتری دارد (۱۲۷).

داپسون یک داروی با خواص هم‌زمان آنتی‌بیوتیک و ضد التهابی است که تأثیرات شگرفی در درمان آکنه‌های مقاوم به درمان دارد. النبرای و همکارانش این دارو را برای جذب پوستی با سامانه‌ی اینوازومی آماده و بررسی

کنترل انتشار مواد به علت حالت جامد ماتریکسی چربی و تشکیل یک لایه ی فیلم چربی بر روی پوست و ممانعت از تبخیر آب پوست. (۱۵۲) از دیگر ویژگی های این سامانه ها می توان به عدم استفاده از حلال های آلی در طول ساخت و امکان تولید در مقایس بالا و همچنین امکان سترون سازی است. همچنین توانایی تسهیل عبورپذیری تراپوستی نانوذرات چربی جامد را می توان به ویژگی های آن اضافه کرد (۱۵۳).

میزان درجه ی بلوری بودن این ذرات بر خاصیت پوشانندگی پوست آن اثرگذار است به این صورت که افزایش درجه ی بلوری بودن، میزان پوشانندگی افزایش می یابد (۱۵۰). بنابراین می توان نداشتن خاصیت پوشانندگی توسط نانوامولسیون ها را توجیه کرد. همچنین ویژگی بلوری بودن نانوذرات چربی جامد می تواند جذب اشعه ی ماورابنفش کرم های ضد آفتاب را بهبود دهد (۱۵۴). اندازه و تعداد ذرات نیز بر خاصیت پوشانندگی این سامانه ها اثرگذارند به طوری که با افزایش تعداد و اندازه ی ذرات این خاصیت نیز افزایش می یابد (۱۵۴). به جز اجزای تشکیل دهنده ی اصلی، سایر مواد متداول که در فرمولاسیون سامانه های نانوذرات چربی جامد استفاده می شوند عبارتند از؛ امولسیون کننده ها، کمک امولسیون کننده ها و آب (۱۵۵).

جرب یا گال یک بیماری پوستی است که بوسیله ی تماس مستقیم پوست به پوست انتقال می یابد. یکی از درمان های مورد تأیید برای این بیماری استفاده از داروی ایورمکتین است. استفاده ی خوراکی از این دارو می تواند عوارض سیستمیک فراوانی بر جا بگذارند از این رو گو همکارانش این دارو را با کمک نانوذرات چربی جامد فرموله کردند. ایورمکتین یک ماده ی آب گریز است که بیشتر حلالیت را در پالمیتیک اسید دارد. فرمولاسیون جدید با کمک روش هموژنیزاسیون داغ و فراصوت تهیه شد. نانوذرات تهیه شده در این پژوهش به طور متوسط اندازه ای در حدود ۲۷۰ نانومتر داشتند. همچنین در حالی که آزادسازی دارو از سوسپانسیون ایورمکتین تا ۲۰ درصد

نانوذرات چربی یک سیستم دارورسانی کلونیدی است که چربی به عنوان حامل استفاده می شود. این سیستم برای نخستین بار در سال ۱۹۹۰ توسط پارلیک و همکارانش معرفی شد. (۱۴۰-۱۴۲) لیپوزوم ها را نیز می توان در این دسته نیز قرار داد. نانوذرات چربی پیشرفته و پیچیده تر شامل نانوذرات چربی جامد (Solid lipid nanoparticles (SLN)، نانو ساختارهای چربی انتقال دهنده ((Nanostructured lipid carriers (NLC) و برخی از نانوذرات پلیمری چربی هستند (۱۴۳). با قرارگیری نانوذرات چربی در معرض پوست، ذرات با افزایش غلظت دارو منجر به ایجاد اختلاف در دو طرف لایه ی پوست شده و دارو را به سمت مویرگ انتقال می دهند. همچنین تغییر شکل خود ذرات چربی منجر به عبور ذرات می شود. این سامانه های دارو رسانی با افزایش کاهش آب روی پوست و متعاقب آن افزایش آب درون پوست عبورپذیری تراپوستی دارو را افزون می کنند. این را نیز باید افزود که نانوذرات چربی پایداری دارو را افزایش می دهند و باعث بهبود اثر انکپسوله شدن می شوند (۱۴۴). این سامانه های دارورسانی مشابه نانوامولسیون ها هستند با این تفاوت که چربی مایع مورد استفاده در نانوامولسیون با یک چربی جامد (در دمای اتاق) مانند گلیسیرید های با نقطه ی ذوب بالا و یا موم جایگزین می شود (۱۴۵-۱۴۷). نانوذرات چربی گزینه ی مناسبی برای دارورسانی پوستی هستند. این سامانه های دارورسانی توانایی تولید ذرات با اندازه های مختلف را دارند که عبورپذیری تراپوستی مناسبی دارند (۱۴۸, ۱۴۹).

۲-۱-۱- نانوذرات چربی جامد

نانوذرات چربی جامد از ماتریکس چربی زیست تخریب پذیر ساخته می شوند، بنابراین برای بدن فاقد زیان بوده و برای محیط فیزیولوژی بدن قابل تحمل هستند که اندازه ی ذرات آن کمتر از ۱۰۰۰ نانومتر است. دارو درون یک هسته ی چربی دوست و یا درون غشای آن قرار می گیرند (۱۵۰, ۱۵۱) مزایای اصلی این سامانه های دارورسانی عبارتند از: حفاظت مواد نیتروژن دار از تخریب شیمیایی،

مکانیسم عبورپذیری این سامانه های چرب وابسته به خاصیت چسبندگی به پوست آنهاست. این چسبیدن منجر به ایجاد یک لایه ی نازک چربی بر روی پوست می شود (۱۶۴). در مقایسه با گروه کنترل، نانوذرات چربی می توانند ساختار پوست را مختل کنند، آنتالپی کراتین را افزایش دهند و سطح جذب اشعه فرسرخ را کاهش دهند. علاوه بر این، تحقیقات نشان می دهد نانوذرات می تواند به طور موثر بیان مولکول های التهابی شامل اینترلوکین ۴، ۶ و ۸ و اینترفرون-گاما و منوسیت کمواتراکتنت ۱ را مهار می کنند که به عدم شرایط التهابی پوست کمک کرده و عبور پذیری تراپوستی را افزایش می دهد (۱۶۱).

۲-۱-۲- نانو ساختارهای چربی انتقال دهنده

این سامانه های دارورسانی، سامانه های کلونیدی هستند که توسط یک هسته چربی جامد (ترکیبی از چربی های جامد و مایع) تشکیل شده و دارای اندازه ذرات متوسط و در محدوده نانومتری هستند. نانوساختارهای چربی انتقال دهنده از یک ماتریکس چربی با ساختار ویژه ساخته شده اند (۱۵۲). این ساختارها با بهبود ذخیره سازی دارو، پایداری سامانه ی دارورسانی را افزایش می دهند. نانوساختارهای چربی انتقال دهنده برخی مشکلات مربوط به نانوذرات چربی جامد از جمله، کمبود ظرفیت بارگیری دارو، خروج دارو، حین نگهداری دارو و میزان بالای آب را ندارد (۱۶۵). تفاوت این سامانه با نانوذرات چربی جامد در ساختار داخلی آنهاست به طوری که نانوساختارهای چربی جامد علاوه بر چربی های جامد، معمولاً میزان مشخصی (حدود ۳۰ درصد) چربی مایع دارند (۱۶۶). چربی های جامد استفاده شده در این دو سامانه در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد همچنان جامد هستند.

بسته به نوع چربی و مراحل تولید، نوع سامانه ساخته شده می تواند متفاوت باشد. به نظر می رسد با تغییر نوع ماتریکس چربی در یک نانوساختار خاص، بارگیری دارو و میزان خروج ترکیب در طول مدت نگهداری فرمولاسیون نیز تغییر می کند (۱۶۵). پس از قرارگیری نانوساختارهای چربی انتقال دهنده در معرض پوست، منجر به حفظ آب

بیشتر از نوع نانوذرات چربی جامد آن بود، اما عبورپذیری سامانه ی نانو به میزان قابل توجهی پس از ۱۲ ساعت بیشتر از سوسپانسیون معمولی آن بود (۱۵۶).

ریواستیگمن یک مهارکننده ی برگشت پذیر انتخابی مرکزی کولین استراز است که در درمان بیماری های با کاهش سطح استیل کولین استفاده می شود. راوی و همکارانش یک سامانه ی تراپوستی نانوذرات چربی جامد برای دارورسانی مغزی این ماده فرموله و بررسی کردند. سامانه ی طراحی شده پس از ۳ ساعت توانست بیشترین غلظت خونی (۱۱۶/۱۷ نانوگرم بر میلی لیتر) را ایجاد کند. همچنین فرمولاسیون تهیه شده فاقد هرگونه سمیت و حساسیت زایی بود (۱۵۷).

رالوکسیفن به علت زیست تخریب پذیری بالا و همچنین انحلال پذیری کم و اثر عبور نخست کبدی بهتر است فرمولاسیونی غیر از فرمولاسیون خوراکی معمولی خود داشته باشد. کومار پاتل و همکاران او با روش حل کردن امولسیون و تبخیر آن یک سامانه ی نانوذرات چربی جامد از این دارو را ساختند و اثر جذب افزاها را بر آن بررسی کردند. آنها به این نتیجه رسیدند استفاده از جذب افزایشی مثل اولئیک اسید و دی-لیمون می تواند عبورپذیری این سامانه ها را افزایش دهد که این میزان افزایش در ۱۵ درصد حجمی-حجمی دی-لیمون حداکثر خواهد بود. نتایج بدست آمده اثر هم افزایی سامانه نانوذرات چربی جامد و جذب افزا را به خوبی برای عبورپذیر تراپوستی به خوبی نشان داد (۱۵۸).

از دیگر پژوهش های انجام شده می توان به افزایش عبور پذیری متوتروکسات به وسیله ی نانوذرات چربی جامد که توسط ژانگ و همکارانش اشاره کرد (۱۵۹) لی و همکارانش (۱۶۰)، گو و همکارانش (۱۶۱)، سنگار و همکارانش (۱۶۲) و رستم کلایی و همکارانش (۱۶۳) نیز به بررسی داروهای مختلف در سامانه های نانوذرات چربی جامد پرداختند و افزایش عبورپذیری تراپوستی این سامانه ها را تأیید کردند.

دستگاه استیرر با سرعت بالا (۵۰۰۰ دور در دقیقه) برای ده دقیقه اضافه کردند و پس از آن ۵ دقیقه تحت تأثیر دستگاه فراصوت قرار دادند. در انتها کمپلکس سیکلودکسترین-آرژنین دارو (۲۰ میلی گرم بر میلی لیتر) را (ابتدا حل کردن اکسپروزیون در مخلوط چربی ذوب شده یا انحلال بخش آب دوست کمپلکس در سورفکتانت) را اضافه کردند. در انتها اگرچه میزان عبورپذیری پوستی هر دو نوع بالاتر بود اما این افزایش عبورپذیری با سامانه ی لیپوزومال بیشتر بوده است (۱۶۹).

پژوهش های فراوانی علاوه بر افزایش نفوذپذیری، افزایش پایداری فرمولاسیون های نانوساختارهای چربی انتقال دهنده را به خوبی نشان دادند. از جمله این کارهای تحقیقاتی می توان به پژوهش های الانگار و همکارانش (۱۷۰)، ویتورینو و همکارانش (۱۷۱، ۱۷۲)، فن و همکارانش (۱۷۳)، سوتو و مولر (۱۷۴)، گو و همکاران او (۱۷۵) و ژائو و همکارانش (۱۷۶) اشاره کرد.

مکانیسم عبورپذیری نانوساختارهای چربی انتقال دهنده مشابه نانوذرات چربی است (۱۶۱، ۱۶۴).

۲-۲- نانوذرات پلیمری

نانوذرات پلیمری از پلیمرهای سازگار با محیط زیست، زیست تخریب پذیر و با اندازه بین ۱۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر تهیه می شوند. دارو در ماتریکس نانوذرات پلیمری حل، جذب، محفوظ و یا متصل می شود. میزان عبورپذیری تراپوستی این سامانه ها بسته به ترکیب شیمیایی مواد تشکیل دهنده ی پلیمرها، مکانسیم انکپسولیزه شدن، اندازه ی نانوذرات و ویسکوزیته ی فرمولاسیون متغیر است. همچنین این ذرات با اثرگذاری بر زمان آزادسازی دارو و کنترل میزان آن، افزایش چسبندگی فرمولاسیون دارو به پوست بر زمان و میزان عبورپذیری تراپوستی دارو اثرگذارند. این سامانه ها به عنوان مخازن داروهای چربی دوست عمل کرده و با عبور تراپوستی دارو، می تواند یکی از راهکارهای انتقال دارو به داخل بدن از طریق پوست به کار برده شوند (۱۷۷).

درون پوست شده و افزایش این میزان آب، عبورپذیری تراپوستی دارو افزایش یافته و همچنین ساختار و نحوه ی قرارگیری سلول های لایه ی شاخی بهم ریخته و شکاف هایی برای عبور دارو ایجاد می شود (۱۶۷).

دونپزیل یکی از ترکیبات اصلی مورد استفاده در درمان بیماری آلزایمر است. تجویز خوراکی این دارو، اشکالات زیادی را به همراه می آورد که باعث عدم پذیرش بیماران می شود. بنابراین، توسعه فرمولاسیون تراپوستی برای دونپزیل می تواند راهکار مناسبی باشد. مندرس و همکارانش سامانه ی نانو ساختارهای چربی انتقال دهنده را برای دارورسانی تراپوستی دونپزیل طراحی و بررسی کردند. برای ساخت این سامانه ها به روش میکرومولسیون، از استئاریک اسید (چربی جامد)، اولئیک اسید (چربی مایع)، لستین (سورفکتانت) و سدیم تائورودئوکسی کولات (کو سورفکتانت) استفاده شد. استفاده ی از چربی های مختلف توانست تا حدود زیادی عبورپذیری تراپوستی متفاوتی نشان دهد که در این میان لستین بیشترین اثر را بر عبورپذیری تراپوستی سامانه داشت (۱۶۸).

اکسپروزیون یک داروی ضد التهاب غیراستروئیدی با میزان انحلال بسیار پایین است که با ساختار پروپیونیک اسید خود شناخته می شود. این دارو به عنوان یک مسکن عمومی به خصوص در تسکین درد های ناشی از آرتروز روماتوئید مورد استفاده است که به دلیل عوارض شدید گوارشی مصرف آن محدود شده است. استفاده از فرمولاسیون تراپوستی توسط منینی و همکاران او توانست عوارض گوارشی را از مجموع عوارض دارویی اکسپروزیون کم کند. این گروه برای انتخاب یک فرمولاسیون مناسب دو سامانه ی لیپوزومی و نانوساختار چربی انتقال دهنده را طراحی و آنها را مقایسه نمودند. برای ساخت سامانه نانوساختار چربی انتقال دهنده، آنها ابتدا ۰/۲۴ گرم از لابرزول (چربی مایع) را به ۲/۰۸ گرم پریسرول ای-تی-۵ (چربی جامد) که در دمای ۷۰ درجه سانتی گراد ذوب شده بود اضافه کردند. سپس در همین دما سورفکتانت (۳/۲٪ وزنی-حجمی تووین ۸۰) را تحت

و در صورت جایگزینی راه تزریقی با راه دیگر می تواند پذیرش بیماران را بیشتر کند. راستوجی و همکاران او برای دارورسانی این ماکرومولکول به صورت تراپوستی راه حل استفاده از ترکیبی از روش الکتروپوریشن و سامانه ی نانوذرات پلیمری را پیشنهاد کردند. آنها یک سامانه ی نانو ذرات پلیمری طراحی کردند و با کمک الکتروپوریشن آن را برای عبور تراپوستی روی موش آزمودند. نتایج آنها نشان داد این راهکار میزان قند خون موش را پس از ۲ ساعت ۷۷٪ و پس از ۴ ساعت ۸۵٪ کاهش داد که نشان از موفقیت عبور تراپوستی انسولین دارد. همچنین حفظ دارو برای مدت ۲۴ تا ۳۶ ساعت توسط نانوذرات پلیمری از دیگر یافته های این پژوهش بود. نتایج راستوجی و همکارانش تا حد زیادی عبورپذیری ماکرومولکول ها با این سامانه ها همراه با الکتروپوریشن را تأیید کرد که می تواند در راستای تولید سامانه های جدید دارورسانی مورد بهره برداری قرار گیرد (۱۸۶).

امروزه استفاده از نانو ذرات پلیمری در بسیاری از تحقیقات به عنوان سامانه ای برای عبور تراپوستی ماکرومولکول ها، مولکول های زیستی و تفنگ های ژنی مورد توجه قرار گرفته است. تحقیقات لی و همکارانش (۱۸۷) دسای و همکارانش (۱۸۸) و دموس و همکارانش نمونه ای از پژوهش هاست (۱۸۹).

مکانیسم عبور پذیری نانوذرات پلیمری به این صورت است که ذرات بزرگ بصورت مستقیم به لایه های عمقی پوست نفوذ می کنند. همچنین می توانند بر روی پوست تجمع یافته و یا از طریق فولیکول مو به عمق پوست منتقل شوند تا آزاد سازی پیوسته ی دارو در عمق پوست انجام شود. در عمق پوست یک شیب غلظت از درون پلیمر دارو به داخل پوست ایجاد می شود که انتشار دارو را تسهیل می کند (۱۹۰). همچنین بار سطحی پلیمرهای نانو ذرات پلیمری بر عبورپذیری داروها اثرگذار است. مواد با بار مثبت میزان تعامل با سطح پوست (با بار منفی) را افزایش داده که منجر به افزایش میزان آزاد سازی دارو می

پلیمرهای سازنده ی این نانوذرات عمدتاً از پلی استرهای مصنوعی مانند پلی لاکتیک اسید، پلی دی-لاکتید کو-گلیکولید، پلی کابرولاکتون، پلی آکریلات، پلی اپسیلون کاپرولاکتون، پلی آکرلیک اسید، پلی آلکیل سیانوآکریلات، پلی متیل متاکریلات و پلی استرهای طبیعی مانند، کیتوزان، ژلاتین، آلژینات و... هستند (۱۷۸). این پلیمرها به صورت دو یا چند تایی و یا پیوند کووالانسی بهم متصل می شوند. این پلیمرها می توانند ساختار لایه ی غشای طبیعی را تقلید کنند اما به دلیل وزن مولکولی بالا این ساختارها شباهت کمتری به دو لایه ی چربی دارند (۱۷۹). به دلیل ساختارهای محکم و غیر انعطافی که دارند این ذرات توانایی عبور از حفرات کوچکتر از خود را ندارند. بنابراین نانوذرات تا مدت زمان زیادی دارو را در خود نگاه داشته و در طول زمان آن را آزاد کرده و از پوست عبور می دهند (۱۸۰).

استفاده از محصولات ضدآفتاب برای جلوگیری از سوختگی های ناشی از نورخورشید و اشعه ی فرابنفش آن یکی از توصیه های «بنیاد سرطان پوست»، «آکادمی پوست آمریکا» و «انجمن سرطان آمریکا» است (۱۸۱). مورین یک فلاونئید است که خواص آنتی اکسیدانت دارد (۱۸۲). شتی و همکارانش دست به طراحی فرمولاسیون انکپسوله ی نانوذرات پلیمری از مورین نمودند که به عنوان یک ضد آفتاب برای پوست بتواند نقش آفرینی کند. سامانه ی نانوذرات پلیمری توانست تا حد زیادی مورین (تا حدود ۳/۵ برابر بیشتر از سوسپانسیون معمولی) را به داخل پوست وارد کند و منجر به بهبود خواص ضدآفتابی آن شود. همچنین این فرمولاسیون با افزایش نگهداشت مورین در سامانه، زمان بیشتری پوست را در معرض دارو قرار داد (۱۸۳).

دیابت یکی از مهمترین بیماری های مزمن است که ظهور آن با افزایش میزان قند خون بیمار مشخص می شود. درمان اصلی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ (وابسته به انسولین) و خط آخر درمان دیابت نوع ۲ مصرف انسولین است (۱۸۴، ۱۸۵). تزریق انسولین به صورت چند بار در روز می تواند مشکلات عدیده ای برای بیماران ایجاد کند

شود. (۱۹۱) در پایان می توان گفت این ذرات تا حدی توانایی جذب از طریق فولیکول مو را نیز دارند (۱۸۸).

۳- نانو لوله های کربنی و فلورین ها (Carbon nanotubes (CNT) and fullerenes

۴- درخت پارها (Dendrimers)

این سامانه های دارورسانی شامل نانو ذرات کربنی پایدار که بالقوه دارای آثار آنتی اکسیدانتهی و محافظت سلولی ذاتی است، هستند. این ذرات با اندازه ی کمتر از ۱۰۰ نانومتر به عنوان سامانه های نانو در دارورسانی مورد استفاده هستند. بزرگی ظرفیت درونی این سامانه ها اجازه ی بارگذاری مولکول های زیستی کوچک را می دهد و با اصلاح شیمیایی سطح بیرونی می توان پروتئین ها و ژن ها را نیز برای دارورسانی تراپوستی بارگذاری کرد (۱۹۲، ۱۹۳).

فلورین ها کره های کربنی ۶۰ نانومتری هستند. اگر چه این ذرات آب گریز هستند اما می توان با افزودن محلول آب دوست و تبدیل شدن به محلول آبی، ژن ها، پروتئین ها و دیگر مولکول های بیولوژیکی برای اهداف زیستی را با آن ها حمل کرد. اندازه ی کوچک، شکل کروی و توخالی بودن از ویژگی های فلورین هاست که ضمن توجیه عبورپذیری، این سامانه ها را برای استفاده در محصولات آرایشی مانند کرم های ضد آفتاب، مرطوب کننده ها، آرایش های طولانی مدت مناسب کرده است (۱۹۳).

