

کاربرد نانوذرات در فرمولاسیون اسانس‌ها

سمیه ولی پور^۱، محمدعلی ابراهیم زاده^۲، غلامرضا مبینی^۳، جواد اختری^{۴*}

^۱گروه شیمی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران؛ ^۲گروه شیمی دارویی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران؛ ^۳مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران؛ ^۴گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقات ژنتیک ایمنی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۴/۸/۲ تاریخ پذیرش: ۹۵/۲/۲۵

چکیده:

زمینه و هدف: نانوتکنولوژی توانایی کنترل ویژگی‌های مواد در مقیاس اتمی و مولکولی است. حوزه پزشکی مدرن و داروسازی هم تحت تأثیر این فناوری قرار گرفته است. در این زمینه بیشترین تمرکز تحقیقاتی بر درون‌گیری ترکیبات فعال دارویی مخصوصاً داروهای سایتوتوکسیک بوده است. اسانس‌ها ترکیباتی هستند که کاربردهای درمانی و بهداشتی و آرایشی دارند. آن‌ها مخلوط پیچیده‌ای از انواع مولکول‌های فرار آروماتیک و آلیفاتیک هستند. استفاده از اسانس‌ها به عنوان عوامل ضد باکتری، ضد ویروس، ضد قارچ، ضد انگل و ضد حشره سابقه‌ای به قدمت تاریخ دارد. امروزه نانوتکنولوژی در جهت رفع عیوب آن‌ها وارد عمل شده و به بهبود حلالیت و کاهش فراریت کمک کرده است. هدف از مطالعه حاضر بررسی کاربرد نانوتکنولوژی و نانوذرات مختلف در درون‌گیری اسانس‌ها و نقش آن‌ها در بهبود اثرات درمانی و پایداری آن‌ها می‌باشد.

روش بررسی: در مطالعه حاضر داده‌ها (با استفاده از کلمات کلیدی نانوذرات شناخته‌شده شامل نانوذرات لپیدی جامد، لیپوزوم، امولسیون، سیکلودکسترین، نانوذرات مغناطیسی) از پایگاه‌های داده‌های الکترونیکی شامل Pubmed، Google Scholar، Magiran، IranDoc، IranMedex و پایگاه داده‌های علمی جمع‌آوری شد.

یافته‌ها: با توجه به ماهیت فیزیکی اسانس‌ها، دو دسته از نانوحامل‌ها بیشتر استفاده شده است. دسته اول حامل‌های لپیدی از جمله لیپوزوم‌ها، نانوذرات لپیدی جامد، نانوامولسیون‌ها و میکروامولسیون‌ها هستند. دسته دوم شامل فرمولاسیون‌های حاوی نانوذرات پلیمری است که سبب بهبود قابل توجه فعالیت ضد میکروبی اسانس‌ها شده‌اند. سیکلودکسترین‌ها و نانوذرات مغناطیسی هم در انتها اشاره شده است.

نتیجه‌گیری: فناوری نانو و استفاده از نانوذرات سبب افزایش پایداری شیمیایی اسانس‌ها شده است، به علاوه کاهش سمیت و عوارض جانبی حاصل از آن را به همراه داشته است.

واژه‌های کلیدی: نانوتکنولوژی، اسانس، نانوذره، لیپوزوم، پلیمر.

مقدمه:

سه حوزه پیشگیری، تشخیص و درمان از این زمینه علمی جدید استفاده شده و پیشرفت‌ها در زمینه سرطان و داروهای شیمی درمانی چشمگیر بوده است. کپسوله کردن داروهای سایتوتوکسیک از جمله این کاربردهاست. این رویکرد در زمینه سایر مواد زیستی نیز به کار رفته است از جمله اسانس‌ها.

نانوفناوری توانایی کنترل ماده در مقیاس اتمی و استفاده از خواص و ویژگی‌های نوظهور ماده در ابعاد ۱۰۰-۱ نانومتر است. این فناوری در دهه‌های اخیر رشد چشمگیری داشته و از آن به‌عنوان انقلاب صنعتی آینده یاد می‌شود. ورود فناوری نانو به حوزه پزشکی زمینه نانوفناوری پزشکی و دارویی را به وجود می‌آورد. در هر

*نویسنده مسئول: ساری- دانشگاه علوم پزشکی مازندران- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی- مرکز تحقیقات ژنتیک ایمنی-

تلفن: ۰۱۱-۳۳۵۴۳۰۸۱، E-mail: javad.akhtari@gmail.com

کپسوله کردن مواد فعال زیستی یک رویکرد عملی و کارآمد برای تنظیم رهایش دارو، افزایش پایداری فیزیکی مواد فعال، محافظت از آن‌ها از واکنش با محیط، کاهش فراریت، افزایش زیست‌فعالی، کاهش سمیت و بهبود انطباق و راحتی بیمار است. ماده مورد نظر می‌تواند دارو، فاکتور رشد و یا یک ترکیب با اثرات تحریک‌کننده سیستم ایمنی باشد (۲،۱). البته طی دو دهه گذشته تلاش‌های بسیاری در کپسوله کردن و رهایش هدفمند پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک نیز صورت گرفته است. استفاده از پلیمرها و لیپوزوم‌ها به خاطر ماهیت شکننده اسیدهای نوکلئیک مخصوصاً RNA های درمانی در سیستم‌های سلولی و بدن موجود زنده بسیار مورد توجه است (۳).

اسانس‌ها مایعاتی فرار و ترکیباتی معطر و بی‌رنگ با منشاء تریپی و الکلی و ... می‌باشند. اسانس‌ها مخلوطی از مواد مختلف با ترکیبات شیمیایی بسیار متفاوت از یکدیگر بوده که باعث بوی خوش یا مزه در گیاه می‌باشد. اسانس‌ها در برخی بافت‌های گیاهی مانند مرکز سلول یا در محل ذخیره اسانس زیر پوشش کرکی، غده‌های کوچک یا در فضای میان سلولی جمع می‌شوند. به‌عنوان مثال در گیاهان خانواده نعنائیان اسانس‌ها در تارهای ترشح‌کننده، در خانواده روزاسه به‌ویژه گل سرخ در گلبرگ‌ها، در تیره کاج در مجراهای لیزیژن و شیزوژن و در تیره فلفل در سلول‌های پارانشیمی وجود دارند (۴).

از نظر تاریخی، استفاده از عصاره، اسانس‌ها و مواد خوشبوکننده فرآوری شده از گیاهان در زمان‌های بسیار دور برای حفظ سلامتی و تقویت جسمانی و روحی رایج بوده است. مصریان ۴۵۰۰ سال پیش از میلاد از عصاره گیاهان معطر مانند گل رز، برگ درخت سدر و موارد مشابه دیگر برای مصارف آرایشی و طبی و مناسک مذهبی و آیین‌ها استفاده می‌کردند. اسناد به‌دست‌آمده نشان می‌دهد که مصریان ۴ قرن پیش از میلاد برای مومیایی کردن فراعنه از این اسانس‌ها استفاده می‌کردند. در کشور چین استفاده از گیاهان دارویی و مواد طبیعی قدمت چند هزار ساله دارد و از مواد روغنی در گیاه درمانی و مراسم مذهبی و سنتی استفاده می‌کردند (۵).

در هند باستان، گیاهان معطر و خوشبو در زندگی روزمره و مراسم مذهبی به خصوص از عطر گل‌های رز و یاسمن و بخور صندل در معابد و مکان‌های مقدس استفاده می‌کردند. در یونان و روم قدیم این روغن‌ها برای معطر ساختن بدن و تسکین درد و ماساژ درمانی و حمام درمانی استفاده می‌شده است. در ایران باستان علاوه بر موارد گفته شده در همه این تمدن‌ها، انواع مواد معطر در مراسم آیینی-مذهبی- در مساجد، امامزاده‌ها و ... استفاده می‌کردند. گلاب‌گیری از گل سرخ از دیرباز در تمدن ایرانی جای دارد. از گلاب در مصارف خانگی، لوازم آرایشی و بهداشتی، نیز استفاده می‌شده است. در طب سنتی ایران اسانس نعنا، بیدمشک، زیره و ... کاربردهای زیادی در درمان بیماری‌ها به‌ویژه درمان بیماری‌های معده و بسیاری موارد دیگر داشته است (۵).

اولین تقطیر اسانس در شرق (هند و ایران) بیش از ۲۰۰۰ سال پیش انجام شد و در قرن ۹ توسط اعراب بهبود یافت. در مقابل، به نظر نمی‌رسد که استفاده از آن‌ها در اروپا تا قرن ۱۶ که ترپنتین، چوب درخت عرعر، رزماری، اسطوخودوس، میخک، گرز، جوز، رازیانه و دارچین، اسانس‌های متداول شدند، گسترش یافته باشد. در این قرن اصطلاح "اسانس" برای اولین بار توسط Paracelsus von Hohenheim مورد استفاده قرار گرفت. در اواسط قرن بیستم، نقش اسانس تقریباً به طور کامل به استفاده در عطرها، محصولات آرایشی و طعم‌دهنده غذا کاهش یافت، با این حال هنوز هم اسانس‌ها سهم مهمی در طب سنتی دارند و چند مونوگراف از آن‌ها در فارماکوپه رسمی گزارش شده‌اند (۶).

از نظر ترکیب تشکیل‌دهنده، اسانس‌ها فرار، زلال و مایعات به ندرت رنگی، محلول در چربی و حلال‌های آلی با چگالی عموماً کمتر از آب هستند. اسانس‌ها را می‌توان از تمامی اندام‌های گیاه مانند جوانه، گل، برگ، ساقه، شاخه، دانه، میوه، ریشه، چوب و یا پوست به دست آمده آورد. آن‌ها در سلول‌های ترشحی، حفره‌ها، کانال‌ها، سلول‌های اپیدرمی و ... ذخیره شده‌اند. این ترکیبات چربی دوست و اجزاء به‌شدت فرار

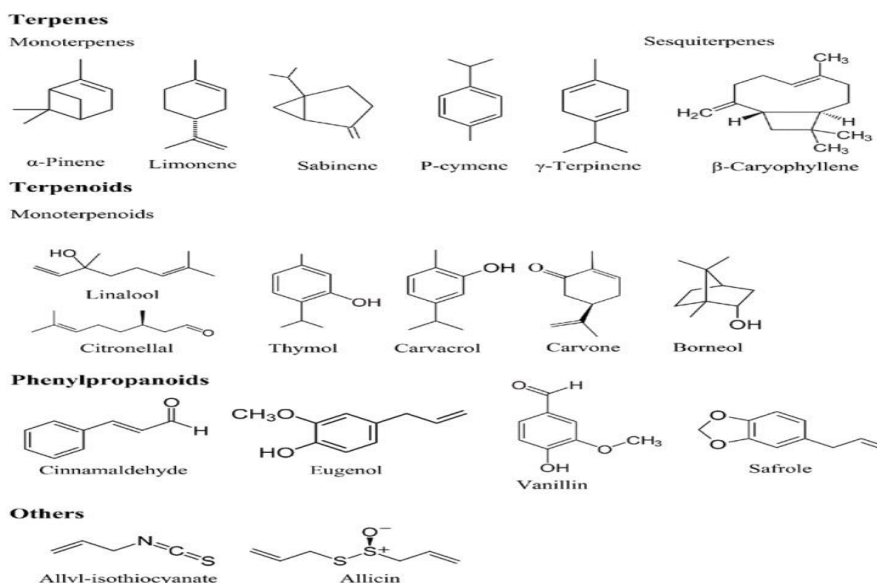
کروماتوگرافی گازی و طیف سنجی جرمی از نظر شیمیایی دسته بندی می شوند. مونوگراف تحلیلی (فارماکوپه اروپا، WHO، ISO، مجمع اروپا) برای حصول اطمینان از کیفیت اسانسها منتشر شده است. اسانسها عموماً ترکیب پیچیده ای از ترکیبات آلی فرار تولید شده به عنوان متابولیت های ثانویه در گیاهان هستند. اسانسها حاوی هیدروکربن ها (ترپن ها و سزکویی ترپن ها) و ترکیبات اکسیژن دار (الکل، استرها، اترها، آلدئیدها، کتون ها، لاکتون، فنول و اترهای فنلی) هستند (۱۰)

به طور کلی اسانسها حاوی حدود ۶۰-۲۰ جزء و تا بیش از ۱۰۰ تک ماده، در غلظت های کاملاً متفاوت هستند که دو یا سه جزء اصلی در غلظت نسبتاً بالا (۷۰-۲۰٪) و بقیه اجزاء در مقادیر بسیار ناچیز هستند. به عنوان مثال، کارواکرول (۳۰٪) و تیمول (۲۷٪) از اجزاء اصلی اسانس گونه مرزنجوش (Origanum) هستند. این اجزای اصلی تعیین کننده خواص بیولوژیکی اسانسها هستند. این ترکیبات، شامل گروه های مختلف با منشاء زیست سنتزی مجزا هستند. گروه اصلی شامل ترپنوئیدها، فیل- پروپانوئیدها و مشتقات هیدروکربنی آلیفاتیک کوتاه زنجیر است که همگی وزن مولکولی پایینی دارند. نمونه ای از ساختارها در تصویر شماره ۱ نشان داده شده است.

حاصل از متابولیت های ثانویه گیاه هستند که دارای جرم مولکولی کمتر از ۳۰۰ دالتون می باشند و می توانند به صورت فیزیکی از دیگر اجزاء گیاه و یا بافت غشایی جدا شوند (۷).

امروزه چندین روش برای استخراج اسانسها وجود دارد. این روشها شامل استفاده از دی اکسید کربن مایع و یا میکروویو، تقطیر فشار پایین و یا فشار بالا با به کارگیری آب جوش یا بخار داغ است. همان طور که توسط سازمان بین المللی استاندارد (ISO) تعریف شده است، واژه اسانس به یک "محصول به دست آمده از مواد اولیه گیاهی، به روش تقطیر با آب یا بخار، از پوسته مرکبات توسط یک فرآیند مکانیکی و یا به روش تقطیر خشک"، اشاره دارد (ISO 9235, 1997). علاوه بر این، اسانسها برای مقاصد پزشکی نیاز به تطابق با فارماکوپه ملی یا بین المللی دارند (۹۸).

مشخصات شیمیایی محصولات اسانسها نه تنها در تعداد و نوع مولکول بلکه در ساختار شیمی فضایی خود متفاوت اند و می توانند با توجه به روش انتخاب شده استخراج نیز بسیار متفاوت باشند. محصول استخراج می تواند در کیفیت، کمیت و ترکیب با توجه به آب و هوا، ترکیب خاک، ارگان گیاه، سن و مرحله چرخه رشد متغیر باشد. بسیاری از اسانسهای تجاری با استفاده از آنالیز



تصویر شماره ۱: ساختارهای متداول در اجزای برخی اسانسها

به عنوان محافظ گیاه و محصول می باشد. به طور سنتی، اسانس‌ها به خاطر بسیاری از خواص بیولوژیکی شان از جمله ضد باکتری، ضد ویروس، ضد قارچ، ضد انگل و ضد حشره به کار می روند. همچنین دیگر خواص دارویی مانند ضد درد، ضد دیابت، ضد سرطان، آرام بخش، موثر در بیماری‌های قلبی عروقی ضد التهاب، ضد اسپاسم و داروهای بی حسی موضعی نیز مدنظر است. علاوه بر این، اسانس‌ها در کنترل لارو پشه‌ها که مسئول انتقال برخی بیماری‌ها مانند مالاریا و تب زرد می باشند، موثر می باشند (۱۲).

محدودیت‌های مصرف بالینی اسانس‌ها را باید در نظر گرفت. امروزه از اسانس‌ها یا اجزای آن در محصولات دارویی برای انسان و یا دام استفاده می شود. موثرترین روش استفاده آن‌ها به صورت مصرف خارجی از جمله، غرغره کردن و شستشوی دهان یا استنشاقی است. حتی اگر استفاده خوراکی آن‌ها ایمن باشد به ندرت به صورت خوراکی استفاده می شوند. در صورت مصرف خوراکی با شیر، شیر سویا و یا روغن زیتون رقیق می شوند. مصرف موضعی عموماً بی خطر است. اسانس با وجود رقیق بودن در فرمولاسیون، گاهی اوقات می تواند منجر به واکنش‌های پوستی شود و در مورد برخی از اسانس‌های خاص (اسانس مرکبات) که به اشعه ماوراء بنفش حساسند، ممکن است باعث ناراحتی و یا تیره شدن پوست بعد از قرار گرفتن در معرض نور خورشید پس از استفاده تا چهار روز شوند. در صورت استنشاق، هنگام استفاده از اسانس‌های قوی، حتی زمان کوتاه مجاورت با بخارات غلیظ اسانس، ممکن است باعث سوزش چشم شود. برخی از آن‌ها برای اسپری و یا استنشاق مستقیم توصیه نمی شوند.

شواهد کافی نشان می دهد که اگرچه اسانس‌ها به سرعت متابولیزه می شوند، توزیع آن‌ها در سراسر بدن نسبتاً بالاست. بیشتر ترکیبات آن‌ها در بدن متابولیزه می شوند و یا توسط کلیه به شکل ترکیبات قطبی حذف می شوند؛ سپس متابولیسم آنزیمی فاز I با استفاده از

ترپن‌ها از ترکیبی از چند واحد پایه ۵ کربنه (C5) به نام ایزوپرن ساخته شده و گروه‌های مختلف ساختاری و عملکردی را تشکیل می دهند. ترپنوئیدها از قطعات C5- ساختمان ایزوپنتیل دی فسفات (IPP) و ایزومرش که دی متیل آلایل دی فسفات (DMAPP) است، مشتق شده اند و به طور کلی با مونوترپن‌ها (C10) و سزکویی ترپن (C15) شناخته می شوند، در حالی که همی ترپن‌ها (C5) بسیار کمیابند. ترپن‌های حاوی اکسیژن به صورت هیدروکسیل، اتر، آلدید، کتون و یا بخش‌های کربوکسیلیکی، ترپنوئید نامیده می شود (۱۱).

مونوترپن‌ها (قسمت بالای تصویر شماره ۱) از جفت شدن دو واحد ایزوپرن (C10) تشکیل شده اند. آن‌ها مولکول نماینده تشکیل ۹۰٪ از اسانس‌ها هستند و تنوع ساختاری زیادی را موجب می شوند. آن‌ها شامل چند گروه عاملی از جمله هیدروکربن زنجیری یا غیرحلقوی، هیدروکربن تک حلقه‌ای، هیدروکربن دو حلقه‌ای، الکل‌های زنجیری، الکل تک حلقه‌ای، الکل دو حلقه‌ای، آلدئیدهای زنجیری، کتون زنجیری، کتون‌های تک حلقه‌ای، کتون‌های دو حلقه‌ای، استرهای زنجیری، استرهای تک حلقه‌ای، اترها، پروکسیدها و فنل‌ها هستند.

سزکویی ترپن‌ها از کنار هم قرار دادن ۳ واحد ایزوپرن (C15) تشکیل شده اند. این گسترش زنجیره، تعداد حلقوی شدن‌ها را افزایش می دهد که در نهایت تنوع ساختاری بالایی را به وجود می آورد (تصویر شماره ۱).

اسانس‌ها کاربردهای بسیار فراوانی در زندگی بشر دارند. ترکیبات و ترکیب درصد پیچیده در اسانس‌ها و تنوع در ساختار شیمیایی اجزاء تشکیل دهنده آن‌ها، مسئول محدوده وسیع فعالیت بیولوژیک آن‌ها می باشد. در حال حاضر بیشترین کاربرد اسانس‌ها به عنوان آنتی اکسیدان و نگهدارنده مواد غذایی، مواد استفاده شده در بسته بندی مواد غذایی و

مغناطیسی) از پایگاه‌های داده‌های الکترونیکی شامل Irandoc, Magiran, Google Scholar, Pubmed و IranMedex و پایگاه داده‌های علمی از سال ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۵ جمع‌آوری شد. مقالات مروری و پژوهشی انتخاب شد و سعی شد مقالات بر اساس هدف مطالعه که بررسی استفاده از نانوذرات در بهبود خصوصیات اسانس‌ها و حذف عوارض جانبی آن‌ها بود بررسی شود.

یافته‌ها:

بسیاری از مقالات در زمینه کپسوله کردن اسانس‌ها به کپسول‌هایی در ابعاد میکرومتر می‌پردازند که برای حفاظت از ترکیبات فعال در برابر عوامل محیطی (مانند، اکسیژن، نور، رطوبت و pH) برای کاهش فراریت اسانس‌ها و تبدیل فرم روغن به پودر استفاده می‌شود. کپسوله کردن در ذراتی با ابعاد نانو، جایگزینی برای غلبه بر این مشکلات است اما بایستی توجه داشت که با توجه به اندازه زیرسلولی، ممکن است مکانیسم جذب سلولی را افزایش دهند و باعث افزایش اثربخشی زیستی گردند (۱۵).

نانوسامانه‌های به کار رفته روی پوست به منظور تسهیل درمان موضعی استفاده می‌شوند، اگرچه مکانیسم نفوذ پوستی آن‌ها مورد بحث است. در دارورسانی موضعی توسط نانوذرات، لایه‌های عمیق‌تر پوست هدف قرار می‌گیرد و معمولاً نانوذرات به لایه زنده اپیدرم نمی‌رسند. تنها زمانی که موانع کراتینی پوست صدمه ببینند (در بیماری‌های پوستی یا پیرپوستی)، نفوذ پوستی ذرات انجام می‌شود. نانوذرات با تشکیل مخزنی از ترکیبات فعال سبب رهش آهسته آن‌ها می‌شوند. علاوه بر این، نانوذرات با ایجاد برهمکنش با پوست، در سطوح سلولی به عنوان ادجوانت باعث افزایش فعل و انفعالات ایمنی برای کاربرد موضعی واکسن‌ها شده‌اند (۱۶).

فولیکول‌های مو معمولاً به عنوان مسیری مهم برای دارورسانی در نظر گرفته نمی‌شوند زیرا $1/0.1\%$ از

اتصال با گلوکوکورونات یا سولفات و یا با بیرون رفتن از طریق ریه‌ها به شکل CO_2 محدود می‌شوند (۱۳).

ترکیبات اسانس‌ها مولکول‌های کوچک، محلول در چربی، قادر به نفوذ در غشاء از جمله پوست هستند که در این صورت بدون این که در میکروسیرکولاسیون به دام بیافتند، وارد گردش خون سیستمیک شده و به اندام هدف می‌رسند. به طور کلی، مسیر ریوی پس از مسیر پوستی سریع‌ترین راه انتقال است. آروماتراپی توسط اسانس‌ها گاهی اوقات می‌تواند باعث تحریک پوست شود به خصوص اگر رقیق نباشد. استفاده از مقادیر بیش از حد اسانس به شدت غلیظ روی سطح پوست مخصوصاً پوست آسیب دیده می‌تواند به جذب سیستمیک قابل توجهی منجر شده و احتمال عوارض جانبی مانند تشنج را افزایش دهد (۱۴).

علاوه بر فراریت بالا، اسانس‌ها به راحتی می‌توانند با قرار گرفتن در معرض مستقیم گرما، رطوبت، نور یا اکسیژن تجزیه شوند. مقاله‌های اخیر عوامل موثر بر پایداری اسانس‌ها را بررسی کرده‌اند. دانش خاص از ترکیب شیمیایی و خواص اسانس‌ها برای استفاده مناسب ضروری است.

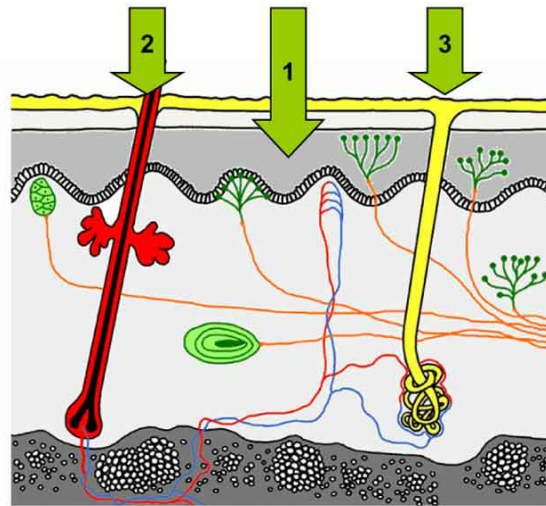
تخریب شیمیایی یا آنزیماتیکی ترکیبات اسانس‌ها به علت اکسیداسیون، ایزومریزاسیون، حلقوی شدن و یا واکنش‌های هیدروژن زدایی، به شدت تحت تأثیر عوامل فرایندی، ذخیره‌سازی مواد گیاهی، فرایند تقطیر و جا به جایی متعاقب آن‌هاست. به علاوه برخی از اسانس‌های کهنه همانند تروپنئیدهای اکسیده که پتانسیل ایجاد حساسیت‌های پوستی را دارند، می‌توانند منجر به واکنش حساسیت شدید در حد آگزمای تماسی آلرژیک گردند (۱۵).

روش بررسی:

در مطالعه حاضر داده‌ها (با استفاده از کلمات کلیدی نانوذرات شناخته شده شامل نانوذرات لیپیدی جامد، لیپوزوم، امولسیون، سیکلودکسترین، نانوذرات

نفوذ نانوذرات را می‌توان با ماساژ افزایش داد. تصویر شماره ۲ محل‌هایی از پوست که پتانسیل انتقال نانوذرات به لایه‌های زیرین پوست را دارند، نشان می‌دهد، این محل‌ها شامل فولیکول‌های مو، شیارها و سطح پوست می‌باشد (۱۶).

سطح پوست بدن انسان را می‌پوشانند، اما مویرگ‌های خونی پیچیده و غلاف‌شدگی (Invagination) عمیق به همراه یک لایه شاخی نازک دیدگاه جدیدی را ایجاد کرده است. فولیکول‌های مو می‌توانند برای دارو رسانی از طریق نانوذرات کارآمد باشند. همچنین



تصویر شماره ۲: دارو رسانی پوستی نانوذرات

۱- از طریق بین سلولی، ۲- دهانه فولیکول‌های مو، ۳- نفوذ شیارها (۱۵).

می‌دهد و می‌تواند یک راهکار معتبر جهت افزایش زمان ماندگاری نانوسامانه، افزایش جذب و زیست دسترس پذیری ماده فعال شود و بدین ترتیب نانوسامانه می‌تواند انتقال عرضی از مخاط را تسهیل کند. در حالت کلی این برهمکنش با پلیمرهای طبیعی یا مصنوعی به وجود می‌آید. این پلیمرها می‌توانند اثر متقابل پیوند هیدروژنی و برهمکنش آبگریز یا الکترواستاتیک با مخاط تشکیل دهند. برهمکنش الکترواستاتیک، موثرترین برهمکنش است و می‌توان آن را با استفاده از پلیمرهای با بار مثبت، مانند کیتوزان با مخاط (که دارای بار منفی است)، ایجاد کرد (۱۷).
اندازه، شکل و ویژگی‌های سطحی نانوذرات نقش بسیار مهمی در جذب آن‌ها از طریق غشای مخاطی دارد. نانوحامل‌های با اندازه ذرات ۳۰۰-۵۰ نانومتر، بار سطحی مثبت و سطح آبگریز، جذب بهتری در مقایسه با دیگر نانوذرات دارند.

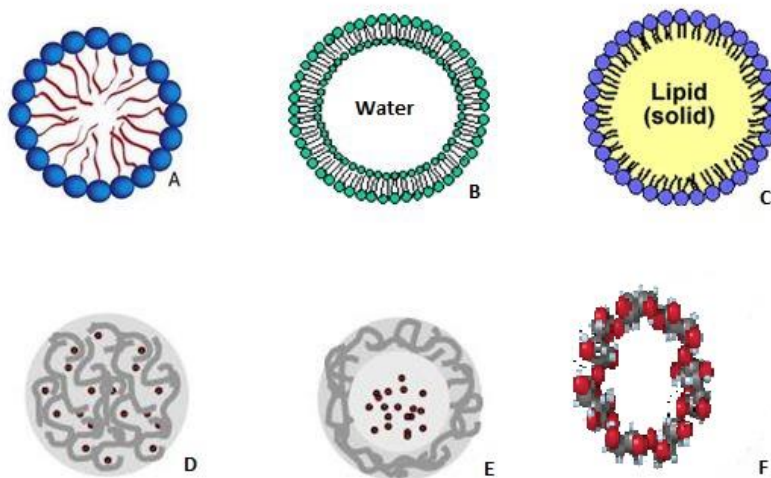
می‌توان اسانس‌ها را به صورت خوراکی یا استنشاقی نیز تجویز کرد. در این روش‌های دارو رسانی، نانوسامانه‌ها با مواعی همچون پوشش مخاط بینی، ریه، دهان (زیرزبانی و باکالی)، معده و روده روبرو هستند. نانوحامل‌ها می‌توانند باعث بهبود پایداری اسانس‌ها در برابر تخریب آنزیمی، دستیابی به سطوح درمانی مورد نظر در بافت هدف برای مدت زمان مورد نیاز با دوز کمتر گردند و می‌توانند پروفایل‌های مطلوب فارماکوکینتیکی برای کاربردهای مختلف را فراهم کنند. با این حال، لایه مخاطی ویسکوز، الاستیک و چسبنده که همه بافت‌های مخاطی (با ویژگی‌های مختلف) را می‌پوشانند، برای محافظت از بدن با به دام انداختن و حذف سریع ذرات خارجی و مولکول‌های آبگریز، تکامل یافته است. به عنوان یک نتیجه، مخاط چسبی، توانایی نانوذرات برای چسبیدن به مخاط تعریف می‌شود که جذب دارو را افزایش

توجه به اندازه نانومتری، (۳) جذب سلولی و انتقالات زیرسلولی و (۴) حفاظت از دارو در هر دو سطح خارج سلولی و داخل سلولی.

تقسیم بندی های زیادی با توجه به کاربرد نانوذرات ارائه شده است. در مورد اسانس ها با توجه به ماهیت ساختاری آن ها برای فرمولاسیون از نانوذرات لیپیدی و پلیمری بیشتر استفاده شده است که می توانند به شکل نانوکپسول یا نانوکره باشند. از لیپوزوم ها و نانوذرات لیپیدی جامد بسیار استفاده شده است. میسل ها و پلیمرهایی مانند پلی لاکتیک کواگلیکولیک اسید (PLGA) نیز کاربرد داشته اند. ساختارهایی مانند نانوذرات مغناطیسی، سیکلودکسترین ها و نانوفیتوزم نیز با شمار کمتر به کار رفته است (تصویر شماره ۳). در ادامه تعدادی از این فرمولاسیون ها با مثال مرور می گردند.

مکانیسم های جذب متنوعی وجود دارد که از این بین دو مورد از آن ها کاربرد گسترده تری دارند: مسیر پاراسلولی که آهسته و غیرفعال است و از طریق مسیرهای لیپیدی انجام می شود. این مسیر همچنین به عنوان مسیر ترانس سلولی شناخته می شود که مسئول انتقال داروهای چربی دوستی است. همچنین دارو از غشاء سلولی با مکانیزم انتقال فعال و با استفاده از حامل های واسطه یا با باز کردن اتصالات محکم (Tight junctions) از طریق برهمکنش با پروتئین های اتصالات محکم عبور می کند (۱۷).

نانوذرات در فرمولاسیون اسانس ها کاربردهای زیادی دارند. مثلاً: (۱) حفظ و آزاد شدن داروها تحت کنترل به صورت موضعی، (۲) نفوذ عمیق در بافت با



تصویر شماره ۳: تصویر شماتیک از نانسامانه ها برای اسانس ها

$A =$ میسل؛ $B =$ لیپوزوم؛ $C =$ نانوذره لیپیدی جامد؛ $D =$ نانوکره پلیمری؛ $E =$ نانوکپسول پلیمری؛ $F =$ سیکلودکسترین.

سازماندهی خود به خود در وزیکول های دو لایه دارند و برای ترکیبات آب دوست و آب گریز مناسب می باشند. SLN و NLC ذرات جامد در دمای اتاق و دمای بدن انسان هستند که هسته چربی دارند که باعث می شود این حامل ها، یک محیط مناسب برای به دام افتادن ترکیبات چربی دوست، مانند اسانس ها شوند.

نانوحامل های لیپیدی شامل میکرومولسیون ها، نانومولسیون ها و نانوذرات لیپیدی است که آن ها را به لیپوزوم ها، میسل ها، نیوزوم ها، نانوذرات لیپیدی جامد (SLN) و حامل های لیپیدی نانساختار (NLC) می توان تقسیم کرد. لیپوزوم ها و نیوزوم ها، تجمع کلوئیدی از چربی های آمفی فیلیک هستند که

که می‌توانند با آمیختن با غشاء سلول‌های پروکاریوت، ویروس‌ها و قارچ‌ها، آن‌ها را به هم بریزند اما آن‌ها بر سلول‌های یوکاریوتی موجودات بالاتر تأثیر نمی‌گذارد (۱۸).

نانوامولسیون‌ها بر مبنای مواد اولیه خوراکی با تعیین حداقل غلظت بازدارنده (MIC) و حداقل غلظت کشندگی (MBC) برای ۳ دسته مختلف میکروارگانیسم‌ها (لاکتوباسیلوس دلبروکی، ساکارومیسس سرویسسه و اشرشیاکلی) مورد بررسی قرار گرفتند. افزایش فعالیت ضد میکروبی دیده شد که عواملی همچون فرمولاسیون، قطر سامانه‌های انتقال و همچنین نوع میکروارگانیسم‌ها از عوامل تأثیرگذار بود. به علاوه، آنالیز GC-MS نشان داد که پردازش با شدت بالا برای تولید نانوامولسیون، ممکن است بر پایداری شیمیایی چندین ترکیب فعال تأثیر بگذارد (۱۹).

لیپوزوم‌ها ساختارهای کروی هستند که شامل یک هسته‌ی آبی محصور شده بین یک یا چند دو لایه‌ی لیپیدی می‌باشند. لیپوزوم‌ها به دلیل ساختار ویژه‌ای که نسبت به سایر سیستم‌های دارو رسانی دارند، می‌توانند داروهایی با لیوفیلیسیته‌ی متفاوت را در خود جای دهند. داروهای بسیار چربی دوست به طور کامل در دو لایه‌ی لیپیدی و داروهای بسیار آب دوست منحصراً در هسته‌ی آبی قرار می‌گیرند. داروهایی با ضریب توزیع روغن در آب متوسط، هم در دو لایه‌ی لیپیدی و هم در هسته‌ی آبی توزیع می‌شوند. لیپوزوم‌ها ممکن است از فسفولیپیدهای طبیعی و یا سنتتیک تشکیل شده باشند. لیپوزوم‌هایی که از فسفولیپیدهای طبیعی تشکیل می‌شوند از نظر بیولوژیک بی‌اثرند، ایمنوژنیسیته‌ی کمی دارند و باعث سمیت نمی‌شوند. همچنین لیپوزوم‌ها زیست سازگار و زیست تخریب پذیر هستند و از این جهت نیز بسیار مورد توجه می‌باشند (۲۰).

لیپوزومی کردن در پایداری و در فعالیت ضد عفونی کنندگی برون تنی اسانس *Santolina insularis* مورد بررسی قرار گرفته است. وزیکول از هیدروژنه کردن فسفاتیدیل کولین سویا و کلسترول به دست آمد. پایداری

چون این نانوذرات از چربی‌ها و یا فسفولیپیدها تشکیل شده‌اند، توانایی اثر کردن با چندین نوع سلول را دارند؛ بنابراین این حامل‌ها می‌توانند به عنوان جایگزین برای درمان عفونت‌های میکروبی به علت توانایی‌شان در اثر با سلول‌های آلوده به کار روند. علاوه بر این، تجمع اسانس با نانوذرات چربی اهداف متفاوتی دارد اما اهداف اصلی عبارتند از: افزایش پایداری و حلالیت اسانس‌ها در محیط و نگهداری و یا حتی افزایش فعالیت‌های بیولوژیکی‌شان و دارو رسانی هدفمند (۱۸).

میکروامولسیون‌ها را می‌توان به عنوان پراکندگی ترمودینامیکی پایدار همگن از دو مایع غیر قابل امتزاج تعریف کرد که توسط یک لایه سطحی سورفاکتانت پایدار شده است. آن‌ها اندازه قطرات بالای ۵۰۰ نانومتر داشته و نیاز به انرژی بسیار کم برای فرموله کردن امولسیون دارند، از آن جایی که آن‌ها وقتی که اجزای آبی، روغنی و آمفی‌فیلک تماس داده می‌شوند به طور خود به خود تشکیل می‌شوند، هزینه تولیدشان در مقایسه با نانوامولسیون‌ها کمتر است. یک اشکال عمده به میکروامولسیون وارد است که شکل‌گیری آن‌ها نیاز به غلظت بالای سورفاکتانت دارد که در کاربردهای دارویی می‌تواند باعث سمیت شود (۱۸).

در مقابل نانوامولسیون‌ها را می‌توان با استفاده از غلظت پایین تر سورفاکتانت تهیه کرد. نانوامولسیون‌های پراکندگی‌های روغن در آب ریز و سیستم‌های غیر تعادلی با تمایل خود به خودی برای جدا شدن به فازهای تشکیل دهنده می‌باشند. با این وجود، نانوامولسیون‌ها ممکن است پایداری جنبشی نسبتاً بالا حتی برای چند سال به دلیل اندازه بسیار کوچک خود داشته باشند که اساساً از پایداری فضایی قابل توجهی بین قطرات نتیجه می‌شود. آن‌ها پوشش ریز قطرات با اندازه ۵۰۰-۱۰ نانومتر دارند و همچنین به عنوان مینی امولسیون، امولسیون بسیار ریز و امولسیون زیر میکرومتر نامیده می‌شود (۱۸).

اعتقاد بر این است اثرات ضد میکروبی میکروامولسیون‌ها و نانو امولسیون‌ها ناشی از اندازه کوچک ذرات روغن، دارای کشش سطحی بالا است

چند لایه تا حد زیادی فعالیتش را در مقابل HSV-1 داخل سلولی بهبود بخشید (۲۲).

از روش انبساط سریع محلول فوق بحرانی (Rapid Expansion of Supercritical Solutions= RESS)، برای آمیختن اسانس استخراج شده از *Atractylodes macrocephala* Koidz با لیپوزوم ها استفاده شد. بازدهی درون گیری، بارگذاری دارو و میانگین اندازه ذرات لیپوزوم مشخص شد که به ترتیب ۱۷۳/۱۸٪، ۵/۱۸٪ و ۱۷۳ نانومتر بود. خواص فیزیکی از جمله کارایی درون گیری، سرعت انحلال و پایداری برای استفاده دارویی از فرمولاسیون انجام شد (۲۳).

نانوذرات لیپیدی جامد، ذراتی کلونیدی متشکل از ماتریکس لیپیدی زیست سازگار/ زیست تخریب پذیر می باشند که در دمای بدن به صورت جامد هستند و دارای اندازه ذره ای حدود ۴۰۰-۵۰۰ نانومتر می باشند. نانوذرات لیپیدی جامد مزایای دیگر حامل های دارویی کلونیدی را دارا می باشند و همزمان محدودیت های آن ها را به حداقل می رسانند. مزایای متعدد مانند طبیعت ذره ای، قابلیت کپسوله کردن داروهای آب دوست و آب گریز، توانایی پیوسته رهش نمودن داروها، جلوگیری از تخریب شیمیایی، نوری-شیمیایی یا اکسیداسیون داروها، توانایی غیر متحرک نمودن داروها در ماتریکس جامد، سادگی تولید انبوه و هزینه کم لیپیدهای جامد در مقایسه با فسفولیپیدها و پلیمرهای زیست تخریب پذیر سبب برتری این حامل ها به سایر حامل های کلونیدی گردیده است. تاکنون نانوذرات لیپیدی جامد به منظور ارائه مواد فعال از طریق تجویز پوستی، خوراکی، تزریقی، چشمی، ریوی و رکتال به کار برده شده اند (۱۸).

این خواص فیزیکی امکان کنترل بهتر هر دو ویژگی فیزیکی (در مقابل تبلور مجدد) و پایداری شیمیایی (در مقابل تخریب) ترکیبات منتقل شده را می دهد. اثر مشارکت SLN در انتقال ترانس درمال و در فعالیت ضد ویروسی برون تنی اسانس *Artemisia arborescens* مورد بررسی قرار گرفت. دو فرمولاسیون مختلف SLN

فرمولاسیون برای بیش از یک سال بررسی شد و نشت دارو از وزیکول و توزیع اندازه متوسط، مورد بررسی قرار گرفت. پایداری اسانس با مطالعه ترکیب به صورت کیفی و کمی مورد تأیید قرار گرفت. فعالیت ضد ویروسی در برابر ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ (HSV-1) با کاهش پلاک و روش کاهش عملکرد مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان داد که اسانس *Santolina insularis* را می توان در مقادیر بالا در لیپوزوم ها تهیه کرد و با موفقیت مانع تخریب آن شد. علاوه بر این، مطالعات پایداری نشان داد که فرمولاسیون برای حداقل یک سال پایدار بوده و خروج اسانس و تغییر اندازه وزیکول در طول این مدت رخ نداده است. سنجش فعالیت ضدویروسی نشان داد که اسانس *Santolina insularis* در غیر فعال سازی HSV-1 موثر بوده و فعالیت عمدتاً به علت اثرات ضد ویروسی مستقیم است (۲۱).

فرمولاسیون لیپوزومی *Artemisia arborescens* نیز تهیه شده است. این ساختارهای لیپوزومی به صورت تک لایه و چند لایه و دارای بار مثبت تهیه شدند. در ساخت آن ها از فسفاتیدیل کولین سویا به صورت هیدروژنه (P90H) و غیر هیدروژنه شده (P90) استفاده شد. مشابه مطالعات قبلی پایداری یک ساله فرمولاسیون، خروج اسانس از ترکیب و توزیع اندازه متوسط مورد بررسی قرار گرفت. فعالیت ضد ویروسی در برابر ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ (HSV-1) با استفاده از روش کمی رنگ سنجی بر پایه تترازولیوم مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان داد که اسانس *Artemisia* مقادیر مناسب در وزیکول قرار گرفته است و مطالعات پایداری نشان داد که ترکیب ۶ ماه بسیار پایدار است و تغییر اندازه و خروج اسانس رخ نداده است. نتایج ضد ویروسی نشان داد که در ترکیب لیپوزومی این اسانس فعالیت ضد ویروسی برون تنی افزایش یافت، به ویژه هنگامی که وزیکول با P90H ساخته شد. در مقابل، تفاوت قابل توجهی در فعالیت ضد ویروسی بین اسانس آزاد و اسانس آمیخته با SUV، مشاهده شد. مخلوط کردن اسانس *A. arborescens* در لیپوزوم های

با استفاده از روش همگن سازی داغ تحت فشار تهیه شد. یک روز بعد از تولید، اندازه 1 SLN 223 نانومتر (شاخص پراکندگی 0/243) بود، در حالی که اندازه ذرات 2 SLN تهیه شده از Miranol Ultra C32 به عنوان سورفاکتانت 219 نانومتر (شاخص پراکندگی 0/301) بود. میانگین اندازه ذرات فرمولاسیون بعد از دو سال ذخیره سازی، فقط کمی افزایش یافت که نشان دهنده پایداری فیزیکی بالا از هر دو فرمولاسیون 1 SLN و 2 SLN است. به طور خاص، دو سال بعد از تولید فرمولاسیون 1 SLN و 2 SLN، میانگین اندازه 242 نانومتر (PI=0/285) و 239 نانومتر (PI=0/321) بود. مقدار شاخص پراکندگی (PI) همیشه کوچک تر از 0/350 بود که نشان دهنده نمودار توزیع اندازه ذرات، نسبتاً باریک است. فعالیت ضد ویروسی اسانس ترکیب شده با SLN و اسانس آزاد، در برابر (HSV-1) به صورت برون تنی، مورد آزمایش قرار گرفت. سنجش ضد ویروسی برون تنی نشان داد که اختلاط SLN بر فعالیت ضد ویروسی اسانس تأثیر نمی گذارد (24).

Alhaj و همکاران یک فرمول بر پایه اسانس گیاه *Nigella sativa* (سیاه دانه) در نانوذرات لیپیدی جامد تهیه کردند. فرمولاسیون SLN با استفاده از روغن نخل هیدروژنه، Softisan 154 و اسانس سیاه دانه به عنوان شبکه چربی، سوربیتول و آب تهیه شد. بررسی فرمولاسیون در دماهای ذخیره سازی مختلف در طول 3 ماه پس از ذخیره سازی، پایداری فیزیکی بالایی را نشان داد. به طور خاص، قطر میانگین اسانس بارگذاری شده SLN در طول ذخیره سازی تغییر نکرده و اندکی بعد از خشک کردن انجمادی، پراکندگی SLN افزایش یافته است. بنابراین نتایج نشان داد که فرمولاسیون SLN مورد مطالعه، حامل های مناسبی در زمینه های دارویی و آرایشی می باشد (25).

کندر (Frankincense) و مر (myrrh) صمغ های به دست آمده از به ترتیب گونه کندر و گیاه *Commiphora* می باشد. کندر و مر برای مقاصد پزشکی در چین و هند برای هزاران سال مورد استفاده

قرار گرفته اند. پژوهش دارویی مدرن نشان داده است که اسانس ها، اجزا موثر اولیه در روغن کندر و مر (frankincense and myrrh oil) یا FMO هستند که نشان دهنده طیف گسترده ای از فعالیت های بیولوژیکی مانند فعالیت های ضد میکروبی، ضد التهاب و ضد تومور می باشند. همانند دیگر اسانس ها، ناپایداری و حلالت ضعیف آبی FMO موجب فراهمی زیستی ضعیف خوراکی می شود که کاربرد بالینی آن را محدود می کند. اجزای FMO حساس به نور، هوا و درجه حرارت بالا می باشد و مصرف خوراکی FMO به علت تحریک دستگاه گوارش نامناسب است. پراکندگی آبی SLN ها به روش همگن سازی با فشار بالا با استفاده از Compritol 888 ATO به عنوان چربی جامد و لسیتین سویا و توئین 80 به عنوان سورفاکتانت، با موفقیت تهیه شد. SLN های کروی با اندازه متوسط 113/3 نانومتر، پتانسیل زتا 16/8- میلی ولت و بازده درونگیری 80/60٪ بودند. فرمولاسیون SLN اثر ضد توموری FMO در موش های توموری H22 را افزایش داد. داروی FMO با قابلیت انحلال ضعیف در آب، به طور موثری در میان نانوذرات درون گیری شد. ذرات تحت شرایط مناسب فرمولاسیون، به صورت کروی با قطر 220 نانومتر تهیه شدند (26).

نانوذرات لیپیدی جامد از اسانس آویشن شیرازی (*Zataria multiflora*) تولید شده است. نتایج نشان داد که بازده درون گیری 38/66٪ بود. میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) ذرات را کروی و اندازه متوسط ذرات را 650 نانومتر نشان داد. منحنی DSC دودسیل سولفات سدیم، پلی اتیلن گلیکول، ستیل الکل و اسانس با SLN های حاوی اسانس متفاوت بود که نشان داد که اسانس می تواند با شبکه چربی در طول آماده سازی SLN ها برهمکنش داشته باشد. 93/2٪ اسانس پس از 24 ساعت آزاد شد. نتایج بررسی خصوصیات SLN ها نشان دهنده کاربرد بالقوه اسانس *Z. multiflora* بارگذاری شده روی SLN به عنوان سیستم حامل بود (27).

نانوحامل های پلیمری به دوشکل نانوکپسول و نانوکره طبقه بندی شده است. نانوکپسول ها دو محفظه دارند: یک دیوار پلیمری و یک هسته که معمولاً روغنی است. نانوکره ها سامانه های شبکه ای هستند. اسانس ها ممکن است با پلیمر (شبکه و یا دیواره) و یا در هسته روغنی کوزوگه شوند.

پلیمرهای زیست سازگار با منشاء مصنوعی شامل: پلی α -سیانواکريلات، استرهای آلکیل، پلی وینیل الکل، پلی گلیکولیک اسید و پلی لاکتیک گلیکولیک اسید می باشند. پلیمرهای طبیعی نیز به دو دسته تقسیم می شوند: پلی ساکاریدها و پروتئین ها. پلی ساکاریدها شامل ترکیباتی از منشاء گیاهی (به عنوان مثال: پکتین، سلولز و مشتقات آن، نشاسته و مشتقات آن، صمغ عربی، کاراگینان، آلژینات) و پلی ساکاریدهای با منشاء میکروبی یا جانوری (به عنوان مثال: صمغ زانتان و کیتوزان) می باشند. پروتئین ها آلومین، ژلاتین، پروتئین سویا و کازئین می باشند. نانوذرات ساخته شده از پلی ساکاریدها، با توجه به خواص منحصر به فرد خود، به عنوان حامل برای رساندن و حفاظت خواص فیزیولوژیکی داروهای آب دوست بوده و با موفقیت به عنوان سیستم های دارو رسانی استفاده شده اند. به عنوان زیست مواد طبیعی پلی ساکاریدها، پایدار، ایمن، غیر سمی، آب دوست و زیست تخریب پذیر هستند. علاوه بر این، پلی ساکاریدها دارای منابع فراوان در طبیعت بوده و فراوری آن ها کم هزینه است. رهایش اسانس از حامل ها، به وسیله یکی از فرایندهای زیر اتفاق می افتد: انحلال، جدا شدن جزء عملکردی که از قبل به سطح، جذب سطحی یا پیوند شده بود، نفوذ از شبکه ای که به عنوان مثال با تخریب آنزیمی، فرسایش پیدا کرده و یا ترکیبی از این روش ها (۲۸).

اوزنول (Eugenol) در طول پردازش، استفاده و ذخیره سازی بسیار فرار، ناپایدار و حساس به اکسیژن، نور و گرما است. Choi و همکاران گزارش دادند که کپسوله کردن اوزنول درون نانوذرات پلی کاپرولاکتون می تواند پایداری آن را در برابر اکسیداسیون نوری بالا ببرد (۲۹).

اوزنول در نانوذرات کیتوزان با اندازه متوسط $100 <$ نانومتر نیز کپسوله شده است. ظرفیت بارگیری 12% و بازده آن 20% بود. بار سطحی ذرات مثبت با پتانسیل زتا در محدوده $16/2+$ تا $33/5+$ میلی ولت بوده است. نانوذرات کیتوزان حاوی اوزنول، پایدار حرارتی بوده و می توانند به عنوان آنتی اکسیدان برای کاربردهای مختلف پردازش حرارتی مفید باشند (۳۰).

نانوذرات کیتوزان حاوی اسانس آویشن نیز به عنوان آنتی اکسیدان قوی و ضد میکروب شناخته شده است. نانوذرات به دست آمده توزیع منظم و کروی شکل با اندازه $80-40$ نانومتر، بازده کپسوله سازی و ظرفیت بارگیری به ترتیب حدود $47-21\%$ و $8-3\%$ نشان دادند. این ترکیب در مطالعات درون تنی رهایش اولیه انفجاری داشته و پس از آن سرعت رهایش دارو آهسته شد (۳۱).

نانوذرات آلژینات/ صمغ کاشو (Cashew) از طریق اسپری- خشک کردن (Spray-drying) به ذرات در برگرفته اسانس *Lippia sidoides* غنی از تیمول که فعالیت های قارچ کش و باکتری کش دارد، تهیه شده است. صمغ کاشو بیوپلیمر استخراج شده از ترشحات *Anacardium occidentale* (یک درخت بومی منطقه شمال شرقی برزیل) است. اندازه نانوذرات به طور متوسط در محدوده $399-223$ نانومتر و پتانسیل زتا در محدوده $30-$ تا $36-$ میلی ولت بوده است. مقدار اسانس کپسوله شده از $1/9\%$ تا $4/4\%$ متغیر بوده و بازده آن تا بالاتر از 55% بود. در شرایط برون تنی پروفایل رهایش نشان داد که بین $95-45\%$ از اسانس در $50-30$ ساعت رهایش می یابد. پروفایل رهایش اسانس نشان داد که استفاده از آلژینات به همراه صمغ کاشو برای کپسوله کردن اسانس ها، سرعت رهایش، بارگیری و کارایی کپسوله کردن مناسبی داشته و یک سیستم رهایش بالقوه می باشد (۳۲).

با استفاده از ژلاتین و صمغ عربی نانوکپسول های اسانس گل یاس ساخته شد که در برابر حرارت مقاوم است. قابلیت مقاومت حرارتی شان در 80 درجه توسط ویژگی های ساختاری (اندازه، شاخص پراکندگی و

نانوکپسول های PLGA حاوی کارواکرول (Carvacrol) نیز تولید شده است. اندازه حدود ۲۰۹ نانومتر، شاخص پراکندگی ۰/۲۶۰، پتانسیل زتا ۱۸/۹۹- بود، ۲۱٪ دارو بارگذاری شده بود و بازده کپسوله کردن ۲۶٪ بود. در رهش برون تنی، رهش "انفجاری" اولیه، به دنبال آن رهش کندتر به دلیل گرادیان غلظت رخ داده است. اثر فعالیت ضد میکروبی اسانس کارواکرول افزایش یافته بود زیرا نانوذرات به طور قابل توجهی ویژگی های رئولوژیکی بیوفیلم باکتریایی را که به طور بالقوه تسهیل کننده عمل کارواکرول است، تغییر دادند (۳۶).

نانوذرات پلیمری متیل سلولز/ اتیل سلولز حاوی تیمول سطح نسبتاً بالای بارگذاری تیمول ۴۳/۵۳٪ را ایجاد می کند که به شکل لوسيون روغن/ آب قادر به کاهش و حفظ سطح *E. coli* و به شکل ژل آب دوست بر سودوموناس بود. جالب توجه است، تیمول آزاد نیز قادر به کاهش سطح میکروبی این فرمولاسیون بود، اما دوره نگهداری کوتاه تر بود. همچنین مهار باکتریایی موثر توسط تیمول کپسوله شده زمانی که در فرمولاسیون کرم وژل آبی استفاده شد، مشاهده گردید (۳۷).

استفاده از نانوذرات مغناطیسی در رهایش اسانس ها بسیار نوظهور است و مطالعات بسیار کمی در این زمینه انجام شده است. در یک مطالعه به طراحی یک نانویوسیستم با استفاده از این نانوذرات در ترکیب با اسانس *Rosmarinus officinalis* پرداخته شده است. هدف نهایی آن ها مقابله با ایجاد بیوفیلم های میکروبی در کاترها بوده است. در این کار تحقیقاتی ابتدا نانوذرات سنتز شده و روی کاترها نشانده شده است سپس اسانس مورد نظر به عنوان یک لایه حفاظتی روی آن قرار گرفته است. نتایج نشان داده است که این سبک استفاده از اسانس ها در ابزارآلات پزشکی به شدت از آلودگی های قارچی جلوگیری می کند (۳۸).

در مطالعه دیگری از نانوذرات مغناطیسی در ترکیب با اسانس آمازونی استفاده شده است. ترکیب

پتانسیل زتا) و آنالیز عطر و طعم مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که نانوکپسول در ۸۰ درجه سانتی گراد برای ۷ ساعت پایدار است اگرچه GC-MS نشان داد که اسانس گل یاس بالای ۵ ساعت، شروع به از بین رفتن کرده است (۳۳).

تیمول بارگذاری شده در نانوذرات زئین (یک پروتئین پرولامین ذرت) با کازئینات سدیم تثبیت شد و هیدروکلراید کیتوزان تهیه شده و مشخصات آن تعیین شد. در صورت عدم وجود کازئینات سدیم، اندازه ذرات و پتانسیل زتای نانوذرات زئین به ترتیب ۱۱۸ نانومتر و ۲۸/۱۰ میلی ولت بود. پتانسیل زتا از نانوذرات زئین پس از پوشیده شدن با کازئینات سدیم از مثبت به منفی تغییر کرد (در محدوده ۳۳/۶۰- تا ۳۸/۹۵- میلی ولت)، در حالی که اندازه حدود ۲۰۰ نانومتر بود. با توجه به حضور کازئینات سدیم، نانوذرات زئین تثبیت شده تغییر از نقطه ایزