

## کاربرد نانوذرات در دارورسانی پوستی و کاربردهای موضعی

بیماری‌های پوستی می‌توانند باعث اختلال در سلامت فرد و استرس گردند. درمان مناسب، دارویی است که حداقل عوارض و حداکثر اثر را دارد. با طولانی‌تر شدن مواجهه با هدف، تأثیر دارو می‌تواند بیشتر شود. چند راه‌حل پیشنهادی برای غلبه بر این چالش‌ها، استفاده از بهبوددهنده‌های شیمیایی، الکتروپوریشن، آنتی‌فورز و استفاده از نانوذرات به‌عنوان حامل عوامل دارویی است. استفاده از انواع مختلفی از ساختارهای نانو از جمله لیپوزوم‌ها، دندریمرها، اتوزوم‌ها و بسیاری از نانوذرات مینرال می‌تواند باعث جلوگیری از محدودیت‌های همراه با فرمولاسیون‌های معمولی شود. دارورسانی موضعی از سطح پوست نسبت به سایر راه‌ها مزایای زیادی از جمله امکان استفاده از غلظت بالای دارو بر روی پوست، کاهش گردش سیستمیک دارو و به‌دنبال آن کاهش عوارض جانبی، امکان حضور طولانی‌مدت دارو بر سطح و کاهش دفعات مصرف به‌ویژه برای داروهایی با نیمه‌عمر کوتاه دارد. بسیاری از محصولات مرتبط با پوست از جمله استراسورب، دیراکتین و آکزون، با تکنیک‌های ساختاری متفاوت و جدید جهت نفوذ بیشتر به پوست در بازار موجودند.

در این مقاله به معرفی رویکردهای جدید دارورسانی، انواع نانوحامل‌های معدنی و روش‌های افزایش نفوذ عوامل دارویی در پوست پرداخته شده و عوامل مختلفی مانند خواص فیزیکوشیمیایی و سایز نانوذرات و همچنین تأثیرات دستکاری در سطح این ذرات، مورد بحث قرار گرفته است.

**کلیدواژه‌ها:** دارورسانی پوستی، نانوحامل‌های معدنی، پوست، بهبوددهنده‌های نفوذ پوستی

دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۱۰/۲۵ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۱۱/۲۵

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۳۹۶، دوره ۸ (۴): ۲۳۸-۲۳۰

سالار هوشیار<sup>۱</sup>  
شهره نفیسی<sup>۲</sup>  
خدیجه اشتری<sup>۱</sup>  
دکتر بیتا مهروی<sup>۱</sup>

۱. گروه نانو تکنولوژی پزشکی، دانشکده‌ی فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
۲. گروه شیمی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسئول:

دکتر بیتا مهروی

تهران، تقاطع بزرگراه‌های همت و چمران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده‌ی فناوری‌های نوین پزشکی، گروه نانو تکنولوژی پزشکی  
پست الکترونیک:

mehravi.b@iums.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

توجه به تجزیه‌ی آنزیمی و جذب ضعیف این داروها در دستگاه گوارش، از این داروها نمی‌توان به‌صورت خوراکی استفاده کرد<sup>۱</sup>. سیستم‌های دارورسانی پوستی (transdermal drug delivery system) [TDDS] به‌عنوان جایگزین بهتر نسبت به دارورسانی خوراکی و تزریق از راه هایپودرم از زمانی مورد توجه قرار گرفتند که اولین زیست‌چسب پوستی (patch) اسکوپولامین برای نوعی بیماری به‌وسیله‌ی سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) در سال ۱۹۷۹ مورد تأیید قرار گرفت<sup>۲</sup>. در مقایسه با سیستم‌های دارورسانی خوراکی یا سیستمیک، دارورسانی پوستی باعث آزادسازی کنترل‌شده دارو از راه پوست در بیمار شده و این امر می‌تواند تأثیر متابولیسم اولیه‌ی کبدی و عوارض

علی‌رغم تعداد محدودی از داروهایی که قابلیت عبور از پوست را به‌دلیل ویژگی نفوذناپذیری لایه‌ی شاخی پوست دارند، ارزش بازار جهانی محصولات پوستی بین ۲۰ تا ۳۲ میلیارد دلار تا سال ۲۰۲۵ پیش‌بینی می‌شود<sup>۱</sup>. دلایل این گسترش می‌تواند پذیرش بیشتر بیماران و کاهش هزینه‌های توسعه و معرفی تکنولوژی‌های نوین باشد. بیش از ۱۰۰ داروی تولیدشده از فرمولاسیون‌های موجود، در حال حاضر به بازار عرضه می‌شوند که شامل ۹ حوزه‌ی درمانی اصلی هستند و اکنون تقریباً ۱۵٪ از همه‌ی بیماران را در انگلستان شامل می‌شوند. یک چالش عمده برای استفاده‌ی بالقوه و موفقیت‌آمیز از این مولکول‌های هیدروفیل با وزن مولکولی بالا، دارورسانی آن‌هاست. با

ذره‌ای قابل تنظیم و مورفولوژی متنوع‌تری هستند. بنابراین توسعه‌ی ابزارهای جدید نانو برای دارورسانی از راه پوست براساس نانوذرات معدنی یکی از حیطه‌های روبه‌رشد سریع در زمینه‌ی نانوداروهاست.

هدف این مقاله تمرکز بر معیارهای انتخاب و طراحی نانوذرات معدنی برای دارورسانی موضعی و ترنس‌درمال است و به‌طور خلاصه آن‌هایی را که در زمینه‌ی دارورسانی پوستی استفاده شده‌اند - از جمله نانوذرات سیلیکا، طلا، نانوذرات سولفید مس و نانوذرات اکسید آهن ( $Fe_3O_4$ ) - را بیان می‌کند. به‌علاوه برخی از نانوذرات معدنی که به خودی خود نفوذ پوستی کمی دارند، می‌توانند براساس خصوصیات ویژه‌شان مانند عملکرد آنتی‌میکروبیال، اثر شکست نور برای محافظت از نور و تمایل بالا برای یون‌های فلزی برای مصرف موضعی بر روی سطح پوست مورد استفاده قرار گیرند. این نانوذرات شامل نانوذرات نقره، نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید، نانوذرات روی‌اکسید و نانوذرات کلسیم‌کربنات هستند که در این مقاله به‌طور خلاصه بیان می‌شوند. در بخش آخر این مقاله چشم‌انداز دارورسانی پوستی در رابطه با نانوذرات معدنی و کاربردهای موضعی آن‌ها مورد بحث قرار خواهد گرفت.

### ۱) معیارهای طراحی نانوذرات معدنی

پارامترهای فیزیکی نانوذرات مختلف مانند اندازه، ترکیب و مورفولوژی، بر توانایی نفوذ آن‌ها از پوست تأثیرگذار است. مطالعات قبلی در ارتباط با سرعت نفوذ پوستی تعدادی از نانوذرات برای کاربردهای بیومدیکال، نشان داد که ترکیب، شیمی سطح، اندازه‌ی ذره و مورفولوژی پارامترهای اساسی برای بهینه‌سازی طراحی نانوذرات معدنی و لازمه‌ی بی‌خطر کردن آن‌ها هستند و هم‌چنین به‌طور هم‌زمان باعث افزایش نفوذ پوستی آن‌ها می‌شوند.

### ۲) توانایی نفوذ پوستی نانوذرات معدنی

کارآمدی دارورسانی‌های پوستی مختلف از همان

جانبی سیستمیک را کاهش داده و از طریق ایجاد سطح ثابت دوز دارو در خون به هنگام درمان، پذیرش بیمار را افزایش دهد.<sup>۴</sup> در هر صورت کاربردهای گسترده‌ی دارورسانی پوستی را عملکرد حفاظتی بالای پوست به‌ویژه در لایه‌ی استراتوم کورنئوم که یک ارگان لایه‌لایه بوده و پوست را از حمله‌ی عوامل خارجی محافظت می‌کند، محدود می‌کند.<sup>۵</sup> تنها تعداد کمی از داروها هستند که می‌توانند از راه پوست به‌صورت غیرفعال انتشار یافته و به غلظت مؤثری در خون برای درمان بیماری‌ها برسند. معمولاً این داروها چربی‌دوست هستند و وزن مولکولی کمی دارند (کمتر از ۶۰ دالتون).

طی دو دهه‌ی گذشته، تلاش‌ها بیشتر برای بهبود نفوذ دارو از پوست سالم به‌وسیله‌ی تکنیک‌های فیزیکی و شیمیایی مانند اینتوفورز،<sup>۶</sup> سونوفورز،<sup>۷</sup> الکتروپوراسیون،<sup>۸</sup> میکرونی‌دیلینگ،<sup>۹</sup> مگنتوفورز<sup>۱۰</sup> و گسیل پرتو الکترون<sup>۱۱</sup> متمرکز شده بود. بیشتر این روش‌ها ممکن است سبب تحریک پوستی شوند که این امر می‌تواند پذیرش بیمار را کاهش دهد.

امروزه با توجه به خصوصیات فیزیکوشیمیایی منحصربه‌فرد نانوذرات، این ذرات در دسته‌ی بزرگی از عوامل بیومدیکال (زیست‌پزشکی) و به‌عنوان نانوحامل برای دارو در تصویربرداری، تشخیص و درمان در بسیاری از شرایط پزشکی و بیماری‌ها معرفی شده‌اند. در مورد دارورسانی پوستی، نانوذرات می‌توانند نفوذ داروهای ماکرومولکول را از استراتوم کورنئوم افزایش داده، هم‌چنین می‌توانند ایمونوژنیسیته را کاهش دهند و فراهم‌زیستی را بهبود ببخشند.<sup>۱۲</sup> از رایج‌ترین نانوذراتی که برای دارورسانی پوستی استفاده می‌شوند لیپوزوم‌ها<sup>۱۳،۱۴</sup>، نانوذرات جامد - لیپید<sup>۱۵</sup>، میسل‌های پلیمری<sup>۱۶</sup> و نانوذرات معدنی<sup>۱۷،۱۸</sup> هستند. در مقایسه با نانوذرات آلی، نانوذرات فلزی مانند طلا، سیلیکا و نانوذرات اکسید آهن پایدار شیمیایی و مکانیکی بیشتر و فعالیت سطحی بهتری دارند و دارای اندازه‌ی

تجمع نانوذرات شود و بر نفوذ آنها تأثیر بگذارد.<sup>۲۲</sup> Yoo و همکارانش گزارش کردند که لیپوزوم‌های کاتیونی به دلیل اثر دافعه‌ی دونان نفوذ پوستی بیشتری نسبت به لیپوزوم‌های خنثی و کاتیونی دارند.<sup>۲۳</sup>

Monteiro و همکاران، تأثیر بارهای سطحی که به وسیله‌ی نقاط کوانتومی ایجاد می‌شود را بر روی نمونه‌های پوستی‌شان مطالعه کردند. نقاط کوانتومی به ترتیب به وسیله‌ی پلی‌اتیلن گلیکول (خنثی)، پلی‌اتیلن گلیکول - آمین (کاتیونی) و پلی‌اتیلن گلیکول - کربوکسیلیک اسید (آنیونی) پوشانده شدند. نتایج نشان داد نقاط کوانتوم با بار کاتیونی در مقایسه با نقطه‌ی مقابل آن، آنیونی و خنثی (که تنها به لایه‌ی اپی‌درم می‌رسد)، در مدت ۸ ساعت به لایه‌های عمقی‌تری از پوست (لایه‌های درم) نفوذ می‌کنند.<sup>۲۴</sup> گروه Baroli گزارش کردند که نانوذرات ماگمیت تثبیت‌شده با تترامیتل آمونیوم هیدروکساید دارای بارهای منفی (نقطه‌ی ایزوالکتریک  $\text{pH}=6.3$  و  $6.9 \pm 0.9$  نانومتر)، در لایه‌های بیرونی استراتوم کورنئوم تجمع یافتند، در حالی که دسته‌ای از نانوذرات که بار مثبت دارند، موفق به ورود به پوست و تجمع در بخش‌های عمقی‌تر پوست شدند.<sup>۲۲</sup> Rancan و همکارانش دریافتند که برداشت سلولی نانوذرات آمورف (بی‌شکل) سیلیکا که با بارهای مثبت فعال شده‌اند به وسیله‌ی انواع سلول‌های پوستی در شرایط برون‌تنی بیشتر است.<sup>۲۵</sup> اخیراً گروه Kenaras تأثیر بار نانوذرات طلا را در برهم‌کنش بین پوست و نانوذرات بررسی کردند. آنها دریافتند که مقدار نفوذ نانوذرات پوشانده‌شده با پلی‌اتیلن‌گلیکول - آمین بیشتر (۶-۲ برابر) از آن‌هایی بود که با بار منفی (پوشانده‌شده با پلی‌اتیلن‌گلیکول - کربوکسیلیک اسید) پوشیده شده بودند.<sup>۲۶</sup> به‌طور خلاصه پوست نرمال با خاصیت اسیدی نفوذ نانوذرات با بار کاتیونی را تسهیل می‌کند.

## ۲-۲) آب‌دوستی

آنچه در مورد پوست منحصر به فرد است، تفاوت

ابتدا همواره به‌وسیله توانایی نفوذ از راه پوست تعیین می‌شود و نفوذ پوستی مؤثر اولین معیاری است که در طراحی و ارزیابی نانوذرات برای دارورسانی از راه پوست در نظر گرفته می‌شود.

خصوصیات فیزیکوشیمیایی شامل شارژ سطحی، آب‌دوستی/ آب‌گریزی، اندازه و شکل در نفوذ پوستی نانوذرات تأثیرگذارند. نانوذرات می‌توانند از سه راه در پوست نفوذ یابند (شکل ۱) (در مقاله ارسال شده شکلی وجود ندارد!):

۱. از راه فولیکول‌های مو مرتبط با غدد سباسه
  ۲. از راه ماتریکس لیپیدی (لایه‌ی شاخی سالم یا استراتوم کورنئوم)
  ۳. از راه منافذ غدد عرقی.<sup>۱۹</sup>
- استراتوم کورنئوم که بیرونی‌ترین لایه‌ی پوست و اسیدی<sup>۲۰</sup>، چربی‌دوست و فشرده‌تر از پوست سالم است، سد اولیه در برابر نانوذرات است. به‌طور معمول نانوذرات معدنی با بار مثبت، چربی‌دوستی سطحی بالا و اندازه‌ی ذره‌ای کمتر از ۱۰ nm می‌توانند به‌صورت غیرفعال در استراتوم کورنئوم نفوذ کنند و به لایه‌های عمقی‌تر پوست دست یابند.<sup>۲۱</sup>

## ۱-۲) بار سطحی

نانوذرات معدنی می‌توانند بارهای متفاوتی را در سطح خود حمل کنند (مثبت، منفی یا خنثی). همگنی و پایداری محلول نانوذرات به بار سطحی وابسته است. در نقطه‌ی ایزوالکتریک - که بار سطحی وجود ندارد - نانوذرات به دلیل نبود دافعه‌ی الکتریسیته‌ی ساکن که آنها را از هم جدا نگه می‌دارد، متراکم می‌شوند. بار سطحی نانوذرات هم‌چنین می‌تواند بر برهم‌کنش بین نانوذرات و پوست تأثیر بگذارد، بنابراین بر توانایی نفوذ پوستی مؤثر باشد. در رابطه با برداشت سلولی نانوذرات با بار سطحی آنیونی، پوست اسیدی که بارهای منفی را در شرایط pH خنثی حمل می‌کند نیز می‌تواند بر اساس الکتریسیته‌ی ساکن نانوذرات با بار منفی را دفع کند و در نتیجه باعث

عمقی تری از استراتوم کورنئوم و حتی لایه‌ی زنده اپیدرم برسند<sup>۲۲</sup>. نانوذرات بزرگتر از ۲۰ nm از طریق فولیکول‌های مو به پوست نفوذ می‌کنند و به لایه‌های عمقی تر پوست (مانند پری‌فولیکولاردرم) می‌رسند. گاهی اوقات نانوذرات در فولیکول‌های مو تجمع یافته و به تدریج با تولید چربی آزاد می‌شوند. منافذ فولیکول مو تنها ۰.۱٪ از سطح کل پوست سالم انسان را تشکیل می‌دهند بنابراین نقش نفوذ پوستی از طریق فولیکول‌های مو اغلب ناچیز در نظر گرفته می‌شود و در اهمیت آن بحث وجود دارد<sup>۲۹</sup>. به‌علاوه اینکه بین نفوذ و اندازه ارتباط وجود دارد اما قطعی نیست. بیشتر یافته‌ها نشان داده‌اند که نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید (موجود در ضدآفتاب‌ها) در بسیاری از لایه‌های بیرونی استراتوم کورنئوم باقی می‌مانند و بدون در نظر گرفتن اندازه، شکل و ویژگی‌های سطحی نمی‌توانند به لایه‌های عمقی تر نفوذ کنند<sup>۳۰</sup>. هم‌چنین عقیده بر این است که انعطاف و ماساژ دادن پوست می‌تواند نفوذ نانوذرات معدنی را افزایش دهد<sup>۳۱،۳۲</sup>.

#### ۴-۲) شکل ذره‌ای

مطالعات پیشین نشان‌دهنده‌ی تأثیر شکل و مورفولوژی نانوذرات بر توانایی نفوذ پوستی آن‌ها بود. Monteiro و همکاران توانایی نفوذ نقاط کوانتوم با شکل کره‌ی هسته - پوسته را با آن‌هایی که تخم‌مرغی شکل هستند، مقایسه کردند. نانوذرات کره‌ی به‌صورت عمقی به لایه‌های درم نفوذ می‌کنند، درحالی‌که نانوذرات تخم‌مرغی در عرض ۸ ساعت تنها در سطح لایه‌ی اپیدرم تجمع می‌یابند که این امر به تفاوت در شکل آن‌ها مربوط است. هر دو نانوذرات دارای بار سطحی کاتیونی و اندازه‌ی هیدرودینامیک یکسانند<sup>۲۴</sup>. اخیراً kanaras و همکاران مشاهده کردند که نانومیله‌های طلا در پوست با مقادیری بیشتری نسبت به نانوذرات کره‌ی یافت می‌شوند که این امر نشان می‌دهد شکل نانوذرات (تمام موارد دیگر در آن‌ها یکسان است) به‌طور چشمگیری بر توانایی آن‌ها در

آب‌دوستی پوست در لایه‌های مختلف آن است. این تغییرات نسبت آب‌دوستی - آب‌گریزی نفوذ مولکول‌های آب‌دوست و آب‌گریز را به لایه‌های عمقی تر محدود می‌کند. مولکول‌هایی با طبیعت دوگانه دوستی (تعادلی بین آب‌دوستی و چربی دوستی در مناطق مختلف یک مولکول) می‌توانند به‌طور مؤثری در پوست نفوذ کنند. یافته‌های مختلف نشان داده که نانوذرات با طبیعت دوگانه دوست نسبت به مولکول‌های آب‌دوست یا آب‌گریز به لایه‌های عمقی تری از پوست نفوذ می‌کنند و اخیراً Iannuccelli و همکاران نفوذ نانوذرات آب‌دوست سیلیکا ساده (غیرپوشانده‌شده) و نانوذرات سیلیکا پوشانده‌شده با لیپید در استراتوم کورنئوم انسان را در شرایط درون‌تنی مطالعه کردند و دریافتند که ذرات سیلیکا آب‌گریز پوشانده‌شده با لیپید توانایی نفوذ پوستی بیشتری نسبت به انواع ساده‌ی آب‌دوست دارند<sup>۲۷</sup>. هم‌چنین گزارش شده که نقاط کوانتوم پوشانده‌شده با پلی‌اتیلن‌گلیکول آب‌دوست با اندازه‌ی ۴/۶ nm می‌توانند به لایه‌ی درم نفوذ کنند، درحالی‌که نفوذ پوستی نقاط کوانتوم پوشانده‌شده با پلی‌اتیلن‌گلیکول با اندازه‌ی ۳۷ nm نمی‌توانند از پوست سالم موش عبور کنند<sup>۲۴،۲۸</sup>. این نتایج نشان می‌دهند که تغییر در اندازه‌ی ذرات تأثیر بیشتری بر نفوذ پوستی نسبت به آب‌دوستی دارد؛ به‌ویژه در مورد نانوذرات معدنی، اندازه نقش مهم‌تری در نفوذ پوستی نسبت به آب‌دوستی دارد.

#### ۳-۲) اندازه‌ی ذره‌ای

اندازه‌ی نانوذرات نقش اساسی در میزان نفوذ پوستی آن‌ها دارد. تلاش‌های بسیاری صرف مطالعه بر تأثیر اندازه‌ی ذره‌ای بر عمق نفوذ پوستی شده است. هرچند هنوز در ارتباط بین نفوذ پوستی و اندازه‌ی نانوذرات بحث است. این امر که نانوذرات سخت کوچک‌تر از ۱۰ nm می‌توانند از زمینه‌ی لیپیدی استراتوم کورنئوم و منافذ فولیکول عبور کنند، کاملاً تأیید شده است. برخی از آن‌ها ممکن است به لایه‌های

نفوذ پوستی تأثیر می‌گذارد.<sup>۲۶</sup>

### ۳) استراتژی‌های مهندسی سطح

همان‌طور که در بالا توضیح داده شد، پارامترهای فیزیکوشیمیایی مانند بار سطحی، آب‌دوستی و اندازه‌ی نانوذرات در مهندسی سطح نانوذرات برای دستیابی به سرعت نفوذ پوستی بیشتر بسیار بااهمیت است؛ به‌علاوه اصلاح سطحی بر روی خصوصیات بارگذاری دارو و آزادسازی دارو تأثیر می‌گذارند و نیز بر پایداری نانوذرات مؤثرند.

