

ساخت میکروسوزن‌های پلیمری حاوی آمفوتریسین - بی به منظور دارورسانی به پوست

بهناز شجاع‌الدین گیوی^۱
دکتر علی خامسی پور^۲
دکتر حسین نادری منش^۱

۱. گروه نانویوتکنولوژی، دانشکده‌ی علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۲. مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

زمینه و هدف: به منظور بهبود انتقال داروها از پوست فناوری‌های متنوعی ابداع شده‌اند تا راهکار مناسبی برای انتقال دارو به بدن و جایگزینی برای انتقال خوراکی و سیستمیک دارو باشند. انتقال داروها از طریق آرایه‌ی میکروسوزن به‌عنوان روشی سهل و غیرتهاجمی در سال‌های اخیر مورد توجه محققان قرار گرفته است. در این مطالعه نیز آرایه‌ی میکروسوزن‌های پلیمری حاوی داروی آمفوتریسین - بی به‌منظور معرفی این سامانه و استفاده از آن در درمان ضایعات پوستی ناشی از تلقیح انگل لیشمانیا ماژور به‌عنوان الگو در عفونت‌های قارچی پوستی ساخته شده است.

روش اجرا: در این مطالعه ساخت میکروسوزن‌ها با روش قالب‌گیری در سه مرحله‌ی ساخت قالب، ساخت ترکیب ماتریکس پلیمری از جنس پلی‌وینیل پیرولیدین و متاکریلیک اسید و در نهایت ریخته‌گری انجام شده است.

یافته‌ها: جهت بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی دارو در سامانه‌ی میکروسوزن از سیستم‌های اسپکتروسکوپی چون UV-Visible و فلورسانس استفاده شده است. هم‌چنین قدرت مکانیکی میکروسوزن‌ها که مؤید میزان توانایی آن‌ها جهت نفوذ به پوست است، توسط دستگاه ترنسدیوسر بررسی شده است.

نتیجه‌گیری: با بهره‌گیری از خصوصیات زیست سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری سوزن‌های طراحی شده و بارگذاری داروی آمفوتریسین - بی در آن‌ها برای به‌کارگیری در درمان سالک و عفونت‌های قارچی پوستی معرفی شده است.

کلیدواژه‌ها: دارورسانی پوستی، آرایه‌ی میکروسوزن‌ها، آمفوتریسین - بی، سالک

دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۰۶/۰۷ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۶/۲۷

پوست و زیبایی؛ تابستان ۱۳۹۸، دوره‌ی ۱۰ (۲): ۶۸-۶۱

نویسنده‌ی مسئول:

دکتر حسین نادری منش
تهران، بزرگراه جلال آل‌احمد، پل نصر،
دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده‌ی علوم
زیستی

پست الکترونیک:
naderman@modares.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

مقدمه

در نتیجه کاهش عوارض جانبی، امکان حضور طولانی‌مدت دارو بر سطح و کاهش دفعات مصرف به‌ویژه برای داروهایی با نیمه‌عمر کوتاه، آسانی روش استفاده که بیمار می‌تواند به‌تنهایی استفاده کند، بدون درد بوده و رضایت بیمار را به همراه دارد^۱. تزریق رایج‌ترین روش دارورسانی از پوست محسوب می‌شود که به‌دلیل درد و ترس افراد از سوزن و نیز انتقال عفونت از طریق تزریق و صدمات انتقال بیماری‌های خونی و عفونی ناآگاهانه بین بیمار و پزشک لزوم روش‌های غیرتهاجمی دارورسانی از طریق پوست را

انتقال دارو از پوست چندین دهه است که هدف بسیاری از پژوهش‌های حوزه‌ی دارویی در سرتاسر جهان بوده است. این سطح وسیع به‌راحتی قابل دسترسی است و در نتیجه به‌عنوان راهی آسان و غیرتهاجمی برای دارورسانی انتخاب می‌شود. دارورسانی از پوست نسبت به سایر روش‌ها مزایای زیادی دارد از جمله امکان استفاده از غلظت بالای دارو بر روی پوست، کاهش استفاده‌ی سیستمیک دارو و

توجه می‌کند.^۲ طبق آمار سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۰۰ میلادی، بیش از یک میلیون مرگ و میر به دلیل استفاده از سوزن‌های آلوده رخ داده است که این تنها یکی از مخاطرات تزریق می‌باشد.