در سال ۲۰۱۰ اسماعیل تونسز دژیم و همکارانش، سامانه ای تراپوستی برای دارورسانی از طریق اثرات جذب افزایی نانولوله های کربنی ارائه کردند که در آن از دو داروی ایندومتاسین و دوکوروبیسین به عنوان داروی مورد هدف دارورسانی تراپوستی استفاده شد. نانولوله های کربنی تا حد بسیار زیادی توانست دارورسانی تراپوستی دو داروی یاد شده را افزایش دهد. این سامانه ها با افزایش قابلیت حلالیت و خواص عبورپذیری دارو به عنوان یک سیستم حامل دارویی مفید، شناخته شده است و می تواند با بارگیری زیاد و نفوذ تراپوستی برای داروهای آبگریز

درخت پار یا دندریمر ها ساختارها سه بعدی هستند که از تعداد زیادی مولکول کوچک تشکیل شده اند. این سامانه ها از ذرات کوچک، هم شکل، هم اندازه و با وزن مولکولی مشابه تشکیل می شود. میزان عبور پذیری تراپوستی درخت پارها به ویژگی های فیزیکی شیمیایی مانند شماره نسل، وزن مولکولی، بار سطحی، ترکیب و غلظت آن بستگی دارد. این ساختارها برای عبورپذیری تراپوستی حساس کنندگان به نور در فتوتراپی و داروهای ضد قارچ مناسب هستند. مشکل اصلی این سامانه ها سمیت سلولی و زیستی آنهاست (۱۹۵، ۱۹۶) مزیت اصلی این سامانه ها توانایی قرارگیری دارو با غلظت های مختلف است که برای آزادسازی هدفمند و کابردی بسیار مورد استفاده است. همچنین درخت پارها توانایی حمل داروهای حاجب را دارند.

۵- نانوامولسیون

مکانیسم عبور تراپوستی درخت پارها به اتصال آن ها به چربی غشا مربوط می شود. این ساختارها با اتصال به چربی غشا عبور تراپوستی دارو را افزایش می دهند و همچنین با افزایش حلالیت دارو، باعث افزایش عبور داروهای چربی دوست می شود هر چند برای داروهای آب دوست مناسب نیستند (۱۹۷، ۱۹۸).

پژوهش های پیرامون عبورپذیری تراپوستی داروهای ایندومتاسین (۱۹۹)، ریوفلاوین (۲۰۰) و سورالین (۲۰۱) انجام شده است.

نانوامولسیون ها تقریباً شفاف سامانه های همگن، با ویسکوزیته کم، با ترمودینامیک ناپایدار و کینتیک پایدار هستند که برای دارورسانی قابل استفاده اند (۲۰۲، ۲۰۳). این سامانه ها معمولاً بصورت پراکندگی روغن در آب یا روغن در آب با اندازه ای در حدود نانومتر (کمتر از ۵۰۰ نانومتر) هستند (۲۰۴، ۲۰۵). نانوامولسیون ها به پدیده ی اوسوالد ریپینینگ حساس بوده و در اثر این پدیده؛ خامه

همچنین نانوامولسیون ها با افزایش نفوذ آب به درون پوست، ساختار و قرارگیری کراتینوسیت ها و فیبرهای کلاژن را تحت تأثیر قرار داده و عبور پذیری تراپوستی را افزایش می دهند (۲۱۸). و در پایانه اندازه کوچک ذرات و ترشوندگی ساده ی ذرات منجر به سهولت عبور آنها از لایه های پوست می شود (۲۱۹).

۶- میکرووامولسیون

میکرووامولسیون ها سامانه های امولوسیونی پایداری هستند که قطری ما بین ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر دارند و به لحاظ ترمودینامیکی پایدار هستند (۲۲۰). این سامانه های دارورسانی خود به خودی تشکیل می شوند و بر خلاف نانوامولسیون ها برای تشکیل خود نیازمند انرژی نیستند (۲۲۱). همچنین پدیده ی اسوالد ریپنینگ (Ostwald ripening) در این سامانه ها به ندرت رخ می دهد. این سامانه ها توانایی انحلال هر دو نوع آب و چربی دوست مواد را دارند و معمولاً همراه با مخلوط سورفکتانت و مخلوط کوسورفکتانت فرموله می شوند (۲۲۲).

میکرووامولسیون ها شفاف، تک فاز، با ویسکوزیته ی پایین و همگن هستند. در حامل های دارویی برای دارورسانی تراپوستی، میکرووامولسیون ها کاربردهای فراوانی دارند (۲۲۳). ویسکوزیته ی پایین می تواند تا حدی پذیرش بیماران را نسبت به این سامانه های دارورسانی دچار تردید کند (۲۲۴). مکانیسم عبورپذیری تراپوستی میکرووامولسیون ها مشابه نانو امولسیون هاست و به طور خلاصه عبارتند است از؛ پتانسیل حلالیت بالا برای داروهای آب دوست، جذب افزایی مواد تشکیل دهنده ی میکرومولسیون و افزایش فعالیت ترمودینامیکی دارو در حامل ها (۲۲۵، ۲۲۶).

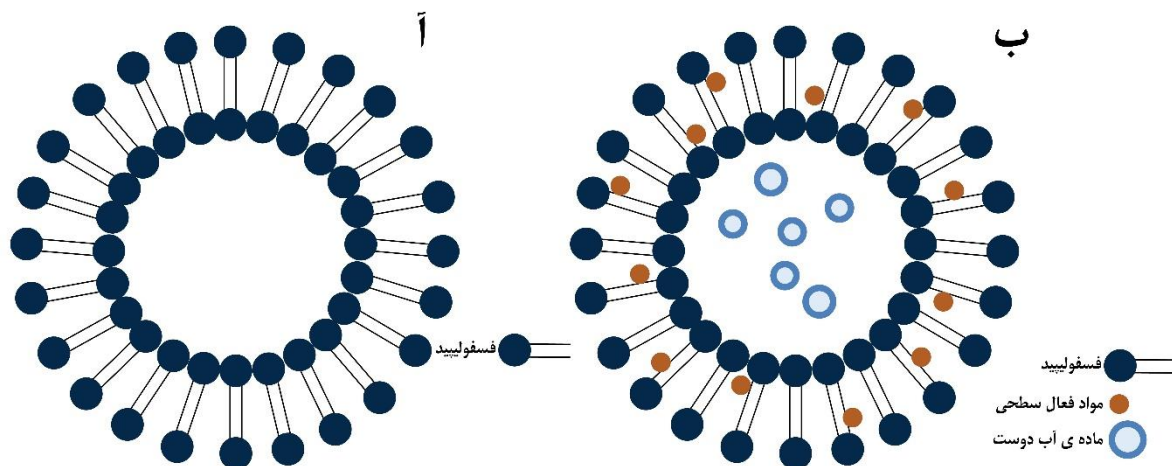
ای، فلوکوله و یا سایر ناپایداری های فیزیکی را از خود نشان می دهند. با این حال می توان با صرف انرژی و استفاده از سورفکتانت ها تا حدی برای زمان زیادی آن ها را پایدار کرد. این سامانه های دارو رسانی؛ غیر سمی و غیر محرک بوده و می توان از آنها علاوه بر مصرف بر روی غشاهای مخاطی و تزریقی، برای مصارف تراپوستی نیز مورد بهره برداری قرار گیرند (۲۰۶، ۲۰۷).

نانوامولسیون ها را به سه روش همگن سازی با فشار بالا (High-pressure homogenization)، ریزمایع شدن (Microfluidization)، دمای فاز واژگون (Phase-inversion temperature) می توان تهیه کرد. به دلیل مشکلات ذاتی مربوط به پایداری معمولاً نانوامولسیون ها را با دوز پایین فرموله می کنند (۲۰۶). از برخی از داروهای فرموله شده با این سامانه برای عبورپذیری تراپوستی می توان به؛ استوفناک (۲۰۸)، سلوکوکسیب (۲۰۹، ۲۱۰)، کافئین (۲۱۱)، سولکونازول (۲۱۲)، کارودیلول (۲۱۳) و فلوواستاتین (۲۱۴) اشاره کرد.

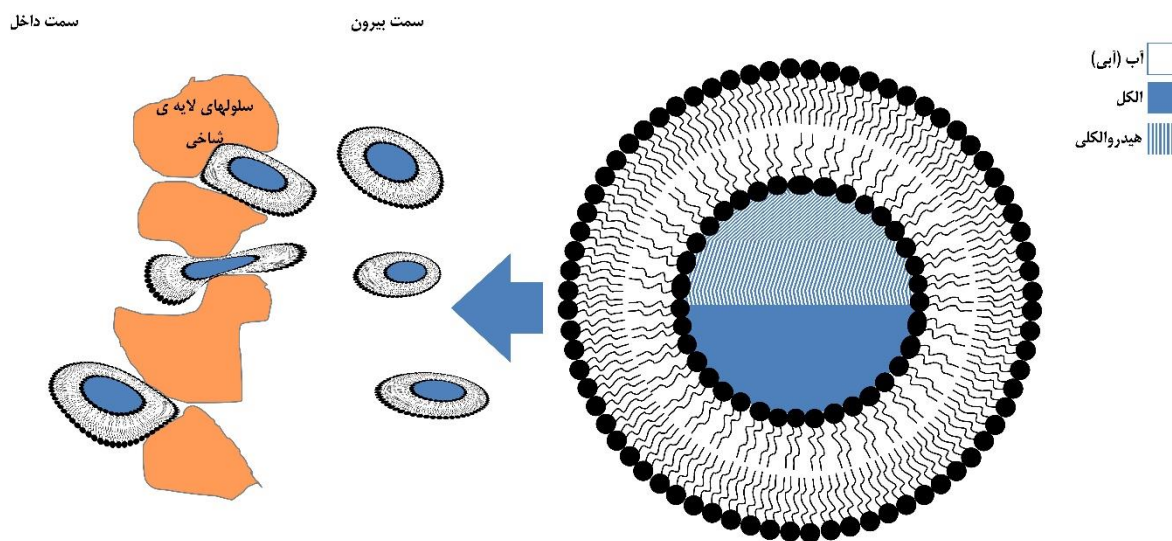
مکانیسم عبورپذیری سامانه های نانو امولسیونی به این صورت است که ابتدا سورفکتانت، کوسورفکتانت و فاز روغنی منجر به اختلال در چربی های پوست می شوند در نتیجه نفوذپذیری به نانوامولسیون ها افزایش می یابد (۲۱۵). همچنین به علت ساختار ویژه ای که این سامانه ها دارند می توانند هر دو نوع ماده ی محلول در چربی یا محلول در آب (به ویژه محلول در چربی) را در خود حل کنند. این سامانه ها شیب غظتی بالایی بر روی پوست برای عبور تراپوستی داروها ایجاد می کنند (۲۱۶). مکانیسم مورد نظر دیگر می تواند در نتیجه ی توانایی ذخیره سازی فاز داخلی نانوامولسیون ایجاد شود و این مکانیسم با ذخیره سازی در فاز داخلی و نفوذ به فاز خارجی دارو عبورپذیری دارو در طول زمان طولانی را توجیه می کند (۲۱۷).



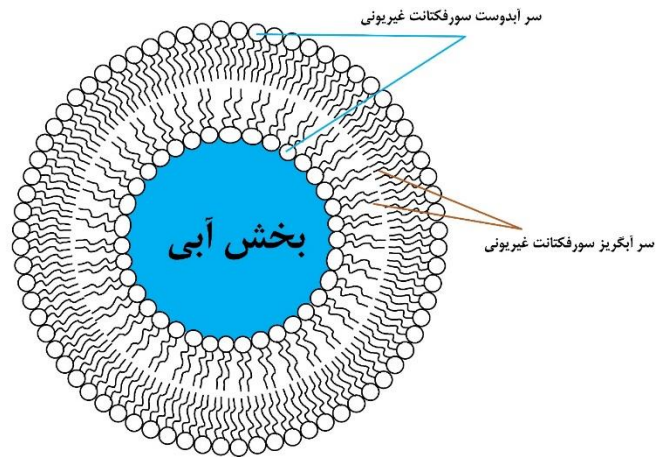
شکل ۱: انواع وزیکل‌ها و مواد سازنده ی آنها



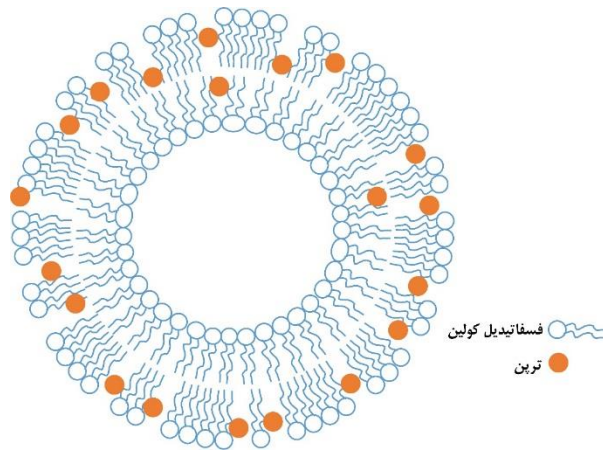
شکل ۲: مقایسه ی ساختار لیپوزوم (آ) و ترانسفوزوم (ب)



شکل ۳: اتوزوم ها و نحوه ی عبور آن ها از سلول های لایه شاخی پوست. (هسته ی اتوزوم ها می تواند حاوی مواد الکلی یا هیدروالکلی باشد)



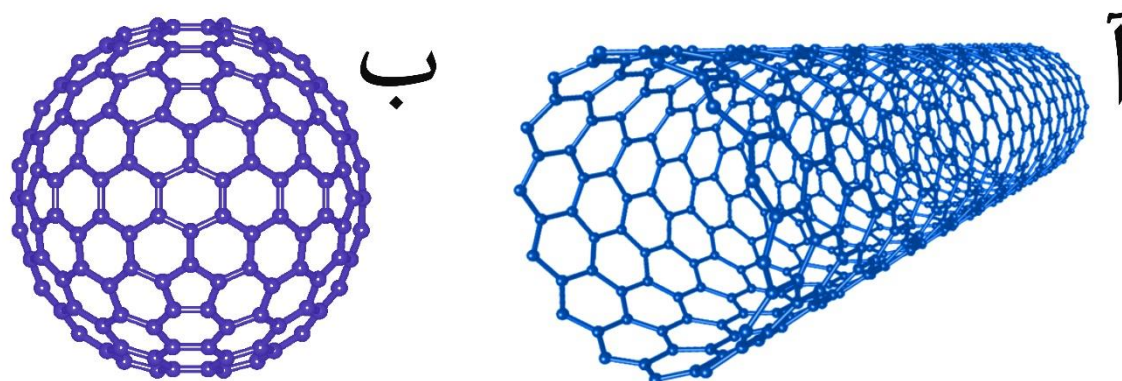
شکل ۴: یک واحد وزیکل نیوزوم



شکل ۵: یک واحد وزیکل اینوزوم



شکل ۶: الگوی قرارگیری ذرات چربی در یک واحد نانو ذره چربی



شکل ۷: نانو لوله ی کربنی (آ) و فلورین (ب)

نتیجه گیری

بر آن بود تا با معرفی اجمالی و نگاهی گذرا به معرفی سامانه های دارورسانی نانو مانند وزیکل ها، نانو ذرات چربی، نانو لوله های کربنی و فلورین ها، درخت پارها (دندریمرها)، نانوامولسیون ها و میکروامولسیون ها پرداخته شود.

استفاده از سامانه های دارورسانی نانو برای دارورسانی پوستی می تواند کمک شایانی به کاهش عوارض ناشی از مصرف خوراکی دارو از جمله عوارض گوارش آن ها نماید. نانوذرات پتانسیل های بالقوه فراوانی برای عبور از سد های پوستی دارند. در این پژوهش تلاش

منابع

- 1-Zhou X, Hao Y, Yuan L, Pradhan S, Shrestha K, Pradhan O, et al. Nano-formulations for transdermal drug delivery: A review. *Chinese Chemical Letters*. 2018;29(12):1713-24.
- 2-Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology*. 2008;26:1261.
- 3-Saadatzadeh A, Salimi A, Zarooni M. Influence of permeation enhancers on the in vitro skin permeation of ketorolac tromethamine through excised rat skin: A mechanistic study 2018. 242 p.
- 4-Ashtikar M, Nagarsekar K, Fahr A. Transdermal delivery from liposomal formulations - Evolution of the technology over the last three decades. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2016;242:126-40.
- 5-Xia X, Hu Z, Marquez MJ. Physically bonded nanoparticle networks: a novel drug delivery system. 2005;103(1):21-30.
- 6-Douglas S, Davis S, Illum LJ. Nanoparticles in drug delivery. 1987;3(3):233-61.
- 7-Lockman PR, Mumper RJ, Khan MA, Allen DD. Nanoparticle technology for drug delivery across the blood-brain barrier. *Drug development and industrial pharmacy*. 2002;28(1):1-13.
- 8-Kreuter J. Nanoparticles and nanocapsules--new dosage forms in the nanometer size range. *Pharmaceutica acta Helvetiae*. 1978;53(2):33-9.
- 9-Soppimath KS, Aminabhavi TM, Kulkarni AR, Rudzinski WE. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. 2001;70(1-2):1-20.
- 10-Cho K, Wang X, Nie S, Shin DMJ. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. 2008;14(5):1310-6.
- 11-Farokhzad OC, Langer R. Impact of nanotechnology on drug delivery. 2009;3(1):16-20.
- 12-Kumari A, Yadav SK, Yadav SC. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. 2010;75(1):1-18.

- 13-Sun C, Lee JS, Zhang MJAddr. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. 2008;60(11):1252-65.
- 14-Sun X, Liu Z, Welscher K, Robinson JT, Goodwin A, Zaric S, et al. Nano-graphene oxide for cellular imaging and drug delivery. 2008;1(3):203-12.
- 15-De Jong WH, Borm PJJJon. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. 2008;3(2):133.
- 16-Hamidi M, Azadi A, Rafiei PJAddr. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. 2008;60(15):1638-49.
- 17-Arruebo M, Fernández-Pacheco R, Ibarra MR, Santamaría JJNt. Magnetic nanoparticles for drug delivery. 2007;2(3):22-32.
- 18-Slaving II, Vivero-Escoto JL, Wu C-W, Lin VS-YJAddr. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. 2008;60(11):1278-88.
- 19-Teymourian H, Salimi A, Khezrian SJB, Bioelectronics. Fe₃O₄ magnetic nanoparticles/reduced graphene oxide nanosheets as a novel electrochemical and bioelectrochemical sensing platform. 2013;49:1-8.
- 20-Salimi A, Motaharitarab E, Goudarzi M, Rezaie A, Kalantari HJJJonpp. Toxicity evaluation of microemulsion (nano size) of sour cherry kernel extract for the oral bioavailability enhancement. 2014;9(1):16.
- 21-Honary S, Zahir FJTJoPR. Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems-a review (Part 1). 2013;12(2):255-64.
- 22-Honary S, Zahir FJTJoPR. Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems-a review (Part 2). 2013;12(2):265-73.
- 23-Moghassemi S, Hadjizadeh AJJocr. Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: an illustrated review. 2014;185:22-36.
- 24-Sosnik A, das Neves J, Sarmiento BJPiPS. Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: a review. 2014;39(12):2030-75.
- 25-Sagar GH, Arunagirinathan M, Bellare JR. Self-assembled surfactant nano-structures important in drug delivery: a review. 2007.
- 26-Luo Y, Wang QJJoAPS. Zein-based micro-and nano-particles for drug and nutrient delivery: A review. 2014;131(16).
- 27-Ma P, Mumper RJJNt. Anthracycline nano-delivery systems to overcome multiple drug resistance: a comprehensive review. 2013;8(3):313-31.
- 28-Koushik O, Rao Y, Kumar P, Karthikeyan RJJNN. Nano drug delivery systems to overcome cancer drug resistance—a review. 2016;7(378):2.
- 29-Goonoo N, Bhaw-Luximon A, Ujoodha R, Jhugroo A, Hulse GK, Jhurry DJJocr. Naltrexone: A review of existing sustained drug delivery systems and emerging nano-based systems. 2014;183:154-66.
- 30-Mazibuko Z, Choonara YE, Kumar P, Du Toit LC, Modi G, Naidoo D, et al. A review of the potential role of nano-enabled drug delivery technologies in amyotrophic lateral sclerosis: lessons learned from other neurodegenerative disorders. 2015;104(4):1213-29.
- 31-Adibkia K, Barzegar-Jalali M, Nokhodchi A, Siah Shadbad M, Omid Y, Javadzadeh Y, et al. A review on the methods of preparation of pharmaceutical nanoparticles. 2009;15(4):303-14.
- 32-Lohani A, Verma A, Joshi H, Yadav N, Karki NJId. Nanotechnology-based cosmeceuticals. 2014;2014.
- 33-Honeywell-Nguyen PL, Bouwstra JA. Vesicles as a tool for transdermal and dermal delivery. Drug discovery today Technologies. 2005;2(1):67-74.
- 34-Gregoriadis G, Florence AT. Liposomes in drug delivery. Clinical, diagnostic and ophthalmic potential. Drugs. 1993;45(1):15-28.
- 35-Karami N, Moghimipour E, Salimi A. Liposomes as a Novel Drug Delivery System: Fundamental and Pharmaceutical Application DEFINITION AND HISTORY2018.
- 36-Mezei M, Gulasekharan V. Liposomes--a selective drug delivery system for the topical route of administration. Lotion dosage form. Life sciences. 1980;26(18):1473-7.
- 37-Eloy JO, Claro de Souza M, Petrilli R, Barcellos JP, Lee RJ, Marchetti JM. Liposomes as carriers of hydrophilic small molecule drugs: strategies to enhance encapsulation and delivery. Colloids and surfaces B, Biointerfaces. 2014;123:345-63.
- 38-Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, Joo SW, Zarghami N, Hanifehpour Y, et al. Liposome: classification, preparation, and applications. Nanoscale research letters. 2013;8(1):102.
- 39-Wagner A, Vorauer-Uhl KJJodd. Liposome technology for industrial purposes. 2011;2011.
- 40-Bangham AD. Surrogate cells or trojan horses. The discovery of liposomes. 1995;17(12):1081-8.
- 41-Ascenso A, Raposo S, Batista C, Cardoso P, Mendes T, Praça FG, et al. Development, characterization, and skin delivery studies of related ultradeformable vesicles: transfersomes, ethosomes, and transethosomes. International journal of nanomedicine. 2015;10:5837-51.
- 42-Ning M, Gu Z, Pan H, Yu H, Xiao K. Preparation and in vitro evaluation of liposomal/niosomal delivery systems for antifungal drug clotrimazole. 2005.

- 43-Shehata T, Ogawara K, Higaki K, Kimura T. Prolongation of residence time of liposome by surface-modification with mixture of hydrophilic polymers. *International journal of pharmaceutics*. 2008;359(1-2):272-9.
- 44-Benech RO, Kheadr EE, Laridi R, Lacroix C, Fliss I. Inhibition of *Listeria innocua* in cheddar cheese by addition of nisin Z in liposomes or by in situ production in mixed culture. *Applied and environmental microbiology*. 2002;68(8):3683-90.
- 45-Laouini A, Charcosset C, Fessi H, Holdich R, Vladislavljević G. Preparation of liposomes: A novel application of microengineered membranes-From laboratory scale to large scale 2013. 272-8 p.
- 46-Kirjavainen M, Urtti A, Jaaskelainen I, Suhonen TM, Paronen P, Valjakka-Koskela R, et al. Interaction of liposomes with human skin in vitro--the influence of lipid composition and structure. *Biochimica et biophysica acta*. 1996;1304(3):179-89.
- 47-Kirjavainen M, Mönkkönen J, Saukkosaari M, Valjakka-Koskela R, Kiesvaara J, Urtti AJ. Phospholipids affect stratum corneum lipid bilayer fluidity and drug partitioning into the bilayers. 1999;58(2):207-14.
- 48-El Maghraby GM, Williams AC, Barry BW. Can drug-bearing liposomes penetrate intact skin? *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2006;58(4):415-29.
- 49-Cevc G, Blume G. Lipid vesicles penetrate into intact skin owing to the transdermal osmotic gradients and hydration force. *Biochimica et biophysica acta*. 1992;1104(1):226-32.
- 50-Romero EL, Morilla MJ. Highly deformable and highly fluid vesicles as potential drug delivery systems: theoretical and practical considerations. *International journal of nanomedicine*. 2013;8:3171-86.
- 51-Kumar A, Pathak K, Bali V. Ultra-adaptable nanovesicular systems: a carrier for systemic delivery of therapeutic agents. *Drug Discov Today*. 2012;17(21-22):1233-41.
- 52-Aggarwal N, Goindi S. Preparation and evaluation of antifungal efficacy of griseofulvin loaded deformable membrane vesicles in optimized guinea pig model of *Microsporum canis*--dermatophytosis. *International journal of pharmaceutics*. 2012;437(1-2):277-87.
- 53-Kateh Shamshiri M, Momtazi-Borojeni AA, Khodabandeh Shahraky M, Rahimi F. Lecithin soybean phospholipid nano-transfersomes as potential carriers for transdermal delivery of the human growth hormone. 2019;120(6):9023-33.
- 54-Yang H, Wu X, Zhou Z, Chen X, Kong M. Enhanced transdermal lymphatic delivery of doxorubicin via hyaluronic acid based transfersomes/microneedle complex for tumor metastasis therapy. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019;125:9-16.
- 55-Abd El-Alim SH, Kassem AA, Basha M, Salama A. Comparative study of liposomes, ethosomes and transfersomes as carriers for enhancing the transdermal delivery of diflunisal: In vitro and in vivo evaluation. *International journal of pharmaceutics*. 2019;563:293-303.
- 56-Waheed A, Aqil M, Ahad A, Imam SS, Moolakkadath T, Iqbal Z, et al. Improved bioavailability of raloxifene hydrochloride using limonene containing transdermal nano-sized vesicles. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2019;52:468-76.
- 57-Ws Z. Pharmacokinetic Study of Lappaconitine Hydrobromide Transfersomes in Rats by LC-MS 2013.
- 58-Duangjit S, Opanasopit P, Rojanarata T, Ngawhirunpat T. Evaluation of meloxicam-loaded cationic transfersomes as transdermal drug delivery carriers. *AAPS PharmSciTech*. 2012;14(1):133-40.
- 59-Milger K, Felix JF, Voswinckel R, Sommer N, Franco OH, Grimminger F, et al. Sildenafil versus nitric oxide for acute vasodilator testing in pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary circulation*. 2015;5(2):305-12.
- 60-Badr-Eldin SM, Ahmed OA. Optimized nano-transfersomal films for enhanced sildenafil citrate transdermal delivery: ex vivo and in vivo evaluation. *Drug design, development and therapy*. 2016;10:1323-33.
- 61-Rajan R, Vasudevan DT. Effect of permeation enhancers on the penetration mechanism of transfersomal gel of ketoconazole. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*. 2012;3(2):112-6.
- 62-Scognamiglio I, De Stefano D, Campani V, Mayol L, Carnuccio R, Fabbrocini G, et al. Nanocarriers for topical administration of resveratrol: a comparative study. *International journal of pharmaceutics*. 2013;440(2):179-87.
- 63-Ahad A, Al-Saleh AA, Al-Mohizea AM, Al-Jenoobi FI, Raish M, Yassin AEB, et al. Pharmacodynamic study of eprosartan mesylate-loaded transfersomes Carbopol(R) gel under Dermaroller(R) on rats with methyl prednisolone acetate-induced hypertension. *Biomedicine & pharmacotherapy=Biomedecine & pharmacotherapie*. 2017;89:177-84.
- 64-Planas ME, Gonzalez P, Rodriguez L, Sanchez S, Cevc G. Noninvasive percutaneous induction of topical analgesia by a new type of drug carrier, and prolongation of local pain insensitivity by anesthetic liposomes. *Anesthesia and analgesia*. 1992;75(4):615-21.
- 65-Singh D, Pradhan M, Nag M, Singh MR. *Ac, nanomedicine, biotechnology*. Vesicular system: versatile carrier for transdermal delivery of bioactives. 2015;43(4):282-90.
- 66-Duangjit S, Pamornpathomkul B, Opanasopit P, Rojanarata T, Obata Y, Takayama K, et al. Role of the charge, carbon chain length, and content of surfactant on the skin penetration of meloxicam-loaded liposomes. *International journal of nanomedicine*. 2014;9:2005-17.

- 67-González-Rodríguez ML, Arroyo CM, Cózar-Bernal MJ, González-R PL, León JM, Calle M, et al. Deformability properties of timolol-loaded transfersomes based on the extrusion mechanism. Statistical optimization of the process. *Drug development and industrial pharmacy*. 2016;42(10):1683-94.
- 68-Choi MJ, Maibach HI. Elastic vesicles as topical/transdermal drug delivery systems. *International journal of cosmetic science*. 2005;27(4):211-21.
- 69-Subongkot T, Ngawhirunpat T. Effect of liposomal fluidity on skin permeation of sodium fluorescein entrapped in liposomes. *International journal of nanomedicine*. 2015;10:4581-92.
- 70-Salimi A, Mohammad Soleymani S. *Transfollicular Drug Delivery Systems*. 2018;13(3):e82403.
- 71-Yasar H. Non-Invasive Vaccination by Nanoparticle-based Messenger RNA (mRNA) Delivery via the Transfollicular Route. 2019.
- 72-Touitou E, Dayan N, Bergelson L, Godin B, Eliaz M. Ethosomes — novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties. *Journal of Controlled Release*. 2000;65(3):403-18.
- 73-Mbah CC, Builders PF, Attama AA. Nanovesicular carriers as alternative drug delivery systems: ethosomes in focus. *Expert Opin Drug Deliv*. 2014;11(1):45-59.
- 74-Dayan N, Touitou E. Carriers for skin delivery of trihexyphenidyl HCl: ethosomes vs. liposomes. *Biomaterials*. 2000;21(18):1879-85.
- 75-Godin B, Touitou E. Erythromycin ethosomal systems: physicochemical characterization and enhanced antibacterial activity. *Current drug delivery*. 2005;2(3):269-75.
- 76-Touitou E. Compositions for applying active substances to or through the skin. Google Patents; 1996.
- 77-Touitou E. Composition for applying active substances to or through the skin. Google Patents; 1998.
- 78-Dubey V, Mishra D, Dutta T, Nahar M, Saraf DK, Jain NK. Dermal and transdermal delivery of an anti-psoriatic agent via ethanolic liposomes. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2007;123(2):148-54.
- 79-Dubey V, Mishra D, Jain NK. Melatonin loaded ethanolic liposomes: physicochemical characterization and enhanced transdermal delivery. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik eV*. 2007;67(2):398-405.
- 80-Dubey V, Mishra D, Nahar M, Jain V, Jain NK. Enhanced transdermal delivery of an anti-HIV agent via ethanolic liposomes. *Nanomedicine*. 2010;6(4):590-6.
- 81-Jain S, Tiwary AK, Sapra B, Jain NK. Formulation and evaluation of ethosomes for transdermal delivery of lamivudine. *AAPS PharmSciTech*. 2007;8(4):E111.
- 82-Rao Y, Zheng F, Zhang X, Gao J, Liang W. In vitro percutaneous permeation and skin accumulation of finasteride using vesicular ethosomal carriers. *AAPS PharmSciTech*. 2008;9(3):860-5.
- 83-Ahmed TA, El-Say KM, Aljaeid BM, Fahmy UA, Abd-Allah FI. Transdermal glimepiride delivery system based on optimized ethosomal nano-vesicles: Preparation, characterization, in vitro, ex vivo and clinical evaluation. *International journal of pharmaceutics*. 2016;500(1):245-54.
- 84-Patel HK, Barot BS, Parejiya PB, Shelat PK, Shukla A. Topical delivery of clobetasol propionate loaded microemulsion based gel for effective treatment of vitiligo: ex vivo permeation and skin irritation studies. *Colloids and surfaces B, Biointerfaces*. 2013;102:86-94.
- 85-Danno K, Horio T, Ozaki M, Imamura S. Topical 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis: a clinical study. *The British journal of dermatology*. 1983;108(5):519-24.
- 86-Garg BJ, Garg NK, Beg S, Singh B, Katare OP. Nanosized ethosomes-based hydrogel formulations of methoxsalen for enhanced topical delivery against vitiligo: formulation optimization, in vitro evaluation and preclinical assessment. *Journal of Drug Targeting*. 2016;24(3):233-46.
- 87-Lin MY, Hayden MKJc. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococcus: recognition and prevention in intensive care units. 2010;38:S335-S44.
- 88-Mohammed MI, Makky AMA, Teaima MHM, Abdellatif MM, Hamzawy MA, Khalil MAF. Transdermal delivery of vancomycin hydrochloride using combination of nano-ethosomes and iontophoresis: in vitro and in vivo study. *Drug Delivery*. 2016;23(5):1558-64.
- 89-Marto J, Vitor C, Guerreiro A, Severino C, Eleutério C, Ascenso A, et al. Ethosomes for enhanced skin delivery of griseofulvin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2016;146:616-23.
- 90-Dave V, Kumar D, Lewis S, Paliwal SJJjodd. Ethosome for enhanced transdermal drug delivery of aceclofenac. 2010;2(1).
- 91-Maxwell A, Priya SJRJoP, Technology. Nanosized Ethosomes-A Promising Vesicular Drug Carrier for Transdermal Drug Delivery. 2019;12(2):876-80.
- 92-Zhang Y, Zhang N, Song H, Li H, Wen J, Tan X, et al. Design, characterization and comparison of transdermal delivery of colchicine via borneol-chemically-modified and borneol-physically-modified ethosome. 2019;26(1):70-7.
- 93-Priyanka K, Singh S. A review on skin targeted delivery of bioactives as ultradeformable vesicles: overcoming the penetration problem. *Current drug targets*. 2014;15(2):184-98.

- 94-Li G, Fan Y, Fan C, Li X, Wang X, Li M, et al. Tacrolimus-loaded ethosomes: physicochemical characterization and in vivo evaluation. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik eV*. 2012;82(1):49-57.
- 95-Elsayed MM, Abdallah OY, Naggar VF, Khalafallah NM. Lipid vesicles for skin delivery of drugs: reviewing three decades of research. *International journal of pharmaceutics*. 2007;332(1-2):1-16.
- 96-Handjani-Vila RM, Ribier A, Rondot B, Vanlerberghie G. Dispersions of lamellar phases of non-ionic lipids in cosmetic products. *International journal of cosmetic science*. 1979;1(5):303-14.
- 97-Kaur IP, Garg A, Singla AK, Aggarwal D. Vesicular systems in ocular drug delivery: an overview. *International journal of pharmaceutics*. 2004;269(1):1-14.
- 98-Vyas SP, Khar RK. Targeted & controlled drug delivery : novel carrier systems. New Delhi, India: CBS Publishers & Distributors; 2004.
- 99-van Hal DA, Bouwstra JA, van Rensen A, Jeremiasse E, de Vringer T, Junginger HE. Preparation and Characterization of Nonionic Surfactant Vesicles. *Journal of Colloid and Interface Science*. 1996;178(1):263-73.
- 100-Schreier H, Bouwstra J. Liposomes and niosomes as topical drug carriers: dermal and transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 1994;30(1):1-15.
- 101-Marianecci C, Di Marzio L, Rinaldi F, Celia C, Paolino D, Alhaique F, et al. Niosomes from 80s to present: the state of the art. *Advances in colloid and interface science*. 2014;205:187-206.
- 102-Tu YS, Fu JW, Sun DM, Zhang JJ, Yao N, Huang DE, et al. Preparation, characterisation and evaluation of curcumin with piperine-loaded cubosome nanoparticles. *Journal of Microencapsulation*. 2014;31(6):551-9.
- 103-Muzzalupo R, Tavano L, Cassano R, Trombino S, Ferrarelli T, Picci N. A new approach for the evaluation of niosomes as effective transdermal drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2011;79(1):28-35.
- 104-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*. *The Korean journal of parasitology*. 2019;57(1):1-8.
- 105-Pokhrel R, Bhattarai N, Baral P, Gerstman BS, Park JH, Handfield M, et al. Molecular mechanisms of pore formation and membrane disruption by the antimicrobial lantibiotic peptide Mutacin 1140. *Physical chemistry chemical physics : PCCP*. 2019;21(23):12530-9.
- 106-Gotz F, Perconti S, Popella P, Werner R, Schlag M. Epidermin and gallidermin: Staphylococcal lantibiotics. *International journal of medical microbiology : IJMM*. 2014;304(1):63-71.
- 107-Manosroi A, Khanrin P, Lohcharoenkal W, Werner RG, Götz F, Manosroi W, et al. Transdermal absorption enhancement through rat skin of gallidermin loaded in niosomes. *International journal of pharmaceutics*. 2010;392(1):304-10.
- 108-Lu B, Huang Y, Chen Z, Ye J, Xu H, Chen W, et al. Niosomal Nanocarriers for Enhanced Skin Delivery of Quercetin with Functions of Anti-Tyrosinase and Antioxidant. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2019;24(12).
- 109-Alsarra IA, Bosela A, Ahmed S, Mahrous GJEJoP, Biopharmaceutics. Proniosomes as a drug carrier for transdermal delivery of ketorolac. 2005;59(3):485-90.
- 110-Patel KK, Kumar P, Thakkar HPJAP. Formulation of niosomal gel for enhanced transdermal lopinavir delivery and its comparative evaluation with ethosomal gel. 2012;13(4):1502-10.
- 111-Varshosaz J, Pardakhty A, Mohsen S, Baharanchi HJDD. Sorbitan monopalmitate-based proniosomes for transdermal delivery of chlorpheniramine maleate. 2005;12(2):75-82.
- 112-Solanki AB, Parikh JR, Parikh RH, Patel MRJAJOPS. Evaluation of different compositions of niosomes to optimize aceclofenac transdermal delivery. 2010;5(3):87-95.
- 113-Manosroi A, Chankhampan C, Manosroi W, Manosroi JJEJoPS. Transdermal absorption enhancement of papain loaded in elastic niosomes incorporated in gel for scar treatment. 2013;48(3):474-83.
- 114-Paolino D, Muzzalupo R, Ricciardi A, Celia C, Picci N, Fresta MJBm. In vitro and in vivo evaluation of Bola-surfactant containing niosomes for transdermal delivery. 2007;9(4):421-33.
- 115-Tavano L, Gentile L, Rossi CO, Muzzalupo RJC, Bointerfaces SB. Novel gel-niosomes formulations as multicomponent systems for transdermal drug delivery. 2013;110:281-8.
- 116-Choi M, Maibach HJSp, physiology. Liposomes and niosomes as topical drug delivery systems. 2005;18(5):209-19.
- 117-Bouwstra JA, Honeywell-Nguyen PL, Gooris GS, Ponc M. Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations. *Progress in lipid research*. 2003;42(1):1-36.
- 118-Mali N, Darandale S, Vavia P. Niosomes as a vesicular carrier for topical administration of minoxidil: formulation and in vitro assessment. *Drug delivery and translational research*. 2013;3(6):587-92.
- 119-Tavano L, Alfano P, Muzzalupo R, de Cindio B. Niosomes vs microemulsions: new carriers for topical delivery of Capsaicin. *Colloids and surfaces B, Bointerfaces*. 2011;87(2):333-9.

- 120-Laouini A, Charcosset C, Fessi H, Holdich RG, Vladislavljevic GT. Preparation of liposomes: a novel application of microengineered membranes--from laboratory scale to large scale. *Colloids and surfaces B, Biointerfaces*. 2013;112:272-8.
- 121-Fahr A, Muller R. Invasomes for therapy of disorders, their preparation and use. Google Patents; 2003.
- 122-Shah SM, Ashtikar M, Jain AS, Makhija DT, Nikam Y, Gude RP, et al. LeciPlex, invasomes, and liposomes: A skin penetration study. *International journal of pharmaceutics*. 2015;490(1-2):391-403.
- 123-Dwivedi M, Sharma V, Pathak K. Pilosebaceous targeting by isotretinoin-loaded invasomal gel for the treatment of eosinophilic pustular folliculitis: optimization, efficacy and cellular analysis. *Drug development and industrial pharmacy*. 2017;43(2):293-304.
- 124-Kamran M, Ahad A, Aqil M, Imam SS, Sultana Y, Ali A. Design, formulation and optimization of novel soft nano-carriers for transdermal olmesartan medoxomil delivery: In vitro characterization and in vivo pharmacokinetic assessment. *International journal of pharmaceutics*. 2016;505(1):147-58.
- 125-Prasanthi D, K. Lakshmi P. Iontophoretic Transdermal Delivery of Finasteride in Vesicular Invasomal Carriers. *Pharmaceutical Nanotechnology*. 2013;1(2):136-50.
- 126-Zhang P, Huang H, Banerjee S, Clarkson GJ, Ge C, Imberti C, et al. Nucleus-Targeted Organoiridium–Albumin Conjugate for Photodynamic Cancer Therapy. 2019;58(8):2350-4.
- 127-Dragiccevic-Curic N, Scheglmann D, Albrecht V, Fahr A. Temoporfin-loaded invasomes: Development, characterization and in vitro skin penetration studies. *Journal of Controlled Release*. 2008;127(1):59-69.
- 128-El-Nabarawi MA, Shamma RN, Farouk F, Nasralla SMJAP. Dapsone-Loaded Invasomes as a Potential Treatment of Acne: Preparation, Characterization, and In Vivo Skin Deposition Assay. 2018;19(5):2174-84.
- 129-Verma DD, Fahr A. Synergistic penetration enhancement effect of ethanol and phospholipids on the topical delivery of cyclosporin A. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2004;97(1):55-66.
- 130-Verma DD, Verma S, McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffman R, Fahr A. Treatment of alopecia areata in the DEBR model using Cyclosporin A lipid vesicles. *European journal of dermatology : EJD*. 2004;14(5):332-8.
- 131-Chen M, Liu X, Fahr A. Skin delivery of ferulic acid from different vesicular systems. *Journal of biomedical nanotechnology*. 2010;6(5):577-85.
- 132-Chen M, Liu X, Fahr A. Skin penetration and deposition of carboxyfluorescein and temoporfin from different lipid vesicular systems: In vitro study with finite and infinite dosage application. *International journal of pharmaceutics*. 2011;408(1-2):223-34.
- 133-Vaddi HK, Ho PC, Chan YW, Chan SY. Terpenes in ethanol: haloperidol permeation and partition through human skin and stratum corneum changes. *Journal of Controlled Release*. 2002;81(1):121-33.
- 134-Sinico C, Fadda AM. Vesicular carriers for dermal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2009;6(8):813-25.
- 135-Yang L, He J, Wen Y, Yi W, Li Q, Lin L, et al. Nanoscale Photodynamic Agents for Colorectal Cancer Treatment: A Review. *Journal of biomedical nanotechnology*. 2016;12(7):1348-73.
- 136-Ranganathan A, Campo J, Myerson J, Shuvaev V, Zern B, Muzykantov V, et al. Fluorescence Microscopy Imaging Calibration for Quantifying Nanocarrier Binding to Cells During Shear Flow Exposure. *Journal of biomedical nanotechnology*. 2017;13(6):737-45.
- 137-Zhang K, Yang P-P, Zhang J-P, Wang L, Wang H. Recent advances of transformable nanoparticles for theranostics. *Chinese Chemical Letters*. 2017;28(9):1808-16.
- 138-Vyas SP, Rai S, Paliwal R, Gupta PN, Khatri K, Goyal AK, et al. Solid Lipid Nanoparticles (SLNs) as a Rising Tool in Drug Delivery Science: One Step Up in Nanotechnology. *Current Nanoscience*. 2008;4(1):30-44.
- 139-Wang K, Yang C, Ye J, Zeng F, Duan Y, Zheng Y, et al. Inhibition Activity of Herpes Virus (HSV) Replication by γ -TIF siRNA-Loaded PLGA-TPGS Nanoparticles In Vitro and In Vivo. *Journal of biomedical nanotechnology*. 2017;13(6):717-26.
- 140-Pardeike J, Hommoss A, Muller RH. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *International journal of pharmaceutics*. 2009;366(1-2):170-84.
- 141-Mehnert W, Mader K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001;47(2-3):165-96.
- 142-Castelli F, Puglia C, Sarpietro MG, Rizza L, Bonina F. Characterization of indomethacin-loaded lipid nanoparticles by differential scanning calorimetry. *International journal of pharmaceutics*. 2005;304(1-2):231-8.
- 143-Teixeira MC, Carbone C, Souto EB. Beyond liposomes: Recent advances on lipid based nanostructures for poorly soluble/poorly permeable drug delivery. *Progress in lipid research*. 2017;68:1-11.

- 144-Siafaka P, Betsiou M, Tsolou A, Angelou E, Agianian B, Koffa M, et al. Synthesis of folate- pegylated polyester nanoparticles encapsulating ixabepilone for targeting folate receptor overexpressing breast cancer cells. *Journal of materials science Materials in medicine*. 2015;26(12):275.
- 145-Manjunath K, Venkateswarlu V. Pharmacokinetics, tissue distribution and bioavailability of clozapine solid lipid nanoparticles after intravenous and intraduodenal administration. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2005;107(2):215-28.
- 146-Siekman B, Westesen K. Preparation and Physicochemical Characterization of Aqueous Dispersions of Coenzyme Q10 Nanoparticles. *Pharmaceutical Research*. 1995;12(2):201-8.
- 147-Muller RH, Keck CM. Challenges and solutions for the delivery of biotech drugs--a review of drug nanocrystal technology and lipid nanoparticles. *Journal of biotechnology*. 2004;113(1-3):151-70.
- 148-Escobar-Chávez JJ, Díaz-Torres R, Rodríguez-Cruz IM, Domínguez-Delgado CL, Morales RS, Ángeles-Anguiano E, et al. Nanocarriers for transdermal drug delivery. 2012;1:3.
- 149-Uchechi O, Ogbonna JD, Attama AA. Nanoparticles for dermal and transdermal drug delivery. *Application of Nanotechnology in Drug Delivery: IntechOpen*; 2014.
- 150-Wissing S, Muller R. The influence of the crystallinity of lipid nanoparticles on their occlusive properties. *International journal of pharmaceutics*. 2002;242(1-2):377-9.
- 151-Winter E, Dal Pizzol C, Locatelli C, Crezkynski-Pasa TB. Development and Evaluation of Lipid Nanoparticles for Drug Delivery: Study of Toxicity In, Vitro and In Vivo. *Journal of nanoscience and nanotechnology*. 2016;16(2):1321-30.
- 152-Nair R, Arun Kumar K, Vishnu Priya K, Sevukarajan MJBSR. Recent advances in solid lipid nanoparticle based drug delivery systems. 2011;3(2):368.
- 153-Jenning V, Thunemann AF, Gohla SH. Characterisation of a novel solid lipid nanoparticle carrier system based on binary mixtures of liquid and solid lipids. *International journal of pharmaceutics*. 2000;199(2):167-77.
- 154-Villalobos-Hernandez JR, Muller-Goymann CC. Sun protection enhancement of titanium dioxide crystals by the use of carnauba wax nanoparticles: the synergistic interaction between organic and inorganic sunscreens at nanoscale. *International journal of pharmaceutics*. 2006;322(1-2):161-70.
- 155-Sun J, Zhang S, Jiang S, Bai W, Liu F, Yuan H, et al. Gadolinium-Loaded Solid Lipid Nanoparticles as a Tumor-Absorbable Contrast Agent for Early Diagnosis of Colorectal Tumors Using Magnetic Resonance Colonography. *Journal of biomedical nanotechnology*. 2016;12(9):1709-23.
- 156-Guo D, Dou D, Li X, Zhang Q, Bhutto ZA, Wang L. Ivermectin-loaded solid lipid nanoparticles: preparation, characterisation, stability and transdermal behaviour. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2018;46(2):255-62.
- 157-Ravi G, Gupta VN, Balamuralidhara VJRJoP, Technology. Rivastigmine Tartrate Solid Lipid Nanoparticles Loaded Transdermal Film: An In vivo study. 2018;11(1):227-.
- 158-Patel KK, Gade S, Anjum MM, Singh SK, Maiti P, Agrawal AK, et al. Effect of penetration enhancers and amorphization on transdermal permeation flux of raloxifene-encapsulated solid lipid nanoparticles: an ex vivo study on human skin. *Applied Nanoscience*. 2019.
- 159-Zhang YT, Han MQ, Shen LN, Zhao JH, Feng NP. Solid Lipid Nanoparticles Formulated for Transdermal Aconitine Administration and Evaluated In Vitro and In Vivo. *Journal of biomedical nanotechnology*. 2015;11(2):351-61.
- 160-Lee MH, Shin GH, Park HJJJoAPS. Solid lipid nanoparticles loaded thermoresponsive pluronic-xanthan gum hydrogel as a transdermal delivery system. 2018;135(11):46004.
- 161-Gu Y, Yang M, Tang X, Wang T, Yang D, Zhai G, et al. Lipid nanoparticles loading triptolide for transdermal delivery: mechanisms of penetration enhancement and transport properties. 2018;16(1):68.
- 162-Sengar V, Jyoti K, Jain UK, Katare OP, Chandra R, Madan J. Lipid nanoparticles for topical and transdermal delivery of pharmaceuticals and cosmeceuticals: A glorious victory. *Lipid Nanocarriers for Drug Targeting: Elsevier*; 2018. p. 413-36.
- 163-Rostamkalaei SS, Akbari J, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Nokhodchi AJC, Biointerfaces SB. Topical gel of metformin solid lipid nanoparticles: A hopeful promise as a dermal delivery system. 2019;175:150-7.
- 164-Muller RH, Radtke M, Wissing SA. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002;54 Suppl 1:S131-55.
- 165-Attama AA, Momoh MA, Builders PFJRindcs. Lipid nanoparticulate drug delivery systems: a revolution in dosage form design and development. 2012;5:107-40.
- 166-Doktorovova S, Souto EB. Nanostructured lipid carrier-based hydrogel formulations for drug delivery: a comprehensive review. *Expert Opin Drug Deliv*. 2009;6(2):165-76.
- 167-Aliasgharlou L, Ghanbarzadeh S, Azimi H, Zarrintan MH, Hamishehkar HJApb. Nanostructured lipid carrier for topical application of N-acetyl glucosamine. 2016;6(4):581.

- 168-Mendes IT, Ruela ALM, Carvalho FC, Freitas JTJ, Bonfilio R, Pereira GR. Development and characterization of nanostructured lipid carrier-based gels for the transdermal delivery of donepezil. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2019;177:274-81.
- 169-Mennini N, Cirri M, Maestrelli F, Mura P. Comparison of liposomal and NLC (nanostructured lipid carrier) formulations for improving the transdermal delivery of oxaprozin: Effect of cyclodextrin complexation. *International journal of pharmaceutics*. 2016;515(1):684-91.
- 170-Elnaggar YS, El-Massik MA, Abdallah OYJJon. Fabrication, appraisal, and transdermal permeation of sildenafil citrate-loaded nanostructured lipid carriers versus solid lipid nanoparticles. 2011;6:3195.
- 171-Vitorino C, Almeida J, Gonçalves L, Almeida A, Sousa J, Pais AJJocr. Co-encapsulating nanostructured lipid carriers for transdermal application: from experimental design to the molecular detail. 2013;167(3):301-14.
- 172-Vitorino C, Almeida A, Sousa J, Lamarche I, Gobin P, Marchand S, et al. Passive and active strategies for transdermal delivery using co-encapsulating nanostructured lipid carriers: in vitro vs. in vivo studies. 2014;86(2):133-44.
- 173-Fan X, Chen J, Shen QJjop. Docetaxel–nicotinamide complex-loaded nanostructured lipid carriers for transdermal delivery. 2013;458(2):296-304.
- 174-Souto EB, Muller RJD, SCIENCES TP. Lipid nanoparticles (solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers) for cosmetic, dermal, and transdermal applications. 2007;166:213.
- 175-Gu Y, Tang X, Yang M, Yang D, Liu JJjop. Transdermal drug delivery of triptolide-loaded nanostructured lipid carriers: Preparation, pharmacokinetic, and evaluation for rheumatoid arthritis. 2019;554:235-44.
- 176-Zhao X, Sun Y, Li ZJDd, development, therapy. Topical anesthesia therapy using lidocaine-loaded nanostructured lipid carriers: tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate-modified transdermal delivery system. 2018;12:4231.
- 177-Guterres SS, Alves MP, Pohlmann AR. Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications. *Drug target insights*. 2007;2:147-57.
- 178-Voon SH, Tiew SX, Kue CS, Lee HB, Kiew LV, Misran M, et al. Chitosan-Coated Poly(lactic-co-glycolic acid)-Diiodinated boron-Dipyromethene Nanoparticles Improve Tumor Selectivity and Stealth Properties in Photodynamic Cancer Therapy. *Journal of biomedical nanotechnology*. 2016;12(7):1431-52.
- 179-Zhao H, Wang Y, Peng J, Zhang L, Qu Y, Chu B, et al. Biodegradable self-assembled micelles based on MPEG-PTMC copolymers: An ideal drug delivery system for vincristine. 2017;13(4):427-36.
- 180-Pegoraro C, MacNeil S, Battaglia G. Transdermal drug delivery: from micro to nano. *Nanoscale*. 2012;4(6):1881-94.
- 181-Edlich RF, Winters KL, Lim HW, Cox MJ, Becker DG, Horowitz JH, et al. Photoprotection by sunscreens with topical antioxidants and systemic antioxidants to reduce sun exposure. *Journal of long-term effects of medical implants*. 2004;14(4):317-40.
- 182-Subash S, Subramanian P. Morin a flavonoid exerts antioxidant potential in chronic hyperammonemic rats: a biochemical and histopathological study. *Molecular and cellular biochemistry*. 2009;327(1-2):153-61.
- 183-Shetty PK, Venuvanka V, Jagani HV, Chethan GH, Ligade VS, Musmade PB, et al. Development and evaluation of sunscreen creams containing morin-encapsulated nanoparticles for enhanced UV radiation protection and antioxidant activity. *International journal of nanomedicine*. 2015;10:6477-91.
- 184-Rother KI. Diabetes treatment--bridging the divide. *The New England journal of medicine*. 2007;356(15):1499-501.
- 185-Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
- 186-Rastogi R, Anand S, Koul V. Electroporation of polymeric nanoparticles: an alternative technique for transdermal delivery of insulin. *Drug development and industrial pharmacy*. 2010;36(11):1303-11.
- 187-Lee P-W, Hsu S-H, Tsai J-S, Chen F-R, Huang P-J, Ke C-J, et al. Multifunctional core-shell polymeric nanoparticles for transdermal DNA delivery and epidermal Langerhans cells tracking. 2010;31(8):2425-34.
- 188-Desai PR, Marepally S, Patel AR, Voshavar C, Chaudhuri A, Singh MJJocr. Topical delivery of anti-TNF α siRNA and capsaicin via novel lipid-polymer hybrid nanoparticles efficiently inhibits skin inflammation in vivo. 2013;170(1):51-63.
- 189-DeMuth PC, Su X, Samuel RE, Hammond PT, Irvine DJJAM. Nano-layered microneedles for transcutaneous delivery of polymer nanoparticles and plasmid DNA. 2010;22(43):4851-6.
- 190-Rancan F, Papakostas D, Hadam S, Hackbarth S, Delair T, Primard C, et al. Investigation of polylactic acid (PLA) nanoparticles as drug delivery systems for local dermatotherapy. *Pharm Res*. 2009;26(8):2027-36.
- 191-McConnell KI, Shamsudeen S, Meraz IM, Mahadevan TS, Ziemys A, Rees P, et al. Reduced cationic nanoparticle cytotoxicity based on serum masking of surface potential. 2016;12(1):154-64.
- 192-Georgakilas V, Perman JA, Tucek J, Zboril R. Broad Family of Carbon Nanoallotropes: Classification, Chemistry, and Applications of Fullerenes, Carbon Dots, Nanotubes, Graphene, Nanodiamonds, and Combined Superstructures. *Chemical Reviews*. 2015;115(11):4744-822.

- 193-Xu ZP, Zeng QH, Lu GQ, Yu ABJCES. Inorganic nanoparticles as carriers for efficient cellular delivery. 2006;61(3):1027-40.
- 194-Degim IT, Burgess DJ, Papadimitrakopoulos F. Carbon nanotubes for transdermal drug delivery. *Journal of Microencapsulation*. 2010;27(8):669-81.
- 195-Lee JH, Nan AJJodd. Combination drug delivery approaches in metastatic breast cancer. 2012;2012.
- 196-Parekh HS. The Advance of Dendrimers - A Versatile Targeting Platform for Gene/Drug Delivery. *Current Pharmaceutical Design*. 2007;13(27):2837-50.
- 197-Esfand R, Tomalia DA. Poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers: from biomimicry to drug delivery and biomedical applications. *Drug Discov Today*. 2001;6(8):427-36.
- 198-D'Emanuele A, Attwood D. Dendrimer-drug interactions. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;57(15):2147-62.
- 199-Chauhan AS, Sridevi S, Chalasani KB, Jain AK, Jain SK, Jain N, et al. Dendrimer-mediated transdermal delivery: enhanced bioavailability of indomethacin. 2003;90(3):335-43.
- 200-Filipowicz A, Wołowiec SJJop. Solubility and in vitro transdermal diffusion of riboflavin assisted by PAMAM dendrimers. 2011;408(1-2):152-6.
- 201-Borowska K, Laskowska B, Magoń A, Mysliwiec B, Pyda M, Wołowiec SJJop. PAMAM dendrimers as solubilizers and hosts for 8-methoxypsoralene enabling transdermal diffusion of the guest. 2010;398(1-2):185-9.
- 202-Salimi AJAJoPfftafAJP. Preparation and evaluation of celecoxib nanoemulsion for ocular drug delivery. 2017;11(03).
- 203-Chevalier Y, Bolzinger M-A. Micelles and Nanoemulsions. *Nanocosmetics*: Springer; 2019. p. 47-72.
- 204-Singh Y, Meher JG, Raval K, Khan FA, Chaurasia M, Jain NK, et al. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2017;252:28-49.
- 205-Sinha P, Srivastava S, Mishra N, Singh DK, Luqman S, Chanda D, et al. Development, optimization, and characterization of a novel tea tree oil nanogel using response surface methodology. 2016;42(9):1434-45.
- 206-Sonneville-Aubrun O, Simonnet JT, L'Alloret F. Nanoemulsions: a new vehicle for skincare products. *Advances in colloid and interface science*. 2004;108-109:145-9.
- 207-Rai VK, Mishra N, Yadav KS, Yadav NPJJocr. Nanoemulsion as pharmaceutical carrier for dermal and transdermal drug delivery: Formulation development, stability issues, basic considerations and applications. 2018;270:203-25.
- 208-Shakeel F, Baboota S, Ahuja A, Ali J, Aqil M, Shafiq SJAP. Nanoemulsions as vehicles for transdermal delivery of aceclofenac. 2007;8(4):191.
- 209-Baboota S, Shakeel F, Ahuja A, Ali J, Shafiq SJAp. Design, development and evaluation of novel nanoemulsion formulations for transdermal potential of celecoxib. 2007;57(3):315-32.
- 210-Shakeel F, Baboota S, Ahuja A, Ali J, Shafiq SJJon. Skin permeation mechanism and bioavailability enhancement of celecoxib from transdermally applied nanoemulsion. 2008;6(1):8.
- 211-Shakeel F, Ramadan WJC, Biointerfaces SB. Transdermal delivery of anticancer drug caffeine from water-in-oil nanoemulsions. 2010;75(1):356-62.
- 212-Yang Q, Liu S, Gu Y, Tang X, Wang T, Wu J, et al. Development of sulconazole-loaded nanoemulsions for enhancement of transdermal permeation and antifungal activity. 2019;14:3955.
- 213-Alkilani AZ, Hamed R, Al-Marabeh S, Kamal A, Abu-Huwajir R, Hamad IJJoDDS, et al. Nanoemulsion-based film formulation for transdermal delivery of carvedilol. 2018;46:122-8.
- 214-Kaur R, Ajitha MJEJoPS. Transdermal delivery of fluvastatin loaded nanoemulsion gel: Preparation, characterization and in vivo anti-osteoporosis activity. 2019:104956.
- 215-Shakeel F, Ramadan W, Gargum HM, Singh R. Preparation and in vivo evaluation of indomethacin loaded true nanoemulsions. *Sci Pharm*. 2010;78(1):47-56.
- 216-Lawrence MJ, Rees GDJAddr. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. 2000;45(1):89-121.
- 217-Khurana S, Jain NK, Bedi PM. Nanoemulsion based gel for transdermal delivery of meloxicam: physico-chemical, mechanistic investigation. *Life sciences*. 2013;92(6-7):383-92.
- 218-Santos P, Watkinson A, Hadgraft J, Lane MJSp, physiology. Application of microemulsions in dermal and transdermal drug delivery. 2008;21(5):246-59.
- 219-Zhou H, Yue Y, Liu G, Li Y, Zhang J, Gong Q, et al. Preparation and characterization of a lecithin nanoemulsion as a topical delivery system. *Nanoscale research letters*. 2009;5(1):224-30.
- 220-Kogan A, Garti NJAic, science i. Microemulsions as transdermal drug delivery vehicles. 2006;123:369-85.
- 221-Salimi A, Jafarinezhad S, Kalantari AJJJoNPP. Transdermal Delivery of Ketorolac Tromethamine Using Microemulsion Vehicles. 2018;13(4).
- 222-Siqueira Leite CB, Coelho JM, Muehlmann LA, Azevedo RB, Sousa MHJCN. Microemulsions as Platforms for Transdermal Delivery of Hydrophilic Drugs-A Review. 2018;14(3):170-8.

- 223-Salimi AJAJoPFftafAJP. Enhanced Stability and Dermal Delivery of Hydroquinone Using Microemulsion-based System. 2018;11(04).
- 224-Valenta C, Schultz K. Influence of carrageenan on the rheology and skin permeation of microemulsion formulations. Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society. 2004;95(2):257-65.
- 225-Kreilgaard M. Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2002;54 Suppl 1:S77-98.
- 226-Makhmalzadeh B, Salimi A, Nazarian A, Esfahani GJJJOPS, research. formulation, characterization and in vitro/ex vivo evaluation of trolamine salicylate-loaded transfersomes as transdermal drug delivery carriers. 2018;9(9):3725-31.

The Use of Nano-Carriers in Transdermal Drug Delivery

Saeed Mohammad Soleymani¹, Hamid Mohammad Soleymani², Anayatollah Salimi^{3*}

1-Resident of Clinical Pharmacy.

2-PhD Student in Chemical Engineering.

3-Associate Professor of Pharmaceutics.

1-Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical, Tehran, Iran.

2-Petroleum Research Laboratory, School of Chemical Engineering, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran.

3-Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Nanotechnology Research Center, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

*Corresponding author:

Anayatollah Salimi; Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Nanotechnology Research Center, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Tel: +989163130905

Email: anayatsalimi2003@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: Transdermal permeability refers to the delivery of medication to the body through the skin for local or systemic treatment. Transdermal drug delivery systems do not have liver first pass effect and gastrointestinal adverse reactions. The use of chemical penetration enhancers and physical absorption systems are obsolete because there are expensive and skin structure. New outlooks are directed towards the use of novel drug delivery systems. Nano-carriers is one of the most important new technologies in the field of novel drug delivery. Nanoparticle formulations have about 10 to 100 nanometers size. Smaller particles are absorbing more easily form the skin surface. **Method:** In the present study, we review previous studies on the use of nano technology in transdermal drug delivery systems and discuss the mechanisms governing their capacity to improve their transdermal permeability.

Conclusion: Different nano technological settings and formulations promote variable degrees of skin permeation. The ability to increase the permeability of therapeutic drugs depend on their characteristics, the physicochemical characteristics of the drugs, and the chosen therapeutic goals.

Key words: Pharmaceutical Nano-carriers, Nano technology, Transdermal drug delivery, Review.

► Please cite this paper as:

Mohammad Soleymani S, Mohammad Soleymani H, Salimi A. The Use of Nano-Carriers in Transdermal Drug Delivery. *Jundishapur Sci Med J* 2020; 19(4):435-464

Received: Dec 13, 2020

Revised: Feb 26, 2019

Accepted: Mar14, 2020