

## مروری بر دارورسانی موضعی داروهای ضدقارچ و مقایسه‌ی فرم‌های مرسوم با سیستم‌های نوین دارورسانی

صبا مهراندیش<sup>۱</sup>  
شهلا میرزایی<sup>۲</sup>

۱. کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران  
۲. گروه آموزشی فارماسیوتیکس، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

نویسنده‌ی مسئول:  
شهلا میرزایی

کرمانشاه، خیابان دانشگاه، بلوار پرستار، دانشکده‌ی داروسازی  
پست الکترونیک:  
shahlamirzaeei@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

قارچ‌ها ارگانسیم‌هایی یوکاریوتی هستند که به‌صورت بالقوه توانایی ایجاد بیماری در انسان‌ها و حیوانات را دارند. عفونت‌های قارچی را مایکوزیس می‌نامند که براساس محلی از بدن که درگیر می‌کنند به چهار دسته‌ی سطحی، پوستی، زیرپوستی و سیستمیک تقسیم می‌شوند. مایکوزیس‌های پوستی با اینکه عفونت‌های تهدیدکننده‌ی حیات نیستند، به‌دلیل ایجاد بدشکلی‌های ظاهری می‌توانند بیمار را از لحاظ اجتماعی منزوی کنند، در نتیجه درمان آن‌ها همواره مسأله‌ای مهم بوده است. از طرف دیگر شباهت قارچ‌ها به سلول‌های پستانداران، ارائه و گسترش داروهای جدید برای آن‌ها را با محدودیت روبرو کرده است در نتیجه در سال‌های اخیر تلاش‌های گسترده‌ای جهت طراحی و گسترش سیستم‌های جدید دارورسانی با کارایی بهتر برای دارورسانی داروهای مرسوم ضدقارچ صورت گرفته است. در این مطالعه به مرور مقایسات صورت‌گرفته میان دارورسانی موضعی اشکال مرسوم و سیستم‌های نوین دارورسانی تعدادی از داروهای ضد قارچ پرداخته شده است. تمامی مطالعات برتری نسبی سیستم‌های دارورسانی نوین را نسبت به فرم‌های مرسوم از لحاظ نفوذ، رهايش و اثرات ضدقارچی تأیید می‌کنند.

**کلیدواژه‌ها:** داروهای ضدقارچ، دارورسانی موضعی، سیستم‌های نوین دارورسانی، فرم‌های مرسوم دارویی

دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۱۰/۲۷ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۱۱/۲۴

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۳۹۷، دوره‌ی ۹ (۴): ۳۰۱-۲۸۸

### مقدمه

قارچ‌ها ارگانسیم‌هایی یوکاریوتی هستند که شباهت‌شان به سلول‌های پستانداران، ارائه و گسترش داروهای جدید برای آن‌ها را با محدودیت روبرو کرده است. این عفونت‌ها توانایی درگیری افراد در هر سنی را دارند. عفونت‌های قارچی پوستی (درماتوفیت‌ها) یکی از شایع‌ترین عفونت‌ها در کودکانی که پوشک می‌پوشند، هستند. در کودکان بزرگتر معمولاً گونه‌های تینه‌آ درگیرکننده‌اند به‌خصوص *tinea corporis* و *tinea capitis*. تینه‌آ درواقع درماتوفیت‌های موجود در مناطق غنی از کراتین بدن مانند مو، ناخن و ... هستند. در بزرگسالان *tinea pedis*، *tinea cruris* و *tinea unguium* شایع‌ترند. عفونت‌های مخمری مانند

*mucocutaneous* و *pityriasis versicolor*

*candidiasis* نیز از عفونت‌های شایع قارچی هستند<sup>۱</sup>.

اگرچه مایکوزیس‌های پوستی به‌ندرت کشنده‌اند ولی موجب ناخوشی، بدشکلی و منزوی‌شدن بیمار از لحاظ اجتماعی می‌شوند و هم‌چنین می‌توانند زمینه‌ساز بیماری‌های باکتریایی شوند. بیماری‌های قارچی به‌شدت رایج هستند به‌طوری که گفته شده ۲۰٪-۱۰٪ جمعیت جهان هم‌اکنون در معرض ابتلا به این بیماری‌ها قرار دارند<sup>۲</sup>. به‌طور کلی عفونت‌های قارچی یک رده‌ی وسیع از بیماری‌ها، از حالت‌های سطحی و خودمحدودشونده مانند درماتوفیت‌های معمولی تا بیماری‌های شدید با تهاجم به بافت‌های عمیق‌تر را شامل می‌شوند. داروهای معمول مورد استفاده برای عفونت‌های قارچی پوستی داروهای

نانوذرات میسلی، نانوامولسیون‌ها، نانوفیبرها و ... می‌باشند<sup>۶</sup>. در این پژوهش هدف ما مروری بر مقایسه‌های صورت گرفته میان دارورسانی پوستی در فرمولاسیون‌های مرسوم دارو با سیستم‌های دارورسانی جدید در مطالعات اخیر می‌باشد.

### روش جست‌وجو

در این مطالعه با بررسی مقالات منتشر شده در بانک‌های اطلاعاتی Google و PubMed از ابتدای سال ۲۰۱۰ تا کنون، مقایسات صورت گرفته میان دارورسانی فرم‌های مرسوم تجاری و سیستم‌های نوین دارورسانی داروهای ضد قارچ مورد بررسی قرار گرفت. کلمات کلیدی جهت جست‌وجو antifungal drugs، novel drug delivery، transdermal drug delivery systems و conventional dosage forms بود. از بین مقالات، مطالعاتی انتخاب شد که به مقایسه‌ی تحقیقی دارورسانی اشکال مرسوم و نوین پرداخته بود و تکراری نبود.

### یافته‌های مروری

پیش از آزول‌ها، داروهای مورد استفاده برای درمان بیماری‌های قارچی تهاجمی بسیار محدود بودند. گریزئوفلووین اولین ضدقارچی بود که برای درمان بیماری‌های قارچی تهاجمی مورد استفاده قرار گرفت ولی طیف اثر آن بیشتر محدود به درمان درماتوفیت‌ها بود. فلوسایتوزین نیز با وجود اینکه طیف اثر گسترده‌تری داشت، مشکل ایجاد مقاوت نسبت به آن در صورت تک‌درمانی وجود داشت. ضدقارچ‌های پلی‌ان هم چون آمفوتریسین بی‌دئوکسی‌کولات نیز به دلیل تهاجمی بودن روش تجویز (درون وریدی) و عوارض جانبی بالا، استفاده محدودی داشتند، در نتیجه در طول ۳۵ سال اخیر استفاده از کلاس دارویی آزول‌ها از ایمیدازول‌های قدیمی مانند کتوکونازول، میکونازول و کلوتریمازول با اثرات درمانی محدود به درمان

سیستمیک و موضعی هستند<sup>۳</sup>. درمان عفونت‌های قارچی از این لحاظ اهمیت دارد که طبق یافته‌های موجود درباره‌ی شیوع جهانی بیماری‌ها، بیماری‌های پوستی قارچی در رده‌ی اول بیشترین بیماری‌های پوستی و در رده چهارم بیشترین بیماری‌ها از لحاظ شیوع در سال ۲۰۱۰ بوده‌اند<sup>۴</sup>. از آنجا که مقاومت دارویی قارچ‌ها روزبه‌روز بالاتر می‌رود، روش‌های درمان و سیستم‌های دارورسانی روزبه‌روز در حال پیشرفت هستند<sup>۲</sup>. در این میان با توجه به مزیت‌های بیشتر، اقبال به سمت استفاده از فرم موضعی داروهای ضدقارچ برای درمان بیماری‌های قارچی پوستی بوده است.

دارورسانی موضعی به دلیل راحتی در استفاده و ارزان بودن راه مناسبی برای استعمال دارو تلقی می‌شود. پوست ارگان وسیعی است که تمامی سطح بدن را پوشانده و باعث برقراری تماس بین محیط اطراف و بدن می‌شود از این رو یک راه مناسب و غیرتهاجمی برای دارورسانی است. دارورسانی موضعی پوستی مزایای زیادی از جمله کمپلیانس بالای بیمار، راحتی در استفاده، عدم تهاجمی و بدون درد بودن، کاهش عوارض جانبی نسبت به فرم سیستمیک و گاهاً افزایش زیست‌دستیابی دارو دارد. از طرف دیگر مهم‌ترین چالش ما در مسأله دارورسانی، رساندن غلظت مورد نظر از یک دارو با طول اثر مناسب به یک سایت هدف خاص می‌باشد که با استفاده از دارورسانی تاپیکال این هدف تا حد زیادی محقق می‌شود<sup>۵</sup>. در سال‌های اخیر سیستم‌های جدیدتری برای افزایش دارورسانی پوستی معرفی شده‌اند که شامل انواع فیزیکی مثل Iontophoresis و Electroporation و Sonophoresis و ...، انواع شیمیایی مثل استفاده از enhancerها و آبرسانی پوست و سیستم‌های دارورسانی نوین می‌باشند. امروزه با کمک حامل‌های نانو و میکرو، سیستم‌هایی پدید آمده است که نسبت به گذشته پایدارتر و قابل اعتمادترند. انواع این حامل‌ها شامل نانوذرات لیپیدی جامد، حامل‌های لیپیدی نانو،

مایکوزیس‌های سطحی گرفته تا تری‌آزول‌های جدیدتر شامل فلوکونازول، ایتراکونازول، ووریکونازول و پوساکونازول با طیف اثر وسیع و توانایی درمان عفونت‌های تهاجمی‌تر، بسیار گسترش یافته است. از طرف دیگر اکثر داروهای این دسته ماهیت لیپوفیل دارند در نتیجه مطالعات زیادی در زمینه‌ی گسترش سیستم‌های دارورسانی به‌خصوص دارورسانی موضعی برای داروهای این دسته صورت گرفته که پیشتر به بررسی تعدادی از این مطالعات می‌پردازیم.<sup>۷</sup>

### مطالعات صورت‌گرفته در زمینه‌ی مقایسه‌ی اشکال مرسوم و نوین ایمیدازول‌ها کلوتریمازول

بر روی درماتوفیت‌ها، مخمرها و دیمورفیک‌های اندمیک اثر دارد. با اینکه مطالعات اولیه حاکی از اثر آن بر روی عفونت‌های مهم سیستمیک بود، در مطالعات بعدی مشخص شد حتی در صورت استفاده از دُزهای بالا هم اثرات مناسبی از آن حاصل نخواهد شد. در این مورد به دلیل اثرات سوء‌گوارشی در استفاده از فرم خوراکی، استفاده از آن به صورت IV مدنظر قرار داده شد که به دلیل اثرات جانبی مهم نورولوژیک مانند توهم‌زایی، افسردگی و ... پس از مدتی استفاده‌ی سیستمیک آن هم با محدودیت روبرو شد.<sup>۷</sup> این دارو در فرم‌های کرم ۱٪، کرم واژینال ۱٪ و ۲٪، پماد ۱٪ و محلول ۱٪ توسط برندهای مختلف تولید می‌شود و در درمان عفونت‌های ایجادشده توسط کاندیدیا آلبیکنز، مالاسزیا فورفور، انواعی از تینه‌آ و ... به صورت موضعی کاربرد دارد.

در یک مطالعه‌ی جدید از یک حامل لیپیدی نانو ساختاری برای دارورسانی موضعی کلوتریمازول استفاده شد؛ به این صورت که با استفاده از استتاریک اسید و اولئیک اسید به‌عنوان فازهای لیپیدی جامد و مایع، چهار سورفاکتانت توپین ۸۰، پلوکسامر ۱۸۸،

**پوست و زیبایی، زمستان ۱۳۹۷، دوره ۹، شماره ۴**

سدیم لوریل سولفات و لسیتین، نانوساختارهای لیپیدی ساخته شدند و به فرم ژل درآمدند. در مطالعات Ex vivo ژل حاوی نانوساختارهای لیپیدی حامل دارو با ژل تجاری متداول کلوتریمازول از لحاظ درصد قرارگیری دارو در پوست، مقایسه شد. این میزان در فرم حاوی نانوساختارهای لیپیدی بیش از دو برابر فرم تجاری بود.<sup>۸</sup> در مطالعه‌ای دیگر Singla و همکارانش از یک سیستم حامل پروویکولار با پایه سورفاکتانت (پرونیوزوم) برای افزایش دارورسانی پوستی داروی لیپوفیل کلوتریمازول استفاده کردند. در این مطالعه با استفاده از سورفاکتانت‌های غیر یونی متفاوت (انواع اسپن و توپین)، لسیتین، کلاسترول و کرپول ۹۴۰ به‌وسیله متد کواسرویشن، پرونیوزوم‌ها ساخته شدند و نفوذ دارو به پوست و نگهداری دارو در پوست اندازه‌گیری شد. پرونیوزوم‌ها یک افزایش دوبرابری در زمان ماندگاری دارو در پوست را نسبت به فراورده‌ی تجاری مرسوم موجود از دارو نشان دادند.<sup>۹</sup> در سال ۲۰۱۱ نیز در یک پژوهش با استفاده از ایزوپروپیل میریستات به عنوان فاز روغنی، توپین ۸۰ و ان - بوتانول به‌عنوان سیستم سورفاکتانتی، یک سیستم میکروامولسیون حاوی کلوتریمازول طراحی و ساخته شد. در مقایسه‌ی فرم ژل و محلول حاوی میکروامولسیون با کرم مرسوم مشخص شد ژل و محلول حاوی میکروامولسیون یک ماندگاری چند برابری نسبت به کرم مرسوم در پوست نشان می‌دهند. بهترین فرمولاسیون ژل میکروامولسیون ایزوپروپیل میریستات با ماندگاری پوستی چند برابری نسبت به محلول میکروامولسیون بود.<sup>۱۰</sup> تمامی این موارد کارایی بهتر این سیستم‌های نوین دارورسانی را نسبت به فرم‌های مرسوم اثبات می‌کنند.