امروزه یکی از روش‌های نوین جایگزین تزریق، آرایه‌ی سوزن‌های میکرونی است که منجر به تشکیل منافذی در ابعاد میکرونی بر سطح پوست می‌شود که می‌تواند به آسانی ماکرومولکول‌های پیچیده و ذرات را به داخل بدن انتقال دهد. سوزن‌های ظریفی که با طول میکرونی‌شان موجب سوراخ کردن لایه‌ی استراتوم کورنئوم و انتقال دارو به لایه‌ی زیر اپیدرم می‌شوند. از آن جهت که طول میکرونی این سوزن‌ها آن قدر عمیق نیست که موجب تحریک اعصاب شود از این‌رو سوزن‌های بدون درد نامیده می‌شوند.^۳

سازمان بهداشت جهانی اعلام کرده که تا سال ۲۰۲۰ میلادی اولویت‌های خود را به‌کارگیری میکروسوزن‌ها به‌عنوان برطرف‌کننده برخی از چالش‌های عمده‌ی تزریق معرفی کرده است.^۴ در اوایل ۲۰۰۰ میلادی Henry و همکاران سنتز میکروسوزن‌ها گزارش را با الهام از نیش پشه و ایجاد جریان مویرگی به‌صورت مهندسی معکوس از طبیعت گزارش دادند و تا به امروز این روش برای انتقال برخی ترکیبات بررسی شده است.^۵ به‌عنوان مثال، انتقال ترکیبات کوچکی مانند آمینولونیک اسید، بتاگالاکتوزیداز، کلسئین، دیکلوفناک متیل نیکوتینات و علاوه‌بر این، برای افزایش نفوذ ترکیبات بزرگ مانند فلورسئین ایزوتیوسیانات نشان‌دار شده‌ی دکستران، آلبومین سرم گاوی، انسولین و پلاسמיד نیز استفاده شده است.^۶

از آغاز تحقیقات بر طراحی و ساخت میکروسوزن‌ها تا به امروز آن‌ها به چهار دسته تقسیم‌بندی می‌شوند: سوزن‌های جامد، سوزن‌های توخالی، سوزن‌های پوشیده‌شده با دارو و نسل آخر آن‌ها سوزن‌های حل‌شونده و زیست‌تخریب‌پذیر که در این مطالعه به یکی از روش‌های ساخت آن اشاره شده است.^۷

سوزن‌های حل‌شونده و زیست‌تخریب‌پذیر که عموماً از پلیمرهای سنتتیک ساخته شدند و با روش‌های شیمیایی و فیزیکی انواع مولکول‌ها از سبک تا سنگین وزن را می‌توانند حمل کنند.^۸ سوزن‌های حل‌شونده به دلیل خاصیت بارگذاری میزان بیشتر دارو نسبت به انواع دیگر میکروسوزن‌ها و نیز کاهش خطر پسماند سوزنی، در دهه‌ی گذشته بسیار مورد توجه قرار گرفته است.^۹

از آنجایی که بیماری‌های قارچی پوست از شایع‌ترین اختلالات پوستی در دنیا محسوب می‌شود روش‌های مختلف درمان توجه محققان را به خود جلب کرده است.^{۱۰} یکی از مهم‌ترین معضلات از دسته‌ی این بیماری‌ها سالک است که به‌وسیله‌ی گزش پشه‌ی خاکی آلوده به نوعی انگل، منتقل می‌شود. سالانه حدود دو میلیون مورد این بیماری در سراسر دنیا و از جمله ایران اتفاق می‌افتد. به‌طوری که در استان‌های گلستان، سمنان، اصفهان، یزد، کرمان، فارس، هرمزگان، بوشهر، اهواز، ایلام و سیستان و بلوچستان شیوع بالایی دارد و سالانه بالغ بر ۳۰ هزار مورد مبتلا به سالک در کشور ثبت و گزارش می‌شود. جهت درمان سالک از سال ۱۹۶۰ تا به حال از ضدقارچ‌های پلی‌ان هم‌چون آمفوتریسین - بی به جهت عدم ایجاد مقاومت دارویی استفاده شده است.^{۱۱} آمفوتریسین - بی طیف اثر گسترده‌ای دارد اما مشکل اصلی آن، ایندکس درمانی پایین و سمیت بالقوه بالای آن، تهاجمی بودن روش تجویز (درون وریدی) و عوارض جانبی بالای آن است در نتیجه همواره سعی بر آن بوده است که یک سیستم دارورسانی با کمترین سمیت برای آن ارائه شود.^{۱۲} از این‌رو، انتقال کنترل‌شده و هدفمند دارو با کمک میکروسوزن‌ها می‌تواند جایگزین مناسبی برای انتقال دارو در محل ضایعه به‌جای تزریق‌های دردناک که در حال حاضر اصلی‌ترین روش درمان این بیماران است، باشد.

اختصار PDMS سیلگارد ۱۸۴ استفاده شده است که شفاف، انعطاف‌پذیر و زیست‌سازگار است و در ساخت چیپ‌ها و تراشه‌های میکرونی بسیار پرکاربرد است.^{۱۸} PDMS با یک عامل کراس لینک به نسبت یک به ده وزنی مخلوط شده و روی میکروسوزن‌ها فلزی ریخته می‌شود و بعد از حرارت‌دادن در فور با دمای ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳ ساعت یک نسخه‌ی دقیق از قالب میکروسوزن‌های موردنظر ساخته می‌شود.

ریخته‌گری

در این مرحله ماتریکس پلیمری حاوی دارو با وزنی در حدود ۱۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم در قالب ساخته شده از جنس PDMS قرار می‌گیرد و توسط پمپ خلأ با فشار ۸۰ میلی‌متر جیوه به مدت ۱۵ دقیقه به داخل حفره‌های ریز کشیده می‌شود. سپس به مدت ۵ ساعت در دمای ۶۰°C در فور قرار داده می‌شود. از آنجایی که شکل پلیمر گرم ساخته‌شده قابل تغییر است، آن را به مدت یک ساعت در دمای محیط قرار می‌دهیم و سپس میکروسوزن پلیمری دارویی ساخته‌شده را به آهستگی از قالب خارج می‌کنیم (شکل ۱).

خصوصیات هندسی میکروسوزن

آرایه‌ی میکروسوزن ساخته‌شده ۱۲ سوزن مخروطی‌شکل دارد که ارتفاع، قطر پایه و قطر نوک سوزن به ترتیب $1200 \mu\text{m}$ ، $137 \mu\text{m}$ و $50 \mu\text{m}$ است (شکل ۲).

یافته‌ها

در ابتدا طیف جذب و نشر دارو را شناسایی کرده (شکل ۳) و بعد از ترکیب دارو در ماتریکس پلیمری در هر دو حالت قبل و بعد از پلیمریزه‌شدن جهت بررسی انکپسوله‌شدن دارو در ترکیب پلیمر طیف‌های جذبی و نشری بررسی شد.

روش اجرا

مراحل ساخت میکروسوزن‌ها پلیمری شامل مراحل ساخت ماتریکس پلیمری، ساخت قالب و قالب‌گیری است که در ادامه به تفصیل توضیح داده می‌شود.

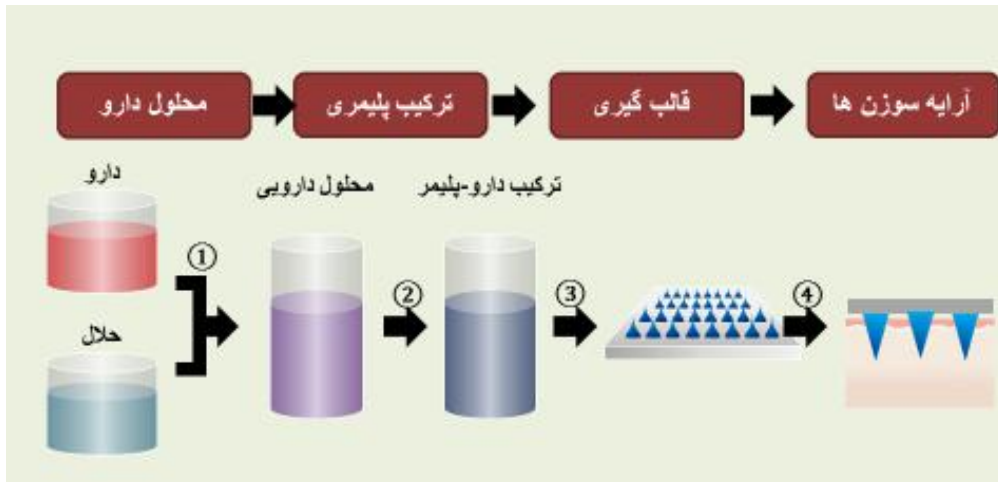
ساخت ماتریکس پلیمری میکروسوزن

پلیمرهایی که برای ساخت میکروسوزن‌های پلیمری حل‌شونده استفاده می‌شود ویژگی‌های زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، سمیت پایین، قدرت و استحکام مناسب جهت نفوذ به پوست را دارند.^{۱۴} در ابتدا برای ساخت میکروسوزن‌ها ماتریکس آن‌ها آماده می‌شود. برای ساخت ماتریکس پلیمری، پس از حل‌شدن مواد در حلال با قرارگرفتن در درجه‌ی حرارت، فشار، خلأ موردنظر و تبخیر حلال، یک هیدروژل چسبناک تولید می‌شود.^{۱۵} در این مرحله با اضافه‌کردن دارو به ترکیب هیدروژلی، ماتریکس پلیمری دارویی ساخته می‌شود. قابل ذکر است که نکته‌ی حائز اهمیت در سنتز ماتریکس پلیمری دارویی اضافه‌کردن دارو است. دارو فقط بخش کمی از مواد تشکیل‌دهنده‌ی میکروسوزن‌ها می‌تواند باشد تا قدرت مکانیکی آن‌ها نیز حفظ شود. معمولاً مقداری در حدود یک میلی‌گرم دارو برای هر صد سوزن تخمین زده می‌شود.^{۱۶}

در این مطالعه نیز از ترکیب پلی‌وینیل پیرولیدین (PVP) با متیل‌متاکریلیک‌اسید (MAA) که با افزودن کراس لینکر حرارتی آزوبیس ایزوبوتیرونیتریل (AIBN) برای استحکام زنجیره‌ی پلیمری به نسبت حجمی به ترتیب 9:1:0.1 تشکیل ماتریکس پلیمری میکروسوزن‌ها را می‌دهد.^{۱۷} سپس برای تولید ماتریکس پلیمری دارویی آمفوتریسین - بی با غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به نسبت حجمی ۱:۱۰۰ با ماتریکس پلیمری ترکیب می‌شود و جهت اختلال کامل به مدت ۱۰ دقیقه سونیکیت می‌شود.

قالب‌سازی

برای ساخت قالب از پلی دی متیل سیلوکسان به



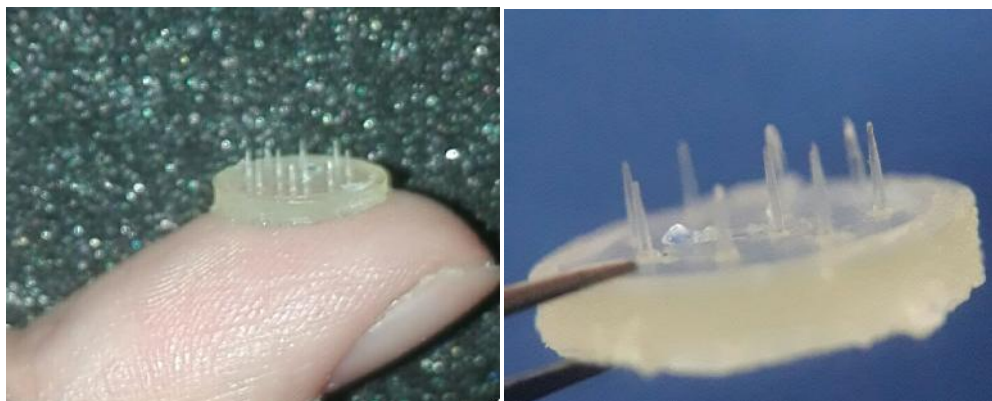
شکل ۱) در این شکل مراحل ساخت سوزن میکرونی پلیمری حل شونده با روش قالب‌گیری نشان داده شده است: (۱) ساخت محلول دارویی (۲) اختلال ترکیب پلیمری با محلول دارویی (۳) قالب‌گیری با روش پمپ خلأ و (۴) مرحله‌ی پلیمریزاسیون حرارتی