امروزه اصلاح سطحی نانوذرات به هنگام سنتز یا بعد از سنتز ذرات قابل انجام است. برای داشتن یک سوسپانسیون پایدار نانوذرات، به‌طور معمول از پایدارکننده‌های مختلفی طی مراحل سنتز استفاده می‌شود. برای مثال، نانوذرات طلا اغلب با سیترات پوشانده می‌شوند تا پراکندگی پایداری در محلول‌های آبی که از راه احیای شیمیایی نمک‌های طلا تهیه می‌شوند، به‌دست بیاید. نانوذرات upconversion با سطوح آبریز معمولاً با ایجاد پوششی از اولئیک اسید به روش حلال - دمایی به‌دست می‌آیند. تاکنون استراتژی‌های مختلفی برای اصلاح سطح نانوذرات شامل جذب فیزیکی، اتصال کووالان، سرهم‌شدن لایه‌لایه، تبادل لیگاند و پلیمریزاسیون وجود داشته است.<sup>۳۳،۳۴</sup>

روش جذب فیزیکی براساس برهم‌کنش‌های آب‌گریز - آب‌دوستی است که بین انواع پوشش‌های دوگانه‌دوست با نانوذرات اتفاق می‌افتد. نانوذرات upconversion آب‌دوست با ایجاد پوشش پلی‌اتیلن‌گلیکول دوگانه‌دوست یا کیتوزان بر سطح نانوذرات آب‌گریز به روش جذب فیزیکی ایجاد می‌شوند<sup>۳۵،۳۶</sup>. به‌عنوان مثال Jon و همکارانش نانوذرات اکسید آهن سوپرپارامگنتیک را با ایجاد پوششی از پلیمرهای دوگانه‌دوست ضدآلاینده‌های زیست‌محیطی به روش برهم‌کنش‌های واندروالس آب‌دوست - آب‌گریز برای کاربرد تصویربرداری سرطان در شرایط

درون‌تنی تهیه کردند.<sup>۳۷</sup>

پیوند کووالان معمول‌ترین روش برای اصلاح سطح نانومواد است. در مورد نانوذرات فلزات نجیب، اغلب مولکول‌های دارای گروه سولفیدریل (مانند تیول و DNA تیول‌دار) استفاده می‌شود که باندهای فلز - سولفور تشکیل شده و اجازه‌ی شناسایی پوشش‌ها را با گروه‌های فعال مختلف (برای مثال COOH-، -NH<sub>2</sub> و -OH) به‌وسیله‌ی پروب‌های فلوروسنت شیمیایی را می‌دهد. بیومولکول‌ها (مانند آپتامرها، آنتی‌بادی‌ها، الیگونوکلئوتیدها و پروتئین‌ها) نیز می‌توانند به روش برهم‌کنش الکتروستاتیک یا واکنش‌های کووالان برای کاربردهای مختلف اتصال یابند. رایج‌ترین واکنش کووالان برای اصلاح سطح، واکنش آمیداسیون بین گروه‌های کربوکسیل و گروه‌های آمینو در حضور N - اتیل - N - (۳ - دی‌متیل - آمینوپروپیل) کربودی‌امید هیدروکلرید و N - هیدروکسی سوکسینیمید است. برای مثال Lucarini و همکارانش نانوذرات طلا اصلاح‌شده با تیول را از طریق باند طلا - سولفور ایجاد کردند و از آن‌ها به‌عنوان سیستم‌های میزبان برای مشخص کردن تمایل آن‌ها نسبت به پروب‌های رادیکال مختلف استفاده کردند.<sup>۳۸</sup> هم‌چنین Mirkin نانوذرات طلا پوشانده‌شده با سیترات را به‌وسیله‌ی (siRNA) آر‌ان‌ای خاموشگر) تیوله دورشته‌ای اصلاح کردند تا بیان ژن‌هایی را در پوست با مداخله‌ی RNA مهار کنند.<sup>۱۸</sup> علاوه‌بر این سیلان نیزه‌کردن با واکنشگر سیلان تکنیک مفید دیگری است که برای تغییر سطح کووالان نانوذرات دارای هیدروکسیل مانند سیلیکا، اکسیدفلزات و نیمه‌رساناها به‌کار می‌رود. Ying و همکارانش سنتز نانوذرات فعال‌شده با ایجاد پوشش سطحی سیلان، به‌وسیله‌ی سیلان‌های تجاری موجود را گزارش کردند. Lee و همکارانش نانوذرات اکسید آهن جدیدی پوشانده‌شده با ۳ - آمینو پروپیل تری متوکسی سیلان را برای تصویربرداری رزونانس

بار منفی PSS تهیه شدند. دگزامتازون در دمای ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به دلیل افزایش حلالیت در آب یا افزایش ضریب پخش به دلیل حرارت، آزاد شد. هم‌چنین سرعت آزادشدن به‌طور معکوس با نسبت تعداد لایه‌های PDAC-PSS در ارتباط بود<sup>۴۳</sup>.

غیرفعال کردن سطح با روش تبادل لیگاند باعث تغییر خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات می‌شود. اساس تبادل لیگاند این است که لیگاندهای جدید باید تمایل بیشتری به نانوذرات نسبت به انواع اصلی آن نشان دهند. Huang و همکارانش روشی را برای پیوند تعداد زیادی از گروه‌های کربوکسیل دارای پلیمرهای کونژوگه به سطح نانوذرات اکسید آهن از راه تبادل لیگاند با اولئیک اسید گزارش کردند. این نانوذرات پوشانده‌شده با پلیمرهای کونژوگه سپس با سدیم کربنات برای کاربردهای دارورسانی و تصویربرداری سلولی یونیزه می‌شوند<sup>۴۴</sup>. پلیمریزاسیون به شروع پلیمریزه‌شدن گروه‌های شیمیایی اولیه‌ای که به سطح نانوذرات وصل می‌شوند تا تغییر سطح کنترل‌شده‌ای در نانوذره به‌وجود آورند، گفته می‌شود. در این میان روش پلیمریزاسیون رادیکال یکی از قدرتمندترین آن‌ها می‌باشد و به‌طور گسترده برای دستیابی به تغییر سطح نانوذرات سیلیکا و اکسیدفلزات به‌کار می‌رود. Messersmith و همکاران پوسته‌های پلیمری پلی‌متیل متا آکریلات را به نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید با روش پلیمریزاسیون رادیکال انتقال اتمی آغازشده از سطح (SI-ATRP) پیوند زدند<sup>۴۵</sup>. Li و همکاران سنتز هیبریدهای اکسیدروی پوشانده‌شده با پلیمرهای پرشاخه را با روش خودتراکمی SI-ATRP با به‌کاربردن پارا - کلرومتیل‌استیرن به‌عنوان مونومر و ۱۰ و ۱ - فن آنترویلین/Cu(I)Br به‌عنوان کاتالیست، گزارش کردند<sup>۴۶</sup>. عبداللهی و همکاران روش جدیدی برای تغییر سطح نانوذرات با به‌کاربردن مونومرهای سولفونه آب‌دوست نمک سدیم (استیرن سولفونیک اسید و ۲ - اکریلامید - ۲ - متیل - ۱ - پروپان

مغناطیسی در شرایط برون‌تنی و درون‌تنی سنتز کردند. اصلاح سطح نانوذرات براساس سایر واکنش‌های کووالان نیز گزارش شده است<sup>۳۹</sup>. گروه مطالعاتی Lin نانوذرات سیلیکای نشان‌دار فعال‌شده با بورونیک‌اسید به‌روش پلیمریزاسیون با رادیکال‌های آزاد را برای شناسایی و تغلیظ گلیکوپروتئین سنتز کردند<sup>۴۰</sup>. Binder نانوذرات لومینسنت کادمیوم‌سلنید را با لیگاندهای قطبی به روش شیمی «Click» به‌واسطه‌ی مس (I) برای هدایت یک پروسه‌ی شناسایی سوپرامولکولار فعال کرد<sup>۴۱</sup>.

سنتز نانوذرات به‌صورت لایه‌به‌لایه (Layer by Layer) برای اصلاح نانوذرات براساس جذب الکترواستاتیک ضعیف بین گونه‌هایی با بار مثبت و منفی می‌باشد که این امر اجازه‌ی بارگذاری مقدار زیادی دارو در نانوذرات را می‌دهد. Verkataman و همکارانش یک پروتئین ترشحی، اسیدی و غنی از سیستئین به همراه siRNA را در چندین لایه از نانوذرات هیدروکسی آپاتیت (HA) که به‌صورت تجاری در دسترس بوده و با روش لایه‌به‌لایه با پلی - L - آرژنین‌ودکستران سولفات اصلاح‌شده بود را به‌صورت کپسول درآوردند (کپسول HA/ARG/DXS/ARG/SPARC نامیده شد). SPARC-siRNA می‌تواند به‌وسیله‌ی این نانوذرات برای خاموش کردن مؤثر ژن در فیبروبلاست‌ها وارد سیتوپلاسم شود<sup>۴۲</sup>. Piko و همکارانش هسته‌ی دگزامتازون جامد را با (پلی - دی‌آلیل‌دی‌متیل آمونیوم کلرید) - پلی - (استیرن سولفونات) (PDAC-PSS) به‌عنوان پوسته به‌صورت لایه‌به‌لایه به‌منظور دارورسانی پاسخ‌دهنده به دما، پوشاندند. به دلیل حلالیت کم دگزامتازون در آب، نانوذرات دگزامتازون جامد با اندازه‌ی متوسط  $200 \pm 100$  nm به‌وسیله‌ی تکنیک تبخیر حلال - دوگانه به‌دست آمدند. به‌دنبال آن، نانوذرات کور - شل کپسوله‌شده دگزامتازون با سرهم‌شدن لایه‌های تغییریافته با بار مثبت PDAC و

کمتر از ۲۰ nm سمیت بیشتری از انواع بزرگ‌تر از ۲۰ nm دارند و ذرات سیلیکا با بار منفی سمیت بیشتری از انواع با بار منفی کمتر دارا هستند.<sup>۵۳</sup> Choy و همکاران ویتامین ث را در لایه‌ی میانی اکسید روی با استفاده از واکنش هم‌رسوبی به‌منظور دستیابی به ویتامین ث - اکسید روی هیدراته‌شده با پوسته‌ی سیلیکای متخلخل به‌وسیله هیدرولیز تترا اتیل اورتو سیلیکات (که vitabrid-c نامیده می‌شود) انکپسوله کردند. نتایج نشان داد که مقادیر ویتامین ث که به‌طور کامل در پوست نفوذ می‌کند، در شرایط برون‌تنی به‌ترتیب ۱۲، ۱۰/۴ و ۷/۹ میکروگرم بر سانتی‌متر مربع به‌ترتیب برای پودر vitabrid-c، vitabrid-c حاوی امولسیون آب در روغن و امولسیون روغن در آب ویتامین ث بود که این امر می‌تواند توضیح‌دهنده‌ی این مسأله باشد که vitabrid-c جذب بالایی از گونه‌های شیمیایی (مانند اسیدهای چرب و سدیم کلرید) را که در عروق و ترشحات پوستی وجود دارند، نشان می‌دهد و متعاقب آن واکنش تبادل بین گونه‌های جذب‌شده و ویتامین ث ممکن است آزادسازی ویتامین ث را افزایش دهد. این نتایج پیشنهادکننده‌ی این مسأله است که نانوهیبریدهای vitabrid-c می‌توانند در رساندن ویتامین ث به پوست مفید باشند.<sup>۵۴</sup> گروه گاسپرلین نشان دادند که اضافه‌کردن سیلیکا کلوئیدی به میکروامولسیون‌ها می‌تواند رساندن ویتامین ث و ای را به نمونه‌های جداشده از پوست افزایش دهد. این نتایج با تأثیر دوگانه‌ی سیلیکا کلوئیدی توضیح داده می‌شود: (۱) اضافه‌کردن سیلیکای کلوئیدی به میکروامولسیون‌ها باعث افزایش چشمگیر حلالیت ویتامین در میکروامولسیون‌ها می‌شود (۲۳۰ برابر برای ویتامین ای آب‌گریز و ۱/۲ برابر برای ویتامین ث آب‌دوست)، بنابراین فراهم‌زیستی هر دو ویتامین افزایش می‌یابد. (۲) سیلیکا کلوئیدی در لایه‌های بالایی استراتوم کورنئوم انتشار می‌یابد و به مقدار زیادی ویتامین‌هایی که در اپیدرم نفوذ کرده‌اند

سولفونیک‌اسید) ارائه کردند که باعث آغاز SI-ATRP در سطح نانوذرات سیلیکا می‌شد.<sup>۴۷</sup>

#### ۴) نانوذرات معدنی که برای دارورسانی پوستی به کار می‌روند

نانوذرات معدنی به‌دلیل خصوصیات منحصربه‌فرد شیمیایی، فیزیکی و نوری به‌طور وسیعی در تعداد زیادی از زمینه‌ها مانند کاتالیز، حس‌گرها، سلول‌های خورشیدی و نانوداروها به‌کار می‌روند.<sup>۴۸-۵۱</sup> امروزه نانوذرات معدنی زیادی به‌طور موفقیت‌آمیز در دارورسانی پوستی براساس طراحی منطقی که در این بخش توضیح داده می‌شود، به‌کار می‌روند.

#### ۴-۱) نانوذرات سیلیکا

سیلیکای کلوئیدی به‌طور وسیعی به‌عنوان یک افزودنی رئولوژیکی در محصولات مراقبت شخصی به‌منظور کنترل سیالیت به‌کار می‌رود. در گذشته‌ی نه‌چندان دور، نانوذرات سیلیکای دارای تخلخل به‌عنوان نانوحامل‌های ژن‌ها و داروها کشف شدند. نانوذرات سیلیکا دارای محدوده‌ی وسیعی از اندازه‌ی ذره‌ای، حجم منافذ قابل کنترل، ظرفیت لود دارویی بالا و دارای گروه‌های سیلانول فراوان به‌منظور تغییر سطح و فعال‌سازی دارا هستند و به‌طور وسیع در دارورسانی استفاده می‌شوند. تلاش‌های گسترده‌ای انجام شد تا سمیت و توانایی نفوذ پوستی آن‌ها به دست بیاید. Rancan و همکاران با استفاده از نمونه‌برداری سیانوآکریلات نشان دادند که نانوذرات سیلیکا به‌صورت وابسته به اندازه در پوست تجمع می‌یابند و پوست انسان می‌تواند حتی بعد از ازبین‌بردن جزئی سد پوستی از نفوذ ذرات بزرگ‌تر از ۷۵ nm جلوگیری کند.<sup>۲۵</sup>

یافته‌های گروه Iannuccelli نشان داد که نانوذرات سیلیکای چربی‌دوست می‌توانند به لایه‌های عمقی‌تری از پوست در مقایسه با نوع آب‌دوست آن نفوذ کنند.<sup>۲۷</sup> Son و همکارانش دریافتند که نانوذرات با اندازه‌ی

را افزایش می‌دهند.<sup>۵۵</sup>

Scalia و همکاران دو افزایش‌دهنده‌ی نفوذ یعنی نانوذرات لیپیدی (۵۲۷ nm) و سیلیکای کلئیدی (۴۸۶ nm) را برای رساندن کوئرستین به پوست انسان در شرایط درون‌تنی را مقایسه کردند. آن‌ها دریافتند که اضافه کردن نانوذرات لیپیدی، تجمع کوئرستین را در لایه‌های بیرونی به مقدار چشمگیری افزایش نمی‌دهد، درحالی که اضافه کردن سیلیکای کلئیدی مقادیر نفوذی این دارو را در استراتوم کورنئوم از ۱۸٫۱٪ به ۲۶٫۷٪ در مقایسه با گروه کنترل امولسیون افزایش می‌دهد. این نتایج ممکن است به مقادیر زیاد سیلیکای کلئیدی (۵۸٫۹٪ ذرات موجود) که به استراتوم کورنئوم نفوذ می‌کند، نسبت داده شود.<sup>۵۶</sup> Yoshikava و همکاران به تأثیرات ذرات سیلیکای آمورف (بی‌شکل) با اندازه‌های مختلف (۱۰۰۰-۳۰) در ضایعات پوستی درماتیت اتوپیک به‌وسیله‌ی تزریق‌های داخل درم ترکیب سیلیکا توأم با درماتوفالگوئیدهای پترونیسینوس (آنتی‌ژن مایت برای ایجاد ضایعات درماتیت اتوپیک) پی بردند. آن‌ها نشان دادند که تزریق ذرات سیلیکای کوچک‌تر از ۱۰۰ nm و درماتیت اتوپیک باعث افزایش چشمگیر ضخامت گوش و نشر بیشتر سلول‌های التهابی، آکانتوزیس، زخم و اسکالودرما نسبت به درماتیت اتوپیک به‌تنهایی می‌شود که این امر نشان‌دهنده‌ی تغییرات بافتی شبه درماتیت اتوپیک می‌باشد و می‌تواند با این حقیقت که نانوذرات سیلیکا تولید اینترلوکین - ۱۸ و لنفوپوئتین استرومال تیموس (TSLP) را در ضایعات پوستی افزایش می‌دهند، پاسخ ایمنی Th2 سیستمیک را افزایش دهند.<sup>۵۷</sup>

Al-Remawi و همکاران داروی زردچوبه آگریز را در ذرات سیلیکای متخلخل با بار منفی آب‌دوست وارد کردند (۳۶۳±۱۱٫۳ nm) و دریافتند که زردچوبه لودشده در نانوذرات سیلیکا در پوست خرگوش نفوذ می‌کند و در ظرف دریافت‌کننده Franz diffusion cells بعد از ۲٫۵ ساعت شناسایی می‌شود، درحالی که

زردچوبه پخش شده در آب یا محیط اولئیک اسید بدون نانوذرات هیچ نفوذ پوستی نشان نمی‌دهد. به‌علاوه، نانوذرات لودشده با زردچوبه تأثیرات ضدالتهابی بهتر و فعالیت ضد درد بیشتری در مقایسه با نمونه‌های کنترل نشان دادند.<sup>۵۸</sup>

## ۲-۴) نانوذرات طلا

با توجه به اینرسی شیمیایی، عدم سمیت، قابلیت تنظیم سایز هسته در دامنه‌ی وسیع (۱-۱۵۰ nm) و خصوصیات تشدید پلاسمون سطحی، نانوذرات فلز طلا مورد توجه زیاد قرار گرفته‌اند.<sup>۵۹</sup> طی دهه‌های گذشته، نانوذرات طلا در زمینه‌ی نانو تکنولوژی به‌عنوان انتخاب‌های پیش‌تاز پدیدار شدند. Makino و همکاران نفوذ پوستی نانوذرات طلای پوشیده‌شده با سیترات (اندازه‌ی ۱۵ nm، ۱۰۲ و ۱۹۸) را در پوست موش صحرایی در شرایط آزمایشگاهی مشاهده کردند. آن‌ها ثابت کردند که نانوذرات طلا با اندازه‌ی ۱۵ nm بیشترین چگالی عددی  $۱۰^{۱۸} \times ۱٫۱۲$  را در پوست موش صحرایی در انتهای ۱۲ ساعت نشان می‌دهند. درحالی که بیشترین چگالی  $۱۰^{۱۵} \times ۸٫۹۹$  که در فاصله‌ی زمانی ۳ ساعت و بیشترین چگالی  $۱۰^{۱۸} \times ۲٫۹۸$  در فاصله‌ی زمانی ۶ ساعت با سایز ۱۰۲ nm و سایز ۱۹۸ nm نانوذرات طلا به ترتیب مشاهده شد. این نتایج مشخص کرد که نانوذرات کوچک‌تر در مقادیر بیشتر و با سرعت بیشتری نفوذ می‌یابند.<sup>۶۰</sup> به‌طور مشابه، گروه Filon و گروه Kanaras نیز انتشار پوستی افزایش‌یافته‌ی نانوذرات طلا در شرایط برون‌تنی را تأیید کردند.

به‌دنبال آن مطالعات پیش‌بالینی در زمینه‌ی نانوذرات طلا از جمله نانومیل‌های طلا و نانوگویی‌های طلا انجام شد. Niddome و همکارانش یک سیستم پراکنده‌ی جامد در روغن که بر پایه‌ی نانومیل و نانو کمپلکس‌های پوشیده‌شده به‌وسیله‌ی پروتئین/سورفکتانت بود را برای واکسیناسیون پوستی و پروتئین‌رسانی از طریق پوست ایجاد کردند.



عامل ضدسرطان است در داخل آن انکپسوله کردند. آیونتوفورز (یکی از متدهای افزایش فیزیکی نفوذ پوستی، ۰/۴۷ میلی آمپر بر سانتی متر مربع) رسیدن موضعی نانوذرات طلائی لایه‌لایه‌ی لودشده با ایماتینیب را تسهیل می‌کند و به‌دنبال آن نفوذ پوستی این دارو ۶/۲ برابر در مقایسه با کاربرد غیرفعال افزایش می‌یابد. هم‌چنین، نانوذرات طلائی سنتز شده به‌روش لایه‌به‌لایه و بارگذاری شده با ایماتینیب به‌ترتیب ۷/۸ و ۴/۹ برابر بیشتر دارو را به استراتوم کورنئوم و پوست زنده در مقایسه با داروی آزاد می‌رسانند و توانایی بیشتری برای مهار رشد سلول سرطانی نشان می‌دهند.<sup>۶۲</sup>

### ۳-۴) نانوذرات سولفید مس

نانوذرات نیمه‌هادی سولفید مس گروه جدیدی از نانوذرات فتوترمال هستند که می‌توانند پرتوی مادون قرمز را جذب کنند. Lu و همکاران یک روش دارورسانی پوستی را به‌روش فتوترمال سایشی و تأثیرات نانوذرات سولفید مس توخالی (HCuSNPs) ایجاد کردند. با کمک تابش لیزر nanosecond-pulsed near IR، تنها در مدت زمان کوتاهی از تابش، حرارت‌های بالایی در محل به‌صورت موضعی ایجاد کرده که سایش دمایی قابل تنظیم عمیقی در استراتوم کورنئوم با تنظیم قدرت لیزر ایجاد می‌کنند. هیچ تخریب بافتی قابل مشاهده‌ای بدون درمان با لیزر و ژل HCuSNP دیده نمی‌شود. درحالی‌که در حضور HCuSNP و درمان با لیزر تغییرات بافتی مشاهده می‌شود. قدرت بالاتر لیزر منجر به ساییدگی دمایی و نفوذ به لایه‌های عمقی‌تر (از راه دوم) می‌شود.<sup>۶۳</sup> این روش خط‌مشی جدید برای دارورسانی پوستی داروهای ماکرومولکول ارائه می‌کند.

### ۴-۴) نانوذرات اکسید آهن

نانوذرات اکسید آهن به‌طور وسیعی با توجه به پاسخ‌دهی مغناطیسی منحصر به فردی که دارا هستند، ظرفیت دارویی و کارایی بالا برای دارورسانی هدفمند

نانومیله‌های طلائی پوشیده‌شده با متوکسی (پلی‌اتیلن گلیکول) - تیول و کمپلکس نانومیله/اوالبومین/سیستم جامد در روغن براساس اوالبومین از طریق اپیدرم تا عمق ۵۰۰ nm تحت تأثیر تابش اشعه‌ی مادون قرمز نفوذ کردند. به‌رحال نانومیله/اوالبومین/سیستم جامد در روغن بدون اشعه‌ی مادون قرمز و اوالبومین / سیستم جامد در روغن با اشعه‌ی مادون قرمز تنها در خارجی‌ترین لایه‌ی اپیدرم تجمع یافتند. علاوه بر این با استفاده از تابش اشعه‌ی IR، رسیدن آنتی‌بادی توسط Rod/Ova/So به‌ترتیب ۲/۵ و ۵ مرتبه بیشتر از Rod/Ova/So بدون اشعه‌ی IR و Ova/So با اشعه‌ی IR بود. این نتایج نشان می‌دهد که نانومیله‌های طلائی می‌توانند انتشار پوستی ماکرومولکول‌های آب‌دوست مانند پروتئین‌ها را با کمک تابش مادون قرمز به‌طور چشمگیری افزایش دهند که این امر می‌تواند به‌دلیل سایش جزئی استراتوم کورنئوم به‌وسیله‌ی گرمای ناشی از تابش در محل به‌واسطه‌ی نانومیله‌ها باشد.<sup>۶۱</sup> Mirkin و همکاران نانوذرات طلائی دارای سیترات را با siRNA دو رشته‌ای و فاکتور رشد اپیدرمال (EGFR) - تیوله (SNA-NCs) از طریق ایجاد پیوند Au-S برای خاموش کردن ژن پوشاندند. SNA-NCs در استراتوم کورنئوم و اپیدرم و درم در پوست موش و انسان طی مدت ۳ ساعت بعد از مصرف موضعی بدون ایجاد هیچ‌گونه التهاب، زخم، پوسته یا تغییر رنگی نفوذ کرد. بعد از ۳ هفته از مصرف موضعی ۶۵٪ کاهش در بیان EGFR-mRNA مشاهده شد که به‌دنبال این امر فسفریلاسیون مسیر ERK مهار شد، ضخامت پوستی کاهش پیدا کرد و پرولیفراسیون سلولی در اپی‌درم پوست موش فاقد مو در شرایط درون تنی مهار شد.<sup>۱۸</sup> Venuganti و همکاران نانوذرات طلائی اصلاح‌شده با پلی‌اتیلن - ایمین (PEI) را با پلی‌استیرن سولفونات آنیونی (PSH) و PEI کاتیونی به‌روش لایه‌به‌لایه برای پوشش‌دار کردن و به‌صورت الکترواستاتیک ایماتینیب مزایات را که یک

منحصر به فرد ضد میکروبی و ضد قارچی می‌بخشد.<sup>۶۷</sup> بر اساس این تأثیرات نانوذرات نقره پتانسیل پیشگیری از التهاب زخم و همچنین بهبود ترمیم زخم را در فرم تجویزی موضعی دارا هستند. توانایی نفوذ پوستی و بی‌خطری نانوذرات نقره باید در مصرف موضعی مورد سنجش قرار گیرند. توانایی نفوذ پوستی نانوذرات نقره بسیار کمتر از نانوذرات فلزات معدنی دیگر مانند طلا است، در حالی که درصد بیشتری از یون‌های آزاد به صورت Ag-S در لایه‌های بیرونی استراتوم کورنئوم رسوب می‌کنند. Larese و همکاران نفوذ پوستی نانوذرات نقره پوشانده شده با پلی‌وینیل پیرولیدون (۲۵ nm) را از پوست سالم و آسیب‌دیده به وسیله‌ی یک سری اندازه‌گیری‌ها در شرایط برون‌تنی ارزیابی کردند. این نتایج نشان داد که مقدار نفوذ نانوذرات نقره در پوست سالم بسیار کم و البته قابل شناسایی (۰٫۴۶ نانوگرم بر سانتی‌متر مربع) بود و در پوست آسیب‌دیده مقدار نفوذ افزایش یافته بود (۲٫۳۲ نانوگرم بر سانتی‌متر مربع). گراف‌های میکروسکوپ TEM نشان داد که نانوذرات نقره می‌توانند به صورت غیرفعال به عمیق‌ترین لایه‌های استراتوم کورنئوم نفوذ کنند.<sup>۶۸</sup> George و همکاران جذب سیستمیک و پوستی نانوذرات نقره در پوست سالم در شرایط درون‌تنی را آنالیز کردند. نتایج نشان داد که نفوذ نانوذرات نقره به درم رتیکولار در پوست سالم انسان محدود می‌شود و بیشترین توده‌ی نقره (۷۵۰ nm) بدون تأثیر بر غلظت یون‌های نقره جریان خون در زیر اپیدرم مشاهده می‌شود.<sup>۶۹</sup> به علاوه Monteiro سمیت ۳ نوع نانوذرات نقره (شسته‌نشده، شسته‌شده و پوشانده شده با کربن) در پوست در شرایط درون‌تنی و در مقابل کراتینوسیت‌ها در شرایط برون‌تنی را اندازه‌گیری کرد. این نتایج نشان داد استفاده از نانوذرات نقره شسته‌شده و پوشانده شده با کربن برای دارورسانی موضعی بی‌خطر است و سمیت نانوذرات نقره شسته‌نشده می‌تواند به آلودگی‌های باقی‌مانده مانند فرمالدئید مربوط باشد.<sup>۷۰</sup>

مورد استفاده قرار می‌گیرند.<sup>۶۴</sup> هرچند تنها چندین گزارش در مورد کاربرد نانوذرات اکسید آهن در دارورسانی ترنس‌درمال وجود دارد. اخیراً Lu و همکاران یک مدل عامل ضد سرطان، اپیروبیسیین (EPI) را به صورت کوالان به نانوذرات اکسید آهن سوپرپارامگنتیک فعال (EPI-SPION)، با باند آمید حساس به pH برای درمان تومورهای پوست با استفاده از شیمی‌درمانی هدفمند متصل کردند. این نتایج نشان داد که (EPI-SPION) سازگاری زیستی خوبی نشان می‌دهد و می‌تواند پرولیفراسیون تومور را به صورت وابسته به دوز مهار کند. هم‌چنین نانوترکیب هیبرید می‌تواند از سد پوست به بافت زیرجلدی عمقی از راه فولیکولی با کمک زمینه‌ی مغناطیسی خارجی به وجود آمده، نفوذ کند و EPI می‌تواند در محیط اسیدی از EPI-SPION حساس به pH (۶٫۸-۴٫۵ pH) اسیدی (pH) به منظور درمان سرطان پوست آزاد شود.<sup>۶۵</sup>

### ۵) نانوذرات غیرآلی برای مصرف موضعی

در بعضی موارد، نانوذرات معدنی که توانایی نفوذ پوستی کمی دارند بر روی سطح پوست به منظور مصرف موضعی مانند بهبود زخم، کاهش التهاب موضعی پوست و جلوگیری از ورود عوامل آلودگی‌زا به پوست به کار می‌روند. در این بخش به طور خلاصه نانوذراتی که با موفقیت برای مصارف موضعی به کار رفته‌اند را عنوان می‌شود.

#### ۱-۵) نانوذرات نقره

نانوذرات نقره توجهات زیادی به خاطر پایداری شیمیایی، فعالیت کاتالیتیک، رزونانس مغناطیسی سطحی و رسانایی بالا به خود جلب کرده‌اند.<sup>۶۶</sup> علاوه بر این، گزارشات قبلی نشان داده گونه‌های اکسیژن فعالی (ROS) که در سطح نانوذرات نقره شکل می‌گیرند در شرایط خاص آزاد شده و ممکن است باعث القای مرگ سلول‌های پستانداران یا سلول‌های میکروبی شوند و این امر به نانوذرات نقره ویژگی‌های

گرفتن اندازه ذره و پوشش سطحی و بدون استفاده از افزایش دهنده‌های شیمیایی نفوذ، نمی‌توانند در پوست نفوذ کنند<sup>۷۳،۷۴</sup>.

Rosenz و همکاران جذب نانوذرات روی اکسید و تیتانیوم دی‌اکسید بر پایه‌ی فرمولاسیون‌های آرایشی را در پوست خوک در شرایط برون تنی اندازه‌گیری کردند و دریافتند که نه یون‌های تیتانیوم و روی و نه ذرات تیتانیوم دی‌اکسید - روی اکسید، نمی‌توانند در استراتوم کورنئوم پوست نفوذ کنند<sup>۳۰</sup>. Zvyagin و همکاران دریافتند که بیشتر نانوذرات روی اکسید در فرمولاسیون که حاوی تری‌گلیسیرید کاپریلیک - کاپریک بود، در سطح استراتوم کورنئوم باقی می‌مانند، در حالی که مقدار کمی از آن‌ها در لایه‌های پوست یا ریشه‌های فولیکول مو جمع شدند و به لایه‌های عمقی‌تر پوست نفوذ پیدا نکردند<sup>۷۴</sup>. هرچند با کمک بهبوددهنده‌های شیمیایی مانند اولئیک اسید، اتانول و مخلوط اولئیک اسید - اتانول نانوذرات روی اکسید تا عمق  $30\ \mu\text{m}$ ،  $25\ \mu\text{m}$  و  $20\ \mu\text{m}$  در سطح پوست نفوذ می‌کنند، در حالی که بدون بهبوددهنده‌های نفوذ، نانوذرات اکسیدروی تنها  $10\ \mu\text{m}$  نفوذ می‌کنند. این افزایش نفوذ با این نظریه توضیح داده می‌شود که بهبوددهنده‌های شیمیایی نفوذ، باعث افزایش سیالیت لیپید داخل سلولی یا افزایش تراوش لیپیدهای دیگر از استراتوم کورنئوم می‌شوند<sup>۷۳</sup>. اخیراً، Keller و همکارانش تأثیر توده‌نشدن القاشده به‌وسیله‌ی نور را در نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید در ترکیبات ترنس‌درمال مشخص کردند. نتایج نشان داد که بعد از تابش نور برای چند دقیقه، اندازه‌ی هیدرودینامیک تیتانیوم دی‌اکسید از  $280\ \text{nm}$  به  $230\ \text{nm}$  کاهش می‌یابد. در حضور نور طبیعی خورشید  $200\ \text{mg/kg}$  تیتانیوم دی‌اکسید در پوست در مقایسه با  $75\ \text{mg/kg}$  در شرایط تاریکی کنترل شده شناسایی شد که این امر نشان‌دهنده‌ی تأثیر نور بر نفوذ پوستی است و با افزایش نگرانی‌ها در رابطه با سلامت استفاده موضعی از نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید موجود در ضدآفتاب‌ها

نانوذرات نقره به‌خاطر فعالیت ضد میکروبی خوب و عدم سمیت برای مصرف موضعی مؤثر به‌منظور بهبود ترمیم زخم استفاده می‌شوند. Wong و همکاران تأثیر نانوذرات نقره را در مدل حیوانی ترمیم زخم با استفاده از سیلورسولفادیازین به‌عنوان نمونه کنترل مطالعه کردند. این نتایج نشان داد که زخم‌هایی که با نانوذرات نقره درمان شده‌اند بیشتر به ساختار پوست سالم با اپی‌درم نازک و فولیکول‌های موی تقریباً نرمال در عرض ۲۵ روز شباهت داشتند. در حالی که زخم‌های ترمیم‌شده با سیلورسولفادیازین ظاهر زیبایی کمتر با اپیدرم ضخیم و بدون رویش مو داشتند و این امر مشخص کرد که نانوذرات نقره تأثیرات مثبتی به دلیل خصوصیات ضد میکروبی و کاهش التهاب نشان می‌دهند و ترمیم زخم را بهبود می‌بخشند<sup>۷۱</sup>. اخیراً Hazra و همکارانش تأثیر نانوذرات نقره ( $40\ \text{nm}$ ) را در ترمیم زخم بعد عمل مطالعه کردند و تأیید کردند که نانوذرات نقره تأثیر مثبت در ترمیم زخم نشان می‌دهند. مهم‌تر این‌که نانوذرات نقره خصوصیات ضد میکروبی بیشتری در مقایسه با نقره سنتی به‌کار رفته در برهم‌کنش با غشاهای میکروبی و به‌دنبال آن کاهش غلظت و محدود شدن سمیت نقره نشان می‌دهند. به هر حال مشاهده اینکه نانوذرات نقره باعث ایجاد ادم بافت در محل می‌شوند نگرانی‌هایی ایجاد کرده که این امر ممکن است کاربردهای کلینیکی نانوذرات نقره را محدود کند و به‌صورت مبرم به آن توجه شود<sup>۷۲</sup>.

## ۲-۵) نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید و اکسید روی

نانوذرات اکسید فلزاتی مثل روی اکسید و تیتانیوم دی‌اکسید به‌دلیل این‌که می‌توانند اشعه‌ی ماوراءبنفش را جذب و پراکنده کنند و پوست را در برابر این اشعه‌های مضر محافظت کنند، به‌صورت وسیع به‌عنوان عوامل ضدآفتاب بر پایه‌ی عوامل معدنی استفاده می‌شوند. نتایج زیادی نشان داده‌اند که نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید و روی اکسید بدون در نظر

پوست خوک‌ها در شرایط برون تنی و موش‌ها در شرایط درون تنی بررسی کرده‌اند. نتایج نشان داد که این نانوذرات می‌توانند یون‌های  $Ni^{2+}$  را به روش تبادل کاتیون گیر انداخته و توانایی بیشتری در گیر انداختن در مقایسه با عوامل شلات‌دهنده استاندارد مانند اتیلن‌دی‌آمین تترا استیک اسید نشان دهند. همچنین، نانوذرات پوشش‌دار در سطح پوست باقی می‌مانند و به راحتی با شست‌وشو با آب بدون هیچ باقیمانده‌ای از آلوده‌کننده‌ی نیکل یا نانوذرات پاک می‌شوند. استفاده از مخلوط کلسیم فسفات و کلسیم کربنات می‌تواند به‌طور چشمگیری در معرض قرارگرفتن پوست با یون‌های نیکل را کاهش دهد و این پیشنهاد را ارائه می‌کند که این نانوذرات پتانسیل زیادی برای جلوگیری از آلرژی به نیکل دارا هستند.<sup>۱۷</sup>

#### ۴-۵) نقاط کوانتوم (QDs)

نقاط کوانتوم نانوذرات هیبریدی با هسته‌ی نیمه‌هادی کلئیدی هستند که با پوشش‌های سطحی مختلفی احاطه شده‌اند. سطح نقاط کوانتومی می‌تواند با مواد شیمیایی متفاوتی براساس کاربردهای ویژه آن پوشانده شود. این پوشش‌های سطحی می‌توانند بر جذب و سمیت آن‌ها تأثیرگذار باشند. کوانتوم‌دات‌ها به دلیل فعالیت نوری زیادی که دارند کاربردهای زیست‌پزشکی بالقوه‌ای به‌عنوان عوامل شناسایی و تصویربرداری دارند<sup>۸۰،۸۱</sup>. هرچند، سمیت و نفوذ ناچیز آن‌ها کاربردها را محدود کرده است<sup>۸۲،۸۳</sup>. Zhang و Monteiro به نفوذ ناچیز نقاط کوانتومی از سد پوست سالم که به‌صورت غیروابسته به گونه‌های آن است، پی بردند<sup>۸۲</sup>. برای درک خصوصیات نفوذ نقاط کوانتومی، مطالعات زیادی براساس پوشش‌هایی با بارهای مختلف سطحی انجام شده است<sup>۸۰</sup>. Gopee و همکاران نفوذ نقاط کوانتومی هلالی‌شکل، پوشانده‌شده با پلی‌اتیلن‌گلیکول و بار خنثی (۳۷ nm) و هسته - پوسته‌ی کادمیوم سولفید - سلنید کادمیوم را با نقاط کوانتومی کروی‌شکل و پوشانده‌شده با دی‌هیدروفلوریک

همراه است<sup>۷۵</sup>. علاوه‌بر مصرف در ضدآفتاب‌ها، نانوذرات تیتانیوم‌دی‌اکسید و اکسیدروی کاربردهای بالقوه‌ای برای مصارف موضعی دیگر هم دارا هستند. Lim و همکاران پایداری نوری کتوبروفن را بعد از ترکیب با نانوذرات تیتانیوم‌دی‌اکسید در پیچ‌های چسبی پوستی مطالعه کردند. این دارو به‌عنوان یک داروی ترنس‌درمال بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرد و ناپایداری آن می‌تواند باعث واکنش‌های آلرژیک حساس به نور شود. این نتایج نشان داد که نانوذرات تیتانیوم‌دی‌اکسید می‌توانند از تجزیه نوری کتوبروفن جلوگیری کنند و بنابراین واکنش‌های آلرژیک نوری ممکن را کاهش دهند<sup>۷۶</sup>. گروه Alenius توانایی نفوذ نانوذرات روی‌اکسید با سایز نانو (۲۰ nm) و با سایز ذرات بزرگ (۱۰۰ nm) را در پوست آسیب‌دیده و مدل موش با درماتیت اتوپیک بررسی کردند و دریافتند که ذرات اکسیدروی با سایز نانو می‌توانند التهاب موضعی پوست را سرکوب کنند و باعث تولید آنتی‌بادی‌های نوع E شوند<sup>۷۷</sup>. Vanoirbeek و همکاران توانایی نانوذرات تیتانیوم‌دی‌اکسید را برای تعدیل پروسه حساسیت‌زایی پوستی به‌واسطه حساسیت‌زای قوی پوستی دی‌نیتروکلروبنزن را مطالعه کردند. آن‌ها دریافتند که نانوذرات تیتانیوم‌دی‌اکسید در واقع قدرت حساسیت‌زایی پوستی دی‌نیتروکلروبنزن را افزایش دادند و دارای توانایی زیادی در زمینه‌ی تنظیم ایمنی بودند<sup>۷۸،۷۹</sup>.

#### ۳-۵) نانوذرات کلسیم کربنات و کلسیم فسفات

نتایج نشان داده است که بسیاری از افراد، دچار درماتیت تماسی القاشده با فلزاتی خاص هستند و نانوذرات فعال پتانسیل زیادی برای کاهش نفوذ یون‌های فلزی از پوست با افزایش خاصیت حفاظت پوستی دارند، بنابراین می‌توانند از آلرژی‌های پوستی جلوگیری کنند. در گذشته، آزمایشات مختلفی توانایی نانوذرات کلسیم کربنات و کلسیم فسفات را برای گیرانداختن یون‌های  $Ni^{2+}$  و کاهش نفوذ آن‌ها در

فولیکول‌های مو نفوذ می‌کنند. برخی از انواع نانوذرات (اکسیدروی و دی‌اکسیدتیتانیوم) به‌سختی در پوست نفوذ می‌کنند و بدون در نظر گرفتن سایز و پوشش سطحی تنها در سطح پوست تجمع می‌یابند. نانوذرات کوچک‌تر ممکن است سمیت بیشتری نسبت به انواع بزرگ‌تر، از خود نشان دهند؛ بنابراین نانوذرات باید مطابق با هدف کاربردی که در هر مورد دارند با دقت و منطق انتخاب و طراحی شوند. نانوذرات معدنی مزایای مختلفی به‌عنوان نانوحامل‌ها بر دارورسانی و ژن‌رسانی به پوست، از جمله محافظت حداکثر حمل دارویی از تجزیه‌ی آنزیمی، رساندن بهتر به بافت هدف و حداقل کردن سمیت سلولی طی انتقال، بدون تحریک عوارض ایمنی متعاقب آن دارا هستند.

امروزه، نانوذرات معدنی زیادی برای کاربردهای موضعی و ترنس‌درمال مانند تنظیم ژن، بهبود زخم، جلوگیری از حساسیت به فلزات، ارتقای ضدآفتاب‌ها و عوامل تعدیل‌کننده‌ی سیستم ایمنی ساخته شده‌اند. به هر حال پتانسیل تأثیرات زیان‌آور نانوذرات باید مورد ارزیابی قرار گیرد. نگرانی‌های روبه‌رشدی در ارتباط با سمیت بسیاری از فلزات سنگینی که در ترکیبات نانوذرات استفاده می‌شوند، وجود دارد. توسعه و طراحی نانوذرات معدنی که بتوانند در زمینه‌ی دارورسانی ماکرومولکولی توانایی داشته باشند و براساس آنالیزهای روشن‌کننده‌ی نفوذ پوستی و نانوسمیت، حامل‌های ترنس‌درمال ایده‌آلی باشند، بسیار جالب توجه و چالش‌برانگیز است. علاوه‌براین شواهد عددی مستقیم در رابطه با راه‌های نفوذ پوستی نانوذرات هنوز نامشخص است. با وجود همه‌ی مسائل بالا، آینده‌ی روشن با شیوع مشکلات پوستی که در جهان کنونی رو به افزایش است، در حال پدیدار شدن است.

اسید و بار منفی (nm ۱۵ و هسته - پوسته‌ی سلنید کادمیوم - روی سولفید) در پوست موش فاقد مو که درم آن خراشیده شده بود مقایسه کردند. آنالیز جزئی غلظت یون کادمیوم که در ارگان‌های مختلف وجود داشت به‌طور منطقی نشان داد که کوانتوم‌دات‌ها با بار خنثی (۲٪ از دوزی که در کبد تجمع می‌یابد) خصوصیات عبوری بهتری نسبت به نقاط کوانتومی با بار منفی دارا هستند (کمتر از ۰.۰۱٪ از دوز استفاده‌شده در گره‌های لنفی)<sup>۲۸</sup>. دانستن سرنوشت و انتقال نقاط کوانتومی که به‌صورت موضعی برای بهینه‌سازی کاربردهای گفته‌شده استفاده شده، بسیار مهم است. Pedata و همکاران گزارش کردند که کراتینوسیت‌ها را در معرض نقاط کوانتومی با پوشش‌های سطحی مختلف شامل بارهای خنثی، مثبت و منفی قرار دادند. یافته‌های آن‌ها نشان داد که نقاط کوانتومی خنثی کمترین سمیت را نسبت به نقاط کوانتومی با شارژ منفی و مثبت دارا هستند. در میان همه‌ی آن‌ها، نقاط کوانتومی با بار منفی بیشترین اثر سمیت را در غلظت‌های ۲۰ نانومولار دارا بودند<sup>۲۹</sup>. این یافته‌ها در مورد فعالیت و ساختار این نانوذرات به یافتن کوانتوم‌دات‌های کارآمد برای کاربردهای زیست‌پزشکی کمک می‌کند.

## بحث

در این مقاله نانوذرات معدنی که به‌صورت موفقیت‌آمیز برای رساندن دارو از پوست و موضعی به‌کار رفته‌اند را به‌طور خلاصه بیان کرده‌ایم. نانوذرات معدنی ممکن است خصوصیات سمیت مختلف و توانایی نفوذ متفاوتی براساس اجزای شیمیایی متفاوت، شکل، اندازه و پوشش سطحی (بار سطحی و آب‌دوستی) نشان دهند. نانوذرات با اندازه‌ی کوچک از nm ۱۰، چربی‌دوستی بالا و بارهای مثبت ممکن است به‌صورت غیرفعال از زمینه‌ی لیپیدی زیرجلد عبور کنند، درحالی‌که نانوذرات بزرگ‌تر از راه غدد عرق و

## References

1. Sindhu RK, Chitkara M, Kaur G, et al. Skin penetration enhancer's in transdermal drug delivery systems. *Research J Pharma Tech* 2017;10(6): 1809-15.
2. Donnelly RF, Singh T, Morrow DI, et al. Transdermal delivery applications. microneedle-mediated transdermal and intradermal drug delivery 2010;17(4):187-207.
3. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nature biotechnology* 2008; 26(11): 1261-68.
4. Patel D, Chaudhary SA, Parmar B, Bhura N. Transdermal drug delivery system: a review. *The Pharma Innovation* 2012;1 (4): 66-75.
5. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol.* 2008; 17(12): 1063-72.
6. Cázares-Delgadillo J, Naik A, Ganem-Rondero A, et al. Transdermal delivery of cytochrome C-A 12.4 kDa protein-across intact skin by constant-current iontophoresis. *Pharma Res* 2007; 24(7): 1360-68.
7. Alvarez-Román R, Merino G, Kalia YN, et al. Skin permeability enhancement by low frequency sonophoresis: lipid extraction and transport pathways. *J Pharm Sci* 2003; 92(6): 1138-46.
8. Lombry C, Dujardin N, Préat V. Transdermal delivery of macromolecules using skin electroporation. *Pharm Res.* 2000. 17(1): 32-7.
9. Prausnitz MR. Microneedles for transdermal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56(5): 581-87.
10. Murthy SN, Sammeta SM, Bowers C. Magnetophoresis for enhancing transdermal drug delivery: mechanistic studies and patch design. *J Cont Release.* 2010; 148(2): 197-203.
11. Kotiyan PN, Vavia PR, Bhardwaj YK, et al. Electron beam irradiation: a novel technology for the development of transdermal system of isosorbide dinitrate. *Int J Pharm* 2004; 270(1): 47-54.
12. Dianzani C, Zara GP, Maina G, et al. Drug delivery nanoparticles in skin cancers. *BioMed Res Int* 2014; (2014):1-13.
13. Palac Z, Engesland A, Flaten GE, et al. Liposomes for (trans) dermal drug delivery: the skin-PVPA as a novel in vitro stratum corneum model in formulation development. *J Liposome Res* 2014. 24(4): 313-22.
14. Kwon SS, Kim SY, Kong BJ, et al. Cell penetrating peptide conjugated liposomes as transdermal delivery system of Polygonum aviculare L. extract. *Int J Pharm* 2015; 483(1): 26-37.
15. Han SB, Kwon SS, Jeong YM, et al. Physical characterization and in vitro skin permeation of solid lipid nanoparticles for transdermal delivery of quercetin. *Int J Cosmet Sci* 2014; 36 (6): 588-97.
16. Lapteva M, Mondon K, Moller M, et al. Polymeric micelle nanocarriers for the cutaneous delivery of tacrolimus: a targeted approach for the treatment of psoriasis. *Mol Pharma* 2014; 11(9): 2989-3001.
17. Vemula PK, Anderson RR, Karp JM. Nanoparticles reduce nickel allergy by capturing metal ions. *Nat Nanotechnol* 2011. 6(5): p. 291-5.

18. Zheng D, Giljohann DA, Chen DL, et al. Topical delivery of siRNA-based spherical nucleic acid nanoparticle conjugates for gene regulation. *Proc Natl Acad Sci* 2012; 109 (30): 11975-80.
19. Uchechi O, Ogbonna JD, Attama AA. Nanoparticles for dermal and transdermal drug delivery, in application of nanotechnology in drug delivery. Available from: <https://www.intechopen.com>.
20. Schmid-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19(6): 296-302.
21. Prow TW, Grice J E, Lin LL, et al. Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2011; 63(6): 470-91.
22. Baroli B, Ennas MG, Loffredo F, et al. Penetration of metallic nanoparticles in human full-thickness skin. *J Invest Dermatol* 2007; 127 (7): 1701-12.
23. Shanmugam S, Song CK, Nagayya-Sriraman S, et al. Physicochemical characterization and skin permeation of liposome formulations containing clindamycin phosphate. *Arch Pharma Research* 2009; 32(7): 1067-75.
24. Ryman-Rasmussen JP, Riviere JE, Monteiro-Riviere NA. Penetration of intact skin by quantum dots with diverse physicochemical properties. *Toxicol Sci* 2006; 91(1): 159-65.
25. Rancan F, Gao Q, Graf C, et al. Skin penetration and cellular uptake of amorphous silica nanoparticles with variable size, surface functionalization, and colloidal stability. *ASC Nano* 2012; 6 (8): 6829-42.
26. Fernandes R, Smyth NR, Muskens OL, et al. Interactions of skin with gold nanoparticles of different surface charge, shape and functionality. *Small* 2015; 11(6): 713-21.
27. Iannuccelli V, Bertelli D, Romagnoli M, et al. In vivo penetration of bare and lipid-coated silica nanoparticles across the human stratum corneum. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2014. 122: p. 653-61.
28. Gopee NV, Roberts DW, Webb P, et al. Quantitative determination of skin penetration of PEG-coated CdSe quantum dots in dermabraded but not intact SKH-1 hairless mouse skin. *ToxicolSci* 2009; 111(1): 37-48.
29. Desai P, Patlolla RR, Singh M. Interaction of nanoparticles and cell-penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery. *Mol MembrBiol* 2010; 27 (7): 247-59.
30. Gamer A, Leibold EV, Van Ravenzwaay B. The in vitro absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. *ToxicolIn Vitro* 2006; 20(3): 301-7.
31. Rouse JG, Yang J, Ryman-Rasmussen JP, et al. Effects of mechanical flexion on the penetration of fullerene amino acid-derivatized peptide nanoparticles through skin. *Nano Letters*, 2007. 7(1): 155-60.
32. Wiechers JW. Musee, Engineered inorganic nanoparticles and cosmetics: facts, issues, knowledge gaps and challenges. *J Biomed Nanotechnol* 2010. 6(5): 408-31.
33. Kango S, Kalia S, Celli A, et al. Surface modification of inorganic nanoparticles for development of organic-inorganic nanocomposites-a review. *Progress in Polymer Science* 2013; 38(8): 1232-61.
34. Sedlmeier A, Gorris HH. Surface modification and characterization of photon-upconverting nanoparticles for bioanalytical applications. *Chemical Society Reviews* 2015; 44 (6): 1526-60.
35. Li X, Wu Y, Liu Y, et al. Cyclometallated ruthenium complex-modified upconversion nanophosphors for selective detection of Hg 2+ ions in water. *Nanoscale* 2014; 6 (2):1020-8.

36. Cui S, Chen H, Zhu H, et al. Amphiphilic chitosan modified upconversion nanoparticles for in vivo photodynamic therapy induced by near-infrared light. *Journal of Materials Chemistry* 2012; 22(11): 4861-73.
37. Park J, Yu MK, Jeong YY, et al. Antibiofouling amphiphilic polymer-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, characterization, and use in cancer imaging in vivo. *Journal of Materials Chemistry* 2009; 19(35): 6412-7.
38. Boccalon M, Bidoggia S, Romano F, et al. Gold nanoparticles as drug carriers: a contribution to the quest for basic principles for monolayer design. *Journal of Materials Chemistry* 2015; 3(3): 432-9.
39. Jana NR, Earhart C, Ying JY. Synthesis of water-soluble and functionalized nanoparticles by silica coating. *ChemMate* 2007; 19(21): 5074-82.
40. Lin Z, Sun L, Liu W, et al. Synthesis of boronic acid-functionalized molecularly imprinted silica nanoparticles for glycoprotein recognition and enrichment. *Journal of Materials Chemistry* 2014; 2(6): 637-43.
41. Binder WH, Sachsenhofer R, Straif CJ, et al. Surface-modified nanoparticles via thermal and Cu (I)-mediated "click" chemistry: generation of luminescent CdSe nanoparticles with polar ligands guiding supramolecular recognition. *Journal of materials chemistry* 2007; 17(20): 2125-32.
42. Tan YF, Mundargi RC, Chen MHA, et al. Layer-by-Layer Nanoparticles as an Efficient siRNA Delivery Vehicle for, SPARC Silencing. *Small* 2014; 10(9): 1790-8.
43. Zhou J, MV, Pishko Lutkenhaus JL. Thermoresponsive layer-by-layer assemblies for nanoparticle-based drug delivery. *Langmuir* 2014; 30(20): 5903-10.
44. Lu X, Jiang R, Yang M, et al. Monodispersed grafted conjugated polyelectrolyte-stabilized magnetic nanoparticles as multifunctional platform for cellular imaging and drug delivery. *Journal of materials Chemistry B* 2014; 2(4): 376-86.
45. Fan XL, Lin Messersmith PB. Surface-initiated polymerization from TiO<sub>2</sub> nanoparticle surfaces through a biomimetic initiator: a new route toward polymer-matrix nanocomposites. *Composites Science and Technology* 2006; 66(9): 1198-04.
46. Liu P, Wang T. Surface-graft hyperbranched polymer via self-condensing atom transfer radical polymerization from zinc oxide nanoparticles. *Polymer Engineering & Science*, 2007. 47(9): 1296-01.
47. Shahabadi R, Abdollahi M, Sharif A. Preparation, characterization and properties of polymer electrolyte nanocomposite membranes containing silica nanoparticles modified via surface-initiated atom transfer radical polymerization. *International Journal of Hydrogen Energy* 2015; 40(9): 3749-61.
48. Chen G, Zhao Y, Fu G, et al. Interfacial effects in iron-nickel hydroxide-platinum nanoparticles enhance catalytic oxidation. *Science*. 2014; 344 (6183): 495-9.
49. Radhakrishnan S, Krishnamoorthy K, Sekar C, et al. A highly sensitive electrochemical sensor for nitrite detection based on Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles decorated reduced graphene oxide nanosheets. *Applied Catalysis B: Environmental* 2014; 148: 22-8.
50. Dar M, Chandiran AK, Grätzel M, et al. Controlled synthesis of TiO<sub>2</sub> nanoparticles and nanospheres using a microwave assisted approach for their application in dye-sensitized solar cells. *Journal of Materials Chemistry A* 2014; 2(6): p. 1662-67.
51. Montalti M, Prodi L, Rampazzo E, et al. Dye-doped silica nanoparticles as luminescent organized systems for nanomedicine. *Chem Soci Rev* 2014; 43(12): 4243-68.



52. Nakamura T, Sugihara F, Matsushita H, et al. Mesoporous silica nanoparticles for 19 F magnetic resonance imaging, fluorescence imaging, and drug delivery. *Chemical Science* 2015;6(3): 1986-90.
53. Park YH, Bae HC, Jang Y, et al. Effect of the size and surface charge of silica nanoparticles on cutaneous toxicity. *Mol Cell Toxicol* 2013; 9(1): 67-74.
54. Yang JH, Lee SY, Han YS, et al. Efficient transdermal penetration and improved stability of L-ascorbic acid encapsulated in an inorganic nanocapsule. *Bull Korean Chem Soc* 2003; 24(4): p. 499-503.
55. Rozman B, Gosenca M, Gasperlin M, et al. Dual influence of colloidal silica on skin deposition of vitamins C and E simultaneously incorporated in topical microemulsions. *Drug Dev Ind Pharm* 2010; 36(7): 852-60.
56. Scalia S, Franceschinis E, Bertelli D, et al. Comparative evaluation of the effect of permeation enhancers, lipid nanoparticles and colloidal silica on in vivo human skin penetration of quercetin. *Skin Pharmacol Physiol* 2013; 26(2): 57-67.
57. Hirai T, Yoshikawa T, Nabeshi H, et al. Amorphous silica nanoparticles size-dependently aggravate atopic dermatitis-like skin lesions following an intradermal injection. *Part and fibre toxicol* 2012; 9(1): 3-13.
58. Hamam F, Al-Remawi M. Novel delivery system of curcumin through transdermal route using sub-micronized particles composed of mesoporous silica and oleic acid. *J Funct Foods* 2014; 8: 87-99.
59. Ghosh P, Han G, De M, et al. Gold nanoparticles in delivery applications. *Adv Drug deliv rev* 2008; 60(11): 1307-15.
60. Sonavane G, Tomoda K, Sano A, et al. In vitro permeation of gold nanoparticles through rat skin and rat intestine: effect of particle size. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2008; 65(1): 1-10.
61. Pissuwan D, Nose K, Kurihara R, et al. A solid-in-oil dispersion of gold nanorods can enhance transdermal protein delivery and skin vaccination. *Small* 2011; 7(2): 215-20.
62. Labala S, Mandapalli PK, Kurumaddali A, et al. Layer-by-layer polymer coated gold nanoparticles for topical delivery of imatinib mesylate to treat melanoma. *Mol Pharm* 2015; 12(3): 878-88.
63. Ramadan S, Guo L, Li Y, et al. Hollow copper sulfide nanoparticle-mediated transdermal drug delivery. *Small* 2012; 8(20): p. 3143-50.
64. Kievit FM, Wang FY, Fang C, et al. Doxorubicin loaded iron oxide nanoparticles overcome multidrug resistance in cancer in vitro. *J Control Release* 2011; 152(1): 76-83.
65. Rao YF, Chen W, Liang XG, et al. Epirubicin-loaded superparamagnetic iron-oxide nanoparticles for transdermal delivery: cancer therapy by circumventing the skin barrier. *Small* 2015; 11(2): 239-47.
66. Tran QH, Le AT. Silver nanoparticles: synthesis, properties, toxicology, applications and perspectives. *Adv. Nat Sci: Nanosci Nanotechnol* 2013; 4(3): 033001.
67. Levard C, Hotze E, Lowry M, et al. Environmental transformations of silver nanoparticles: impact on stability and toxicity. *Environ. Sci. Technol* 2012; 46(13): 6900-14.
68. Larese FF, D'Agostin F, Crosera M, et al. Human skin penetration of silver nanoparticles through intact and damaged skin. *Toxicology* 2009; 255(1): 33-7.
69. George R, Merten S, Wang TT, et al. In vivo analysis of dermal and systemic absorption of silver nanoparticles through healthy human skin. *Australas J Dermatol* 2014; 55(3): 185-90.

70. Samberg ME, Oldenburg SJ, Monteiro-Riviere NA. Evaluation of silver nanoparticle toxicity in skin in vivo and keratinocytes in vitro. *Environ Health Perspect* 2010; 118(3): 407.
71. Tian J, Wong K, Ho CM, et al. Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing. *Chem Med Chem* 2007; 2(1): 129-36.
72. Chowdhury S, De M, Guha R, et al. Influence of silver nanoparticles on post-surgical wound healing following topical application. *Eur J Nanomed* 2014; 6 (4): 237-47.
73. Kuo TR, Wu CL, Hsu CT, et al. Chemical enhancer induced changes in the mechanisms of transdermal delivery of zinc oxide nanoparticles. *Biomaterials* 2009; 30 (16): 3002-8.
74. Zvyagin AV, Zhao X, Gierden A, et al. Imaging of zinc oxide nanoparticle penetration in human skin in vitro and in vivo. *J Biomed Optics* 2008; 13(6): 064031-9.
75. Bennett SW, Zhou D, Mielke R, et al. Photoinduced disaggregation of TiO<sub>2</sub> nanoparticles enables transdermal penetration. *PLoS One* 2012; 7(11): e48719.
76. Choi YG, Lee JH, Bae IH, et al. Titanium dioxide inclusion in backing reduce the photoallergenicity of ketoprofen transdermal patch. *Arch Toxicol* 2011; 85(3): 219-26.
77. Ilves M, Palomäki J, Vippola M, et al. Topically applied ZnO nanoparticles suppress allergen induced skin inflammation but induce vigorous IgE production in the atopic dermatitis mouse model. *Part Fibre Toxicol* 2014; 11(1): 38.
78. Hussain S, Smulders S, DeVooght V, et al. Nano-titanium dioxide modulates the dermal sensitization potency of DNCB. *Part Fibre Toxicol* 2012; 9(1): 15.
79. Smulders S, Golanski L, Smolders E, et al. Nano-TiO<sub>2</sub> modulates the dermal sensitization potency of dinitrochlorobenzene after topical exposure. *B J Dermatol* 2015; 172 (2): 392-9.
80. Mortensen LJ, Glazowski CE, Zavislan JM, et al. Near-IR fluorescence and reflectance confocal microscopy for imaging of quantum dots in mammalian skin. *Biomed Opt Express* 2011; 2(6): 1610-25.
81. Rancan F. Biodegradable, biocompatible and bioconjugate materials as delivery agents in dermatology. In: Hamblin M, Avci Pad Prowt, editors. *Nanoscience in Dermatology Science Direct* 2016: p. 73-87.
82. Zhang LN, Monteiro-Riviere NA. Assessment of quantum dot penetration into intact, tape-stripped, abraded and flexed rat skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2008; 21(3): 166-80.
83. Pedata P, Boccellino M, LaPorta R, et al. Interaction between combustion-generated organic nanoparticles and biological systems: In vitro study of cell toxicity and apoptosis in human keratinocytes. *Nanotoxicology* 2012; 6(4): 338-52.

## Application of inorganic nanoparticles in transdermal drug

Salar Hooshyar, MSc<sup>1</sup>  
Shohreh Nafisi, PhD<sup>2</sup>  
Khadijeh Ashtari, PhD<sup>1</sup>  
Bita Mehravi, PhD<sup>1</sup>

1. Department of Nanotechnology, School of Novel Medical Technology, Iran University of medical Sciences, Tehran, Iran
2. Department of Chemistry, Basic Science School, Azad University, Tehran, Iran

Diseases of the skin can cause harm and emotional distress in patients. The desirable drug is one with least complications and most effectiveness. By prolongation of target exposure, drug effectiveness could be improved. There are several suggested solutions, including the use of chemical enhancers, electroporation, iontophoresis, and the use of nanoparticles as carriers of pharmaceutical agents. The use of various nanostructures, including liposomes, dendrimers, autosomes, and many mineral nanoparticles, have been proposed to prevent the limitations with conventional formulations. Topical drug delivery has many benefits, including using high concentrations of the drug and reducing systemic passage of medicament. Many skin products, such as Estrasorb, Diractin and Aczone are available in the market with new and different manufacturing techniques for more skin penetration.

This paper introduces new approaches to drug delivery, types of nanocomposites and methods for increasing the penetration of pharmaceutical agents in the skin. Various factors such as physicochemical properties and the size of nanoparticles, as well as the effects of manipulation on the surface of these particles, have been discussed.

**Keywords:** transdermal drug delivery, inorganic nanoparticles, skin, penetration enhancers

Received: Jan 15, 2018 Accepted: Feb 14, 2018

Dermatology and Cosmetic 2017; 8 (4): 230-248

**Corresponding Author:**  
Bita Mehravi, PhD

Department of Nanotechnology, School of Novel Medical Technology, Hemmat Highway, Iran University of medical Sciences, Tehran, Iran  
Email: mehravi.b@iums.ac.ir

**Conflict of interest:** None to declare