### میکونازول

طیف اثری مشابه با کلوتریمازول دارد با این تفاوت که بر روی کپک‌ها اثر ندارد. این دارو نیز محلولیت در آب کمی دارد در نتیجه مطالعات متنوعی در زمینه‌ی

## کتوکونازول

طیف اثری مشابه با میکونازول دارد با این تفاوت که بهتر تحمل می‌شود. نکته‌ی مهم درباره‌ی این دارو هشدار جعبه سیاه و سمیت کبدی تهدیدکننده حیات می‌باشد که در دو ایمیدازول قبلی نیز این هشدار وجود داشت.<sup>۷</sup> اشکال تجاری موجود از این دارو در بازار دارویی شامل کرم ۲٪، فوم ۲٪، کیت ۲٪ و شامپوهای ۱٪ و ۲٪ با برندها تجاری متفاوت می‌باشند. این دارو در فرم‌های موضعی به منظور درمان درماتیت سبوریه، شوره سر و عفونت‌های تینه‌آ به کار می‌رود.

در یک مطالعه میکرومولسیون‌های کتوکونازول با استفاده از ۲٪ کتوکونازول، ۱۴٪ ایزوپروپیل میریستات به عنوان فاز روغنی، ۴۲٪ مخلوط تویین ۸۰ و پروپیلن گلیکول با نسبت ۵:۱ به عنوان سورفاکتانت و ۴۲٪ آب مقطر و به وسیله‌ی روش استیرر ساخته شدند. مطالعات نفوذ دارو به صورت *in vitro* نشان داد که در بهینه‌ترین فرمولاسیون، نفوذ دارو در مقایسه با فرم محلول آبی بیش از چهار برابر افزایش پیدا می‌کند، این مورد کارایی بهتر این سیستم جدید دارورسانی را در برابر سیستم‌های دارورسانی گذشته نشان می‌دهد.<sup>۱۳</sup>

در کل به دلیل عوارض و محدودیت‌های ذکر شده در مصرف سیستمیک و خوراکی این داروها، امروزه دسته‌ی ایمیدازول‌ها (کلوتریمازول، میکونازول و کتوکونازول) بیشتر در فرم موضعی کاربرد دارند و به عنوان خط اول داروهای ضدقارچ تاپیکال در درمان عفونت‌های قارچی مورد استفاده قرار می‌گیرند.<sup>۷</sup> جمع‌بندی اشکال تجاری مرسوم موجود و مطالعات صورت گرفته در زمینه‌ی مقایسه‌ی اشکال مرسوم و نوین دارورسانی دسته‌ی ایمیدازول‌ها در جداول ۱ و ۲ آمده است.

گسترش سیستم‌های دارورسانی جدید برای این دارو صورت گرفته است.<sup>۷</sup> کلوتریمازول به فرم‌های آئروسول ۲٪، پودر آئروسول ۲٪، کرم ۲٪، کرم واژینال ۲٪، کیت ۲٪، کیت واژینال ۲٪، لوسیون ۲٪، پماد ۲٪، پودر ۲٪ و محلول ۲٪ وجود دارد و در درمان انواع تینه‌آ، کاندیدیا آلبیکنز و عفونت‌های واژینال خارجی کاربرد دارد.

در یک مطالعه‌ی صورت گرفته، لیپوزوم‌های پروپیلن گلیکول برای دارورسانی موضعی میکونازول طراحی شدند و سپس در مطالعات رهایش دارو، فرم‌های محلول، سوسپانسیون و فرم متداول دارو با دیسپرسیون و ژل ۲٪ HPMC حاوی لیپوزوم حامل دارو مقایسه شدند. مشاهده شد در فرم‌های لیپوزومی رهایش دارو طولانی‌تر خواهد بود. بین دو فرم سوسپانسیون و ژل حاوی لیپوزوم نیز فرم ژل یک رهایش انفجاری داشت که احتمال می‌رود به دلیل اثر اسمتیک اتفاق افتاده باشد. به طور کلی می‌توان گفت لیپوزوم‌ها در مقایسه با فرم‌های مرسوم دارو سیستم‌های مناسبی برای افزایش عبور داروهای لیپوفیل از پوست می‌باشند.<sup>۱۱</sup> در سال ۲۰۱۴ در یک مطالعه، از دو سیستم حامل‌های نانو ساختاری لیپیدی (NLC) و نانوذرات جامد لیپیدی (SLN) برای دارورسانی موضعی میکونازول استفاده شد. مطالعات *Ex vivo* نفوذ دارو از SLN و NLC به پوست بدون موی شکم رت مشخص کرد که میزان رهایش دارو در SLN بیش از دو برابر NLC است اما درصد دپوزیشن دارو در پوست در NLC کمی بیشتر از SLN بود. در کل ژل حاوی هر دو سیستم نانوذره‌ای، تمرکز اثر بیشتری را در مقایسه با ژل متداول دارو نشان داد که این مورد می‌تواند شاهده‌ی بر این ادعا باشد که سیستم‌های نانوذره‌ای اثرات متمرکزتری دارند که منجر به اثرگذاری بیشتر و عوارض کمتر دارو خواهد شد.<sup>۱۲</sup>

جدول ۱: اشکال تجاری مرسوم ضدقارچ‌های ایمیدازولی

دسته‌ی دارویی	نام دارو	اشکال مرسوم تجاری
ایمیدازول‌ها	کلوتریمازول	کرم موضعی ۱٪، کرم واژینال ۱٪، ۲٪، پماد موضعی ۱٪، محلول موضعی ۱٪
	میکونازول	آئروسول و پودر آئروسول ۲٪، کرم و کرم واژینال ۲٪، کیت و کیت واژینال ۲٪، لوسیون موضعی ۲٪، پماد موضعی ۲٪، پودر موضعی ۲٪، محلول موضعی ۲٪
	کتوکونازول	کرم موضعی ۲٪، فوم موضعی ۲٪، کیت موضعی ۲٪، شامپوهای ۱٪ و ۲٪

بهرتر و محلولیت در آب بیشتری نسبت به کتوکونازول دارد در نتیجه بر خلاف کتوکونازول عوارض گوارشی گسترده ایجاد نمی‌کند و جذب وابسته به PH ندارد.<sup>۷</sup> به دلیل موارد ذکر شده، این دارو به صورت تجاری عمدتاً در فرم‌های سوسپانسیون، قرص خوراکی و محلول جهت تزریق درون وریدی تولید می‌شود و مورد استفاده قرار می‌گیرد. البته فرم‌های موضعی معدودی نیز از این دارو در برخی کشورها تولید می‌شود که از آن‌ها می‌توان به قطره ۰.۳٪ چشمی و ژل ۰.۵٪ موضعی فلوکونازول اشاره کرد.<sup>۱۴</sup> در یک مطالعه که در سال ۲۰۱۴ انجام شد،

## مطالعات صورت گرفته در زمینه‌ی مقایسه اشکال مرسوم و جدید تری‌آزول‌ها فلوکونازول

یکی از اولین تری‌آزول‌هایی است که مورد استفاده قرار گرفت. این ضدقارچ به دلیل طیف اثر وسیع تر و عوارض و سمیت کمتر به تدریج جایگزین کتوکونازول در درمان عفونت‌های مهاجم قارچی شد. فلوکونازول بر روی بسیاری از گونه‌های کاندیدیا به خصوص کاندیدیا آلبیکنز، بر روی کریپتوکوکوس نئوفورمنس و قارچ‌های دوشکلی اثر می‌گذارد. این ضدقارچ، کینتیک

جدول ۲: مطالعات مقایسه‌ای انجام شده میان اشکال تجاری مرسوم و سیستم‌های نوین دارورسانی ضدقارچ‌های ایمیدازولی

دسته‌ی دارویی	نام دارو	اشکال مرسوم تجاری	نویسنده و سال انجام مطالعه	سیستم دارورسانی به کاررفته	نتایج مقایسه‌ی سیستم دارورسانی نوین با فرم مرسوم دارو
ایمیدازول‌ها	کلوتریمازول	کرم موضعی ۱٪ کرم واژینال ۱٪ و ۲٪ پماد موضعی ۱٪ محلول موضعی ۱٪	Shekhawat et al. 2013	حامل لیپیدی نانوساختاری	درصد قرارگیری دارو در پوست، در فرم حاوی نانوساختارهای لیپیدی بیش از دو برابر فرم تجاری بود.
			Singla et al. 2012	پرونیوزوم	پرونیوزوم‌ها یک افزایش دو برابری در زمان ماندگاری دارو در پوست را نسبت به فرآورده‌ی تجاری مرسوم موجود از دارو نشان دادند.
			Hashem et al. 2011	میکروامولسیون	ژل و محلول حاوی میکروامولسیون یک ماندگاری چندبرابری نسبت به کرم مرسوم در پوست نشان دادند.
ایمیدازول‌ها	میکونازول	آئروسول و پودر آئروسول ۲٪ کرم و کرم واژینال ۲٪ کیت و کیت واژینال ۲٪ لوسیون موضعی ۲٪	Elmoslemany et al. 2012	لیپوزوم	در فرم‌های لیپوزومی نسبت به فرم‌های مرسوم رهایش دارو طولانی‌تر بود.
		پماد موضعی ۲٪ پودر موضعی ۲٪ محلول موضعی ۲٪ کرم موضعی ۲٪ فوم موضعی ۲٪ کیت موضعی ۲٪ شامپوهای ۱٪ و ۲٪	Sanap et al. 2014	نانوساختاری لیپیدی (NLC) ژل حاوی هر دو سیستم نانوذره‌ای، تمرکز اثر بیشتری را نانوذرات جامد لیپیدی (SLN) در مقایسه با ژل متداول دارو نشان داد.	
	کتوکونازول	فوم موضعی ۲٪ کیت موضعی ۲٪ شامپوهای ۱٪ و ۲٪	PATEL et al. 2010	میکروامولسیون	فرم میکروامولسیون یک نفوذ تقریباً چهار برابری را در مقایسه با فرم محلول آبی نشان داد.

محلولیت در آب پایین این ضدقارچ، اخیراً مطالعات بسیاری در زمینه استفاده از سیستم‌های دارورسانی جدید برای بهبود خصوصیات کینتیکی و دینامیکی آن صورت گرفته است که در ادامه به بررسی بعضی از آن‌ها می‌پردازیم.

در سال ۲۰۱۵ در یک مطالعه یک هیدروژل بر پایه نانوامولسیون از ایتراکونازول برای درمان بیماری کومیکوزیس با استفاده از سورفاکتانت و کمک سورفاکتانت‌های لسیتین و سدیم کولات فرموله شد و با محلول ۳٪ کربوپل ۹۳۴ مخلوط شد و به صورت ژل درآمد. نفوذ دارو به پوست رت بررسی شد که فرمولاسیون بهینه حاوی نانوامولسیون، ضریب نفوذ بهتری نسبت به ژل عادی نشان داد.<sup>۱۷</sup> در پژوهشی دیگر یک ژل ۱٪ با پایه‌ی میکروامولسیون از ایتراکونازول برای دارورسانی پوستی طراحی شد؛ به این صورت که میکروامولسیون‌ها را با لوتترول ۱۲۷، صمغ زانتان و کربوپل ۹۳۴ به صورت ژل درآوردند و نفوذ دارو را به پوست رت بررسی کردند. تمامی سیستم‌ها یک پروفایل رهایش کنترل‌شده را از خود نشان دادند و بیشترین میزان رهایش دارو به ترتیب در فرم‌های لوتترول ۱۲۷، صمغ زانتان و کربوپل ۹۳۴ دیده شد.<sup>۱۸</sup> Lim و همکارانش در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۱۴ با استفاده از پره‌سیرول و ترنس کوتول به‌عنوان فاز لیپیدی و تسوین ۸۰ و سولوتول به‌عنوان سورفاکتانت و به‌وسیله متد هموژنیزاسیون با فشار و دمای بالا یک سیستم حاوی نانوساختارهای لیپیدی از داروی ایتراکونازول طراحی کردند. مطالعات رهایش دارو، یک رهایش کنترل‌شده و طولانی در فرم نانوساختاری را در مقایسه با فرم محلول ایتراکونازول نشان داد که استفاده از آن می‌تواند مزیت‌هایی از جمله کاهش فرکانس تجویز را به دنبال داشته باشد.<sup>۱۹</sup> نتایج حاصل از این مطالعات کارایی بهتر سیستم‌های نوین را در مقایسه با فرم‌های مرسوم نشان داد.

محققان سیستمی حاوی نانوفیبرهای پلیمری چسبنده به موکوس را با استفاده از PVA و به‌وسیله‌ی تکنیک الکترورسی طراحی کردند و داروی فلوکونازول را روی آن لود کردند. عبور دارو از پوست واژن بز بررسی شد که یک رهایش ۹۷ درصدی را در مدت زمان ۷ ساعت نشان داد. علاوه بر آن قطر هاله‌ی عدم رشد ناشی از نانوفیبرها با داروی تنها در برابر گونه‌های *Candida albicans* و *Lactobacillus acidophilus* مقایسه شد که یک افزایش چند برابری در قطر هاله‌ی عدم رشد ناشی از نانوفیبرها مشخص کرد که این سیستم‌ها می‌توانند اثرگذاری دارو را نسبت به داروی تنها تا چندین برابر افزایش دهند.<sup>۱۵</sup> در مطالعه‌ای دیگر با استفاده از کلسترول و فسفولیپید سیستم‌های لیپوزومی ساخته شدند و به فرم سوسپانسیون و ژل کربوپل ۹۳۴ فرموله شدند. در مقایسه‌ی نفوذ دارو از فرم‌های ژل و سوسپانسیون لیپوزومی با محلول دارو و ژل تنها، مشخص شد میزان درصد نفوذ دارو در فرم‌های ژل و سوسپانسیون لیپوزومی بالاتر از محلول دارو و ژل تنها است که این مورد کارایی این سیستم جدید دارورسانی در بهبود اثرگذاری دارو را ثابت کرد.<sup>۱۶</sup>

### ایتراکونازول

در سال ۱۹۹۲ توسط سازمان FDA تأیید شد. ایتراکونازول طیف اثر گسترده‌ای دارد به‌صورتی که بر روی بعضی از moldها مانند گونه‌های آسپرژیلوس اثر دارد. البته با تمام این مزیت‌ها ایتراکونازول در مصرف به‌صورت خوراکی، مانند ایمیدازول‌ها جذب متأثر از PH دستگاه گوارشی دارد. این دارو هم‌چنین عوارض گوارشی و قلبی مهمی ایجاد می‌کند که مصرف آن را نسبت به کتوکونازول محدود کرده است.<sup>۷</sup> ایتراکونازول در فرم‌های تجاری مرسوم به‌صورت کپسول، محلول و قرص خوراکی وجود دارد. البته در برخی از کشورها، فرم‌های غیرمتداول موضعی از آن مانند ژل ۱٪ موضعی، قطره ۱٪ چشمی و کرم آن در مخلوط با ضدقارچ تربینافین وجود دارند. به‌دلیل

## وریکونازول

از لحاظ ساختاری مشابه فلوکونازول است. طیف اثر آن از گونه‌های کاندیدیا، فوزاریوم، کریپتوکوکوس و آسپرژیلوس تا قارچ‌های دوشکلی گسترده است. این دارو در فرم‌های خوراکی و تزریقی درون وریدی در دسترس است. علاوه بر عوارض عمومی تری‌آزول‌ها وریکونازول مشکلات بینایی، راش پوستی و گیجی نیز ایجاد می‌کند در نتیجه با اینکه این دارو اثرات مثبتی از خود نشان داده است. به دلیل وجود آلترناتیو کم‌عارضه و ارزان تر آن به نام فلوکونازول، وریکونازول معمولاً انتخاب اول نخواهد بود.<sup>۷</sup> این دارو به صورت مرسوم در فرم‌های محلول، سوسپانسیون و قرص خوراکی وجود دارد. فرم موضعی معروفی که به صورت تجاری تولید شده باشد، از آن وجود ندارد مگر فرآورده‌های ترکیبی یا فرآورده‌های با تولید محدود و منطقه‌ای در برخی کشورها مانند کشور هند. داروی وریکونازول همواره با چالش محلولیت پایین روبرو بوده است.<sup>۲۰</sup>

سیستم‌های میکروامولسیون به دلیل کارایی بالا در افزایش محلولیت دارو، بسیار مورد توجه هستند در نتیجه در سال‌های اخیر توسط پژوهشگران زیادی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند که از آن‌ها می‌توان به طراحی و بررسی یک سیستم میکروامولسیونی برای دارورسانی پوستی وریکونازول توسط El-Hadidy و همکاران و هم‌چنین بررسی دارورسانی پوستی وریکونازول به وسیله‌ی ساخت یک سیستم هیدروژلی با پایه‌ی میکروامولسیونی توسط Kim و همکاران نام برد<sup>۲۱،۲۲</sup>. نمونه دیگری از این موارد نیز مطالعه‌ای است

که در سال ۲۰۱۸ انجام شد که در آن، با استفاده از اولئیک اسید، توپین ۸۰، اتانول و آب، یک سیستم میکروامولسیونی ساخته شد، سپس نفوذ دارو به پوست خوک در طول ۲۴ ساعت بررسی شد. مشاهده شد در فرم میکروامولسیون نفوذ دارو به پوست نسبت به فرآورده کرم مرسوم به‌طور چشمگیر افزایش یافت. هم‌چنین مطالعات *in vitro* فعالیت ضدقارچ بیشتر میکروامولسیون نسبت به داروی خالص را تأیید کرد<sup>۲۳</sup>. همه‌ی مطالعات، برتری نسبی سیستم‌های نوین در مقایسه با فرم‌های مرسوم را نشان دادند.

جمع‌بندی اشکال تجاری مرسوم موجود و مطالعات صورت گرفته در زمینه‌ی مقایسه‌ی اشکال مرسوم و نوین دارورسانی دسته‌ی تری‌آزول‌ها در جداول ۳ و ۴ آمده است.

## مطالعات صورت گرفته در زمینه‌ی مقایسه‌ی اشکال مرسوم و جدید ضدقارچ‌های غیرآزولی رایج

### گریزئوفولوین

یک بنزوفوران هتروسیکل است که از پنیسیلیوم گریزئوفلوم به دست می‌آید. این دارو در آب نامحلول است و استفاده از این دارو به صورت خوراکی مشکلاتی از قبیل زیست‌دستیابی متغیر، اثرات جانبی زیاد و طولانی بودن مدت درمان را در پی دارد؛ در نتیجه استفاده از فرم تاپیکال مدنظر قرار می‌گیرد. این دارو به صورت تجاری فقط در اشکال خوراکی قرص و سوسپانسیون تولید و عرضه می‌شود.

جدول ۳: اشکال تجاری مرسوم ضدقارچ‌های تری‌آزولی

دسته‌ی دارویی	نام دارو	اشکال مرسوم تجاری
تری‌آزول‌ها	فلوکونازول	سوسپانسیون و قرص خوراکی، محلول جهت تزریق وریدی، قطره ۰/۳٪ چشمی، ژل ۰/۵٪ موضعی
	ایتراکونازول	کپسول، محلول و قرص خوراکی، ژل ۱٪ موضعی، قطره ۱٪ چشمی، کرم در مخلوط با ضدقارچ تربینافین
	وریکونازول	محلول، سوسپانسیون و قرص خوراکی

جدول ۴: مطالعات مقایسه‌ای انجام‌شده میان اشکال تجاری مرسوم و سیستم‌های نوین دارورسانی ضدقارچ‌های تری‌آزولی

دسته‌ی دارویی	نام دارو	اشکال مرسوم تجاری	نویسنده و سال انجام مطالعه	سیستم دارورسانی به کاررفته	نتایج مقایسه‌ی سیستم دارورسانی نوین با فرم مرسوم دارو
تری‌آزول‌ها	فلوکونازول ایتراکونازول	سوسپانسیون خوراکی قرص خوراکی محلول جهت تزریق وریدی	Sharma et al. 2016	نانوفیبر	افزایش چندبرابری در قطر هاله‌ی عدم رشد ناشی از نانوفیبرها نسبت به داروی تنها مشاهده شد.
		قطره ۰.۳٪ چشمی ژل ۰.۵٪ موضعی کپسول خوراکی محلول خوراکی	Mitkari et al. 2010	لیپوزوم	دارو درصد نفوذ بیشتری به پوست واژن بز در فرم‌های ژل و سوسپانسیون لیپوزومی نسبت به محلول دارو و ژل خالی نشان داد.
		قرص خوراکی ژل ۱٪ موضعی قطره ۱٪ چشمی کرم در مخلوط با ضدقارچ تربینافین	Sampathi 2015	هیدروژل بر پایه‌ی نانوامولسیون	فرمولاسیون حاوی نانوامولسیون، ضریب نفوذ بهتری نسبت به ژل عادی نشان داد.
	میکونازول	آنروسل و پودر آنروسل ۲٪ کرم و کرم واژینال ۲٪ کیت و کیت واژینال ۲٪ لوسیون موضعی ۲٪	Chudasama 2011	ژل بر پایه‌ی میکروامولسیون	فرمولاسیون‌های حاوی میکروامولسیون، رهایش بهتری نسبت به ژل عادی نشان داد.
		پماد موضعی ۲٪ پودر موضعی ۲٪ محلول موضعی ۲٪	Lim 2014	نانوساختارهای لیپیدی	فرم نانوساختاری یک رهایش کنترل‌شده و طولانی را در مقایسه با فرم محلول ایتراکونازول نشان داد.
	وریکونازول	محلول خوراکی سوسپانسیون خوراکی قرص خوراکی	El-Hadidy et al. 2012	میکروامولسیون	فرم میکروامولسیون نفوذ دارو به پوست را نسبت به فرآورده‌های مرسوم به‌طور چشمگیر افزایش داد.

جامد انجام و با فرم مرسوم مقایسه شد. در مطالعات *ex vivo* نفوذ تجمعی، فرم‌های دیسپرسیون نانوذره، ژل نانوذره، کرم متداول و دیسپرسیون آبی با هم مقایسه شدند که مشخص شد این میزان نفوذ تجمعی در فرم‌های ژل و دیسپرسیون نانوذره در برابر کرم متداول و سوسپانسیون آبی ۳ تا ۷ برابر افزایش می‌یابد؛ از سوی دیگر فرم‌های نانوذره نفوذ کنترل‌شده و آهسته در ساعات اولیه داشتند<sup>۲۵</sup>. این دو مطالعه کارایی بهتر سیستم‌های دارورسانی نوین میکرو و نانو را در برابر سیستم‌های متداول اثبات کردند.

#### تربینافین

یک ضدقارچ آلیل آمینی است که اثر خود را از طریق مهار بیوسنتز ارگوسترول با اثر بر آنزیم اسکوالن اپوکسیداز اعمال می‌کند. این ترکیب بر روی

همان‌طور که گفته شد محلولیت کم دارو در آب اجازه‌ی انتشار و نفوذ خوب دارو به لایه‌های پوست را نمی‌دهد. برای حل این مشکل سیستم‌های نوین دارورسانی در مطالعات مختلف تحت بررسی قرار گرفته‌اند. مثلاً در یک پژوهش میکروامولسیون‌هایی از این دارو تهیه شد که در مقایسه‌ی نفوذ دارو به پوست در مطالعات *ex vivo* فرم کرم متداول و مرسوم گریزئوفلوین، دیسپرسیون آبی دارو، محلول روغنی دارو و میکروامولسیون‌های ساخته‌شده از ۰.۲٪ w/w گریزئوفلوین، ۵٪ اولتیک اسید و ۴۰٪ سورفاکتانت شامل تویین ۸۰ و اتانول با نسبت ۱:۱، مشخص شد درصد نفوذ دارو در پوست در فرم میکروامولسیون نسبت به فرم‌های کرم، دیسپرسیون آبی و محلول روغنی دارو ۲ تا ۷ برابر افزایش می‌یابد<sup>۲۴</sup>. در یک مطالعه دیگر دارورسانی به‌وسیله‌ی نانوذرات لیپیدی

کپک‌ها نیز مؤثر است. هم‌چنین ادعا می‌شود تربینافین بر روی گونه‌های آسپرژیلوس با پوتنسی برابر با آمفوتریسین بی و ایتراکونازول اثر دارد.<sup>۲۶</sup> این دارو به‌صورت تجاری در فرم‌های کیت، قرص و پاکت‌های خوراکی وجود دارد. هم‌چنین به‌صورت موضعی در فرم‌های ژل ۱٪، کرم ۱٪ و محلول ۱٪ به‌صورت اسپری تولید می‌شود که کاربرد گسترده‌ای در عفونت قارچی پای ورزشکاران و کچلی ناخن دارد.

در یک مطالعه در سال ۲۰۱۶ داروی تربینافین در یک سیستم حامل نانوساختاری وزیکولی اسپنلاستیک از طریق روش تزریق اتانول و با استفاده از اسپن ۶۰ یا اسپن ۶۵ در کنار تویین ۸۰ یا سدیم دئوکسی کولات فرموله شد. مشاهده شد بهینه‌ترین فرمولاسیون‌ها که حاوی اسپن ۶۵ و سدیم دئوکسی کولات بودند سایز ذره‌ای کوچکتر، پروفایل ره‌ایش مناسب‌تر و نفوذ بالاتری به ناخن نسبت به ژل تجاری تربینافین (Lamisil®) نشان دادند. با استناد به این نتایج می‌توان گفت این سیستم‌های نانوساختاری، سیستم‌های مناسب‌تری برای نفوذ دارو به ناخن نسبت به فرم‌های مرسوم می‌باشند.<sup>۲۷</sup> در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۱۸ پژوهشگران با استفاده از Peceol به‌عنوان فاز روغنی، تویین ۸۰ و پروپانول به‌عنوان سورفکتانت و کوسورفکتانت و آب یک سیستم نانوامولسیون ساختند و سپس به‌وسیله‌ی کربوپل ۹۴۰ این سیستم را به‌صورت ژل درآوردند. در مطالعات *ex vivo* نانوامولژل‌های ساخته‌شده از لحاظ نفوذ به پوست با ژل تجاری تربینافین (Lamisil®) مقایسه شدند. مشاهده شد که تمامی فرمولاسیون‌های نانوامولژلی نفوذ به پوست بالاتری نسبت به فرآورده تجاری از خود نشان دادند که این مورد برتری سیستم‌های جدید طراحی‌شده نسبت به فرمولاسیون مرسوم را نشان داد.<sup>۲۸</sup>

### آمفوتریسین B

از سال ۱۹۶۰ به درمان برتر و گلد استاندارد عفونت‌های سیستمیک قارچی بدون ایجاد مقاومت

دارویی مبدل شد. آمفوتریسین B، یک طیف اثر گسترده دارد اما مشکل اصلی آن، که همان ایندکس درمانی پایین و سمیت بالقوه بالای آن است که استفاده از آن را با محدودیت روبرو کرده است؛ در نتیجه همواره سعی بر آن بوده است که یک سیستم دارورسانی با کمترین سمیت برای آن ارائه شود.<sup>۲۹</sup> آمفوتریسین B به‌صورت تجاری دارای اشکال محلول تزریقی مرسوم آمفوتریسین B دئوکسی کولات، سوسپانسیون تزریق درون وریدی کمپلکس لیپیدی، سوسپانسیون تزریق درون وریدی لیپوزومی و سوسپانسیون تزریق درون وریدی کمپلکس کلستریل سولفات می‌باشد. به‌صورت موضعی اشکال معدودی از آن وجود دارد مانند ژل ۰٫۴٪ نانولیپوزومال آن، که توسط شرکت اکسیر نانو سینا در ایران تولید می‌شود.

در سال ۲۰۱۶ در یک مطالعه، داروی آمفوتریسین B در نانوذرات لیپیدی جامد لود شد. مشاهده شد عبور دارو از پوست رت در فرم ژل نانوذره‌ای در مقایسه با ژل مرسوم افزایش یافت. علاوه بر آن در فرم نانوساختاری تمرکز دارو در ناحیه‌ی موردنظر بیشتر بود و ره‌ایش کنترل شده بود که این مورد موجب کاهش عوارض جانبی دارو می‌شود.<sup>۳۰</sup> در کل داروی آمفوتریسین B نمونه‌ای از داروهاست که اشکال نوین دارورسانی در مورد آن بسیار بررسی شده و حتی به تولید عمده درآمده است.

### نیستاتین

یک ضدقارچ پلی‌ان و از قدیمی‌ترین ضدقارچ‌ها است که به‌وسیله‌ی *Streptomyces noursei* ساخته می‌شود. یک ضدقارچ با طیف اثر وسیع می‌باشد که ادعا شده بر گونه‌های کاندیدیا مقاوم به آزول‌ها و کاندیدیا آلبیکنز مقاوم به آمفوتریسین B مؤثر می‌باشد. این دارو معمولاً برای پروفیلاکسی و درمان کاندیدیازیس به‌کار می‌رود. نیستاتین یک داروی نامحلول در آب می‌باشد که در استفاده به‌صورت موضعی به‌وسیله‌ی سیستم‌های مرسوم دارورسانی،

جمع‌بندی اشکال تجاری مرسوم موجود و مطالعات صورت گرفته در زمینه‌ی مقایسه‌ی اشکال مرسوم و نوین دارورسانی ضدقارچ‌های غیرآزولی رایج، در جداول ۵ و ۶ آمده است.

### نتیجه‌گیری

به‌طور کلی مطالعات انجام‌شده از سال ۲۰۱۰ تا کنون، برتری نسبی سیستم‌های دارورسانی نوین مانند سیستم‌های میکرومولسیون، لپوزومی، میکروسفیری، نانوساختاری، نانوذره‌ای و ... را نسبت به فرم‌های مرسوم و تجاری موجود از دارو، در دارورسانی پوستی داروهای ضدقارچی از آزول‌ها گرفته تا داروهای پرکاربردی چون تربینافین، آمفوتریسین B، گریزئوفلووین و نیستاتین، نشان دادند. با توجه به عوارض بالای داروهای ضد قارچ به‌صورت خوراکی و تزریقی، می‌توان از سیستم‌های دارورسانی موضعی با قدرت نفوذ بالا به‌جای اشکال خوراکی پرعارضه، استفاده کرد. امید است که در آینده با ارائه‌ی روش‌های بهینه برای تولید این سیستم‌های نوین در ابعاد بزرگ و تجاری، یک جهش عظیم در درمان بیماری‌های عفونی قارچی به‌ویژه عفونت‌های شایع پوستی به‌وجود بیاید.

از طریق پوست و مخاط جذب نمی‌شود در نتیجه، فرموله کردن این دارو در سیستم‌های نوین دارورسانی به‌ویژه سیستم‌های با پایه‌ی لیپیدی مثل میکرومولسیون‌های مرسوم و ... می‌تواند به افزایش جذب این دارو کمک کند<sup>۳۱</sup>. نیستاتین به‌صورت تجاری در اشکال کپسول، پودر، سوسپانسیون و قرص خوراکی و کرم، کیت، پماد و پودر موضعی تولید می‌شود.

در یک مطالعه که سال ۲۰۱۶ انجام شد، یک سیستم دارورسانی خود نانومولسیون‌شونده برای داروی نیستاتین توسط اولتیک اسید، توپین ۲۰، دی‌متیل‌سولفوکساید و پروپیلن‌گلیکول طراحی شد. مشاهده شد سیستم‌های خود نانومولسیون‌شونده حاوی نیستاتین موجب یک افزایش در رهایش دارو نسبت به سوسپانسیون مرسوم تجاری آن می‌شوند. هم‌چنین فعالیت ضدقارچی در این سیستم‌های نوین دارورسانی نسبت به سوسپانسیون مرسوم دارو به‌طور مشخصی افزایش یافت<sup>۳۱</sup>. در مطالعه‌ای دیگر نیز از سیستم‌های میکروسفیری برای دارورسانی موکوسی دهانی نیستاتین استفاده شد که مشاهده شد این سیستم‌های نوین زیست‌چسبی بالاتر و رهایش با ثبات‌تری را نسبت به فرم‌های مرسوم از خود نشان می‌دهند<sup>۳۲</sup>.

جدول ۵: اشکال تجاری مرسوم ضدقارچ‌های غیر آزولی مرسوم

دسته‌ی دارویی	نام دارو	اشکال مرسوم تجاری
ضدقارچ‌های غیرآزولی مرسوم	گریزئوفلووین	قرص خوراکی، سوسپانسیون خوراکی
	تربینافین	کیت، قرص، پاکت‌های خوراکی، ژل موضعی ۱٪، کرم موضعی ۱٪، محلول موضعی ۱٪
	آمفوتریسین B	محلول تزریقی، سوسپانسیون تزریقی، ژل موضعی ۰/۴٪ نانولیپوزومال
	نیستاتین	کپسول، پودر، سوسپانسیون و قرص خوراکی، کرم، کیت، پماد و پودر موضعی

جدول ۶: مطالعات مقایسه‌ای انجام‌شده میان اشکال تجاری مرسوم و سیستم‌های نوین دارورسانی ضدقارچ‌های غیرآزولی مرسوم

دسته‌ی دارویی	نام دارو	اشکال مرسوم تجاری	نویسنده و سال انجام مطالعه	سیستم دارورسانی به‌کاررفته	مطالعات انجام‌شده بر سیستم‌های نوین نتایج مقایسه‌ی سیستم دارورسانی نوین با فرم مرسوم دارو
	گریزئوفلووین	قرص و سوسپانسیون خوراکی	Aggarwal et al. 2013	میکروامولسیون	درصد نفوذ دارو در پوست در فرم میکروامولسیون نسبت به فرم‌های کرم، دیسپرسیون آبی و محلول روغنی دارو ۲ تا ۷ برابر افزایش یافت.
			Aggarwal et al. 2013	دیسپرسیون نانوذره	میزان نفوذ تجمعی در فرم‌های ژل و دیسپرسیون نانوذره در برابر کرم متداول و سوسپانسیون آبی ۳ تا ۷ برابر افزایش یافت.
ضدقارچ‌های غیرآزولی مرسوم	تربینافین	کیت، قرص، پاکت‌های خوراکی، ژل موضعی ۱٪، کرم موضعی ۱٪، محلول موضعی ۱٪	Elsherif et al. 2016	نانوساختار وزیکولی اسپنلاستیک	ژل نانوساختاری پروفایل رهاش مناسب‌تر و نفوذ بالاتری به ناخن را نسبت به ژل تجاری تربینافین (Lamisil®) نشان داد.
			Elmataeeshy et al. 2018	ژل بر پایه‌ی نانوامولسیون	نانوامولژل نفوذ به پوست بالاتری را نسبت به فرآورده تجاری (Lamisil®) از خود نشان دادند.
	آمفوتریسین B	محلول تزریقی، ژل سوسپانسیون تزریقی، ژل موضعی ۰.۴٪ نانولیپوزومال	Butani et al. 2016	نانوذرات لیپیدی جامد	عبور دارو از پوست رت در فرم ژل نانوذره‌ای در مقایسه با ژل مرسوم افزایش یافت.
	نیستاتین	کپسول، پودر، سوسپانسیون و قرص خوراکی، کرم، کیت، پماد و پودر موضعی	Kassem et al. 2016	خود نانوامولسیون‌شونده	سیستم‌های خود نانوامولسیون‌شونده حاوی نیستاتین موجب یک افزایش در رهاش دارو نسبت به سوسپانسیون مرسوم تجاری آن شدند.
			Martín et al. 2015	میکروسفر	فرمولاسیون‌های میکروسفری زیست‌چسبی بالاتر و رهاش اثبات‌تری را نسبت به فرم‌های مرسوم از خود نشان دادند.

## References

- Gupta AK, MacLeod MA, Foley KA, et al. Fungal Skin Infections. *Pediatr Rev* 2017; 38(1): 8.
- Baltazar LM, Ray A, Santos DA, et al. Antimicrobial photodynamic therapy: an effective alternative approach to control fungal infections. *Front Microbiol* 2015; 6: 202.
- Eldridge ML, Chambers CJ, Sharon VR, et al. Fungal infections of the skin and nail: new treatment options. *Expert Rev AntiInfect Ther* 2014; 12(11): 138. 405-9.
- Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol* 2014; 134(6): 1527-34.
- Singh Malik D, Mital N, Kaur G. Topical drug delivery systems: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2016; 26(2): 213-28.
- Jaiswal M, Dudhe R, Sharma P. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. *Biotech*. 2015; 5(2): 123-7.
- Allen D, Wilson D, Drew R, et al. Azole antifungals: 35 years of invasive fungal infection management. *Expert Rev AntiInfect Ther* 2015; 13(6): 787-98.
- Shekhawat PB. Preparation and evaluation of clotrimazole nanostructured lipid carrier for topical delivery. *Int J Pharm Bio Sci* 2013; 4: 407-16.
- Singla S, Harikumar SL, Aggarwal G. Proniosomes for effective topical delivery of clotrimazole: development, characterization and performance evaluation. *AJPCR* 2012; 7(4): 259-70.

10. Hashem FM, Shaker DS, Ghorab MK, et al. Formulation, characterization, and clinical evaluation of microemulsion containing clotrimazole for topical delivery. *AAPS PharmSciTech*. 2011; 12(3): 879-86.
11. Elmoslemany RM, Abdallah OY, El-Khordagui LK, et al. Propylene glycol liposomes as a topical delivery system for miconazole nitrate: comparison with conventional liposomes. *AAPS PharmSciTech*. 2012; 13(2): 723-31.
12. Sanap GS, Mohanta GP. Development of miconazole nitrate controlled release formulations based on SLN and NLC for topical delivery. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2014; 6(4): 393-9.
13. Patel MR, Patel RB, Parikh JR, et al. Investigating the effect of vehicle on in vitro skin permeation of ketoconazole applied in O/W microemulsions. *Acta Pharmaceutica Scientia*. 2010; 52(1).
14. Poojary SA. Topical antifungals: A review and their role in current management of dermatophytoses. *Clini Dermatol Rev*. 2017; 1(3): 24-9.
15. Sharma R, Garg T, Goyal AK, et al. Development, optimization and evaluation of polymeric electrospun nanofiber: A tool for local delivery of fluconazole for management of vaginal candidiasis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2016; 44(2): 524-31.
16. Mitkari BV, Korde SA, Mahadik KR, et al. Formulation and evaluation of topical liposomal gel for fluconazole. *Indian J Pharm Educ Res* 2010; 44(4): 324-33.
17. Sampathi S, Mankala SK, Wankar J, et al. Nanoemulsion based hydrogels of Itraconazole for transdermal drug delivery. *J Sci Ind Res* 2015; 74: 88-92.
18. Chudasama A, Patel V, Nivsarkar M, et al. Investigation of microemulsion system for transdermal delivery of itraconazole. *JAPTR* 2011; 2(1): 30.
19. Lim WM, Rajinikanth PS, Mallikarjun C, et al. Formulation and delivery of itraconazole to the brain using a nanolipid carrier system. *Int J Nanomedicine* 2014; 9: 2117.
20. Nassiri-Kashani M, Namdar R, Nafisi S, et al. Improved voriconazole topical delivery by nanoparticles (Minireview). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016; 50(2): 76-9.
21. El-Hadidy GN, Ibrahim HK, Mohamed MI, et al. Microemulsions as vehicles for topical administration of voriconazole: formulation and in vitro evaluation. *Drug Dev Ind Pharm* 2012; 38(1): 64-72.
22. Kim YH, Song CK, Jung E, et al. A microemulsion-based hydrogel formulation containing voriconazole for topical skin delivery. *J Pharm Invest* 2014; 44(7): 517-24.
23. Qurt MS, Esentürk , Tan SB, e al. Voriconazole and sertaconazole loaded colloidal nano-carriers for enhanced skin deposition and improved topical fungal treatment. *J Drug Deliv Sci Technol* 2018; 48: 215-22.
24. Aggarwal N, Goindi S, Khurana R. Formulation, characterization and evaluation of an optimized microemulsion formulation of griseofulvin for topical application. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2013; 105: 158-66.
25. Aggarwal N, Goindi S. Preparation and in vivo evaluation of solid lipid nanoparticles of griseofulvin for dermal use. *J Biomed Nanotechnol* 2013; 9(4): 564-76.
26. Rodriguez-Goncer I, Niven R, Denning DW. Successful long-term terbinafine therapy in an asthmatic patient with Aspergillus sensitization and bronchiectasis. *Medical Mycology Case Reports*. 2017; 16: 31-3.
27. Elsherif NI, Shamma RN, Abdelbary G. Terbinafine hydrochloride trans-ungual delivery via Nanovesicular systems: in vitro characterization and ex vivo evaluation. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2017; 18(2): 551-62.

28. Elmataeeshy ME, Sokar MS, Bahey-El-Din M, et al. Enhanced transdermal permeability of Terbinafine through novel nanoemulgel formulation; Development, in vitro and in vivo characterization. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018; 4(1): 18-28.
29. Anderson TM, Clay MC, Cioffi AG, et al. Amphotericin forms an extramembranous and fungicidal sterol sponge. *Nat Chem Biol* 2014; 10 (5): 400.
30. Butani D, Yewale C, Misra A. Topical Amphotericin B solid lipid nanoparticles: design and development. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2016; 139: 17-24.
31. Kassem AA, Mohsen AM, Ahmed RS, et al. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) with enhanced solubilization of nystatin for treatment of oral candidiasis: Design, optimization, in vitro and in vivo evaluation. *J Mol Liq*. 2016; 218: 219-32.
32. Martín MJ, Calpena AC, Fernández F, et al. Development of alginate microspheres as nystatin carriers for oral mucosa drug delivery. *Carbohydr Polym* 2015; 117: 140-9.

## A review of topical delivery of antifungal drugs and comparison of conventional forms with novel drug delivery systems

Saba Mehrandish<sup>1</sup>  
Shahla Mirzaee, PharmD<sup>2</sup>

1. Student Researches Committee, Faculty of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
2. Department of Pharmaceutical Education, Faculty of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Fungi are eukaryotic organisms that potentially have the ability to cause disease in humans and animals. Fungal infections are called mycosis, which are divided into four types of superficial, cutaneous, subcutaneous and systemic, depending on the area of the body involved. Though cutaneous mycoses are rarely life-threatening infections, they can isolate the patient socially due to the disfigurement of the tissues they caused, as a result of which, treatment has always been an important issue. On the other hand the similarity of fungi to mammalian cells led to difficulties in the development of novel antifungal drugs. Consequently, in recent years, extensive efforts have been made to design and develop novel drug delivery systems with better efficacy for drug delivery of conventional anti-fungal drugs. In this study, we compared conventional forms and novel drug delivery systems of a number of antifungal drugs. All studies confirm the relative priority of novel drug delivery systems to conventional forms in terms of penetration, release, and antifungal effects.

**Keywords:** antifungal drugs, topical drug delivery, novel drug delivery systems, conventional dosage forms

Received: Jan 17, 2019 Accepted: Feb 13, 2019

Dermatology and Cosmetic 2018; 9 (4): 288-301

**Corresponding Author:**  
Shahla Mirzaeei, PharmD

Faculty of Pharmacy, Parastar Blvd,  
Daneshgah St., Kermanshah, Iran  
Email: shahlamirzaeei@gmail.com

**Conflict of interest:** None to declare