فلورسانس دارو در ترکیب با پلیمر نشان می‌دهد که دارو از دسترس محیط اطرافش دور شده است و با ماتریکس پلیمری وارد واکنش شده و هم‌چنین با کاهش شدت فلورسانس می‌توان به تغییر ویسکوزیته محیط پی برد که با اختلال دارو در پلیمر ویسکوزیته نسبت به محیط محلول دارو افزایش یافته است.

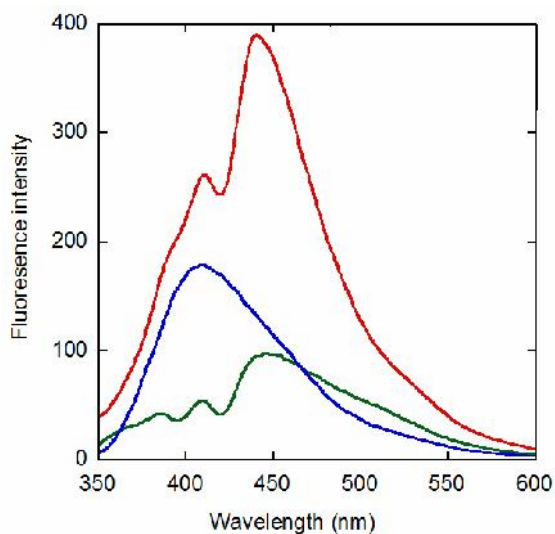
بررسی مقاومت مکانیکی

مقاومت مکانیکی میکروسوزن‌ها به معنای توانایی نفوذ به پوست و عبور از لایه‌ی استراتوم کورنئوم با استفاده از دستگاه ترنسدیوسر انجام شد (شکل ۱).

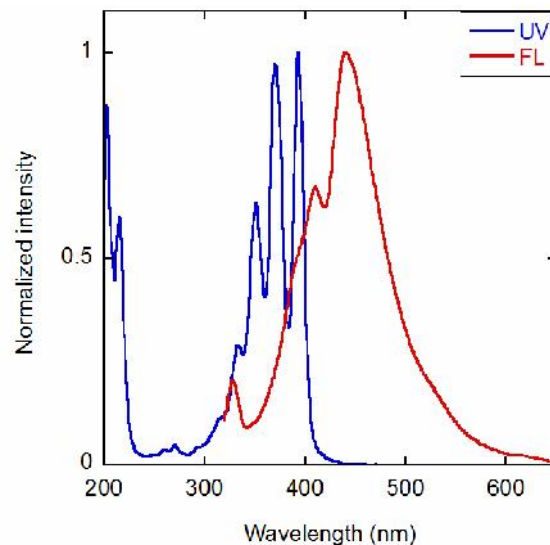
با نگاه به شکل ۴ که نشان‌دهنده‌ی طیف جذبی دارو در ترکیب با پلیمر قبل و بعد از فرایند پلیمریزاسیون است ملاحظه می‌شود که پس از ترکیب ماتریکس پلیمری با آمفوتریسین - بی، نمودار اصطلاحاً به سمت blue shift کشیده شده است که می‌توان نتیجه گرفت که دارو از محیط قطبی اطراف جدا شده و ویسکوزیته‌ی محیط افزایش پیدا کرده است که این نکته مؤید انکپسوله‌شدن دارو در ترکیب با پلیمر است. برای اثبات طیف‌های جذبی به‌سراغ بررسی طیف‌های نشری دارو در ترکیب با پلیمر می‌رویم (شکل ۵) که ملاحظه می‌شود که طول موج و شدت



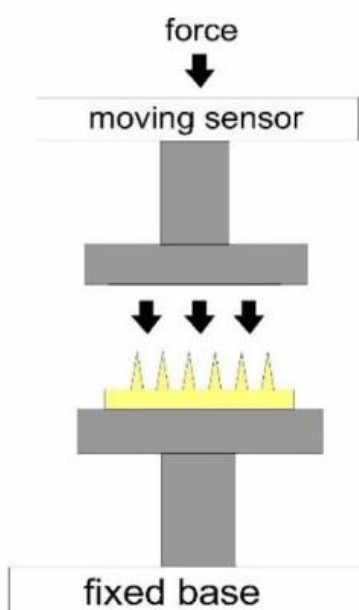
شکل ۲) آرایه میکروسوزن‌های پلیمری ۱۲ تایی حاوی داروی آمفوتریسین - بی.



شکل ۵) طیف‌های فلورسانس دارو (قرمز)، ترکیب دارو و پلیمر (سبز)، ترکیب دارو و پلیمر در حضور آغازگر پلیمریزاسیون (آبی).

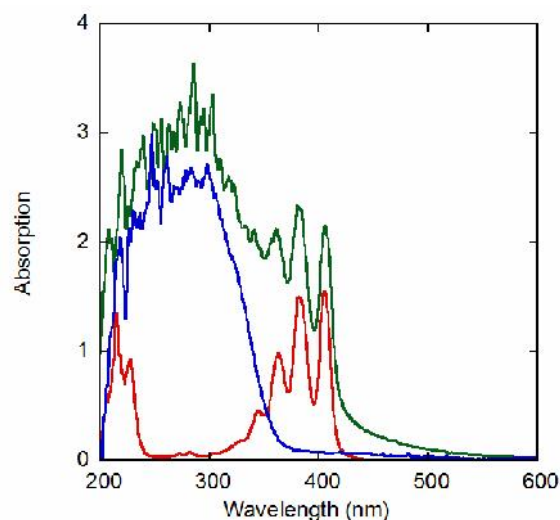


شکل ۳) نمودار نرمالایزشده‌ی طیف جذبی داروی آمفوتریسی - بی (آبی‌رنگ) و طیف نشری فلورسانس (قرمز رنگ)



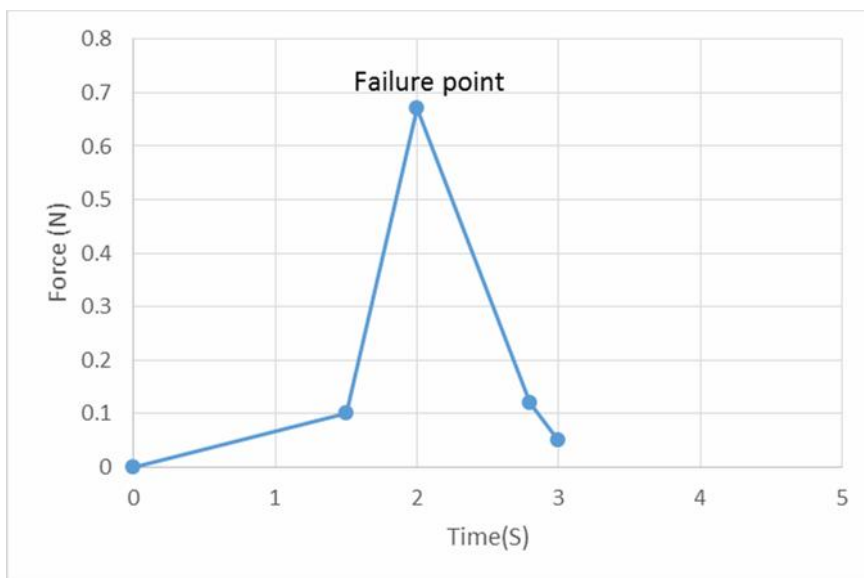
شکل ۶) نحوه‌ی قرارگیری میکروسوزن بر روی صفحه‌ی صلب نمایش داده شده است.

ساخته‌شده حاوی داروی مدل آمفوتریسی - بی معادل ۰/۶۷ نیوتن بر ثانیه گزارش شده است که این میزان توانایی کافی سوزن برای نفوذ به پوست را نشان می‌دهد.



شکل ۴) طیف جذبی UV دارو (قرمز)، طیف جذبی ماتریکس پلیمری حاوی دارو (سبز) و طیف جذبی ماتریکس پلیمری حاوی دارو پس از ترکیب با آغازگر پلیمریزاسیون (آبی).

حرکت با سرعت ثابت سنسور متصل به اهرم بالایی ترنسدیوسر بر روی میکروسوزن‌ها باعث تشکیل نمودار خطی نیرو برحسب زمان می‌گردد که اولین شکستگی در نمودار نشان‌دهنده‌ی نقطه‌ی شکست میکروسوزن‌ها است^{۱۹} (شکل ۷) که این نیرو برای میکروسوزن‌ها



شکل ۷) نمودار نیرو بر حسب زمان برای محاسبه‌ی مقاومت مکانیکی

میکروسوزن‌های پلیمری حل‌شونده‌ی حاوی آمفوتریسین - بی با هدف معرفی این روش به‌عنوان جایگزینی برای تزریق دردناک در محل ضایعه‌ی افراد مبتلا به لیشمانیا انجام شد. در ضمن مقاومت مکانیکی میکروسوزن‌ها برای نفوذ به پوست سنجیده شد و بهینه‌ی نسبت‌های ترکیبی جهت ساخت ماتریکس پلیمری حاوی داروی مدل با حفظ خصوصیات مکانیکی جهت انتقال به پوست گزارش شد. هم‌چنین برای بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی ترکیب پلیمر و دارو از طیف‌سنجی‌های جذبی و فلورسانس نشری بهره گرفته شده است.

بحث

با استفاده از این سوزن‌ها منطقه‌ی کوچکی از پوست تحت ده‌ها سوزن میکرونی قرار می‌گیرد و با تخریب بافت کورنئوم موجب انتقال بیومولکول‌ها از پوست می‌شود. آینده‌ی سوزن‌های میکرونی انقلابی در صنعت مراقبت‌های بهداشتی پوستی و میکروالکترونیک خواهد داشت. این بحث در حال حاضر مورد توجه محققان حوزه‌ی دارویی است و بدون شک در حال پیشرفت با ارائه‌ی روش‌های متعددی در برنامه‌های کاربردی بالینی و در ساخت، تحویل دارو و انتقال واکسن خواهد بود. در این پژوهش ساخت

References

1. Romanyuk AV, Zvezdin VN, Samant P, et al. Collection of analytes from microneedle patches. *Ana Chem* 2014; 86(21): 10520-3.
2. Bariya SH, Gohel MC, Mehta TA, Sharma OP. Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system. *J Pharm Pharmacol* 2012; 64(1): 11-29.
3. Ye Y, Yu J, Wen D, et al. Polymeric microneedles for transdermal protein delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2018; 127: 106-18.
4. Chen W, Tian R, Xu C, et al. Microneedle-array patches loaded with dual mineralized protein/peptide particles for type 2 diabetes therapy. *Nat commun* 2017; 8(1): 1777.
5. Yang SY, O'Cearbhaill ED, Sisk GC, et al. A bio-inspired swellable microneedle adhesive for mechanical interlocking with tissue. *Nat Commun* 2013;4: 1702.

6. Garland MJ, Migalska K, Tuan-Mahmood TM, et al. Influence of skin model on in vitro performance of drug-loaded soluble microneedle arrays. *Int J Pharma* 2012; 434(1-2):80-9.
7. Garland MJ, Caffarel-Salvador E, Migalska K, et al. Dissolving polymeric microneedle arrays for electrically assisted transdermal drug delivery. *J Controll Release*. 2012; 159(1): 52.
8. Donnelly RF, Majithiya R, Singh TRR, et al. Design, optimization and characterisation of polymeric microneedle arrays prepared by a novel Laser-Based micromoulding technique. *Pharma Res* 2010; 28(1): 41-57.
9. Zhang Y, Jiang G, Yu W, et al. Microneedles fabricated from alginate and maltose for transdermal delivery of insulin on diabetic rats. *Materials science & Engineering C* 2018; 85: 18-26.
10. DeMuth PC, Su X, Samuel RE, et al. Nano-layered microneedles for transcutaneous delivery of polymer nanoparticles and plasmid DNA. *Adv mater* 2010; 22(43): 4851-6.
11. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, et al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control?. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5(11): 873-82.
12. Gupta AK, MacLeod MA, Foley KA, et al. Fungal skin infections. *Pediatr Rev* 2017; 38(1): 8.
13. Carolina Pereira S, Josep MTR, EidiAlvarado R, et al. MIC and minimum fungicidal concentrations of amphotericin B, itraconazole, posaconazole and terbinafine in *sporothrix schenckii*. *J Med Microbiol* 2009; 58(12): 1607-10.
14. Romanyuk AV, Zvezdin VN, Samant P, et al. Collection of analytes from microneedle patches. *Analyt chem* 2014; 86(21): 10520-3.
15. Chen W, Tian R, Xu C, et al. Microneedle-array patches loaded with dual mineralized protein/peptide particles for type 2 diabetes therapy. *Nat Commun* 2017; 8(1): 1777.
16. Park Y, Park J, Chu GS, et al. Transdermal delivery of cosmetic ingredients using dissolving polymer microneedle arrays. *Biotech Biopr Eng* 2015; 20(3): 543-9.
17. Bariya SH, Gohel MC, Mehta TA, Sharma OP. Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system. *J Pharm Pharmacol* 2012; 64(1): 11-29.
18. Demir YK, Akan Z, Kerimoglu O. Characterization of polymeric microneedle arrays for transdermal drug delivery. *PloS One*. 2013; 8(10): e77289.
19. Schossleitner K, O'Mahony C, Brandstatter S, et al. Differences in biocompatibility of microneedles from cyclic olefin polymers with human endothelial and epithelial skin cells. *J Biomed Mat Res Part A*. 2019; 107(3): 505-12.
20. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351(14): 1391-402.

Fabrication of polymeric microneedle arrays containing amphotericin-B for transdermal drug delivery

Behnaz Shojaedin Givi, MSc¹
 Ali Khamesipour, PhD²
 Hossein Naderimanesh, PhD¹

1. Department of Nanobiotechnology, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
2. Center for Research and Training in Skin Disease and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Background and Aim: Drug delivery through the microneedle array has been considered as an easy and non-invasive method in recent years. The purpose of this study was to design and construct an array of biodegradable polymeric microneedles containing Amphotericin-B to introduce this system and its use in the treatment of cutaneous lesions caused by *Leishmania major* parasite inoculation as a model in skin infections.

Methods: In this study, microneedles were fabricated by three-step molding method, which included master mold making, polymeric matrix that blending of polyvinyl pyrrolidone and methacrylic acid and finally casting.

Results: The identification of Amphotericin-B in polymeric microscopic compositions was investigated by absorption and emission spectroscopy. Also, the mechanical strength of microneedles, which confirms their ability to penetrate the skin, was investigated by a transducer.

Conclusion: In this study, the design and fabrication of a skin-permeable polymeric microneedle array with biodegradability and biocompatibility characteristics in physiological environment was performed. Using the properties of designed needles, loading of Amphotericin-B was used for the treatment of leishmaniasis and skin fungal infections.

Keywords: transdermal drug delivery, microneedle arrays, amphotericin-B, leishmaniasis

Received: Aug 29, 2019 Accepted: Sep 18, 2019

Dermatology and Cosmetic 2019; 10 (2): 61-68

Corresponding Author:
 Hossein Naderimanesh, PhD

Department of Nanobiotechnology, Faculty of Biological Sciences, Nasr Bridge, Jalal-e-Aleahmad Highway, Tehran, Iran
 Email: naderman@modares.ac.ir

Conflict of interest: None to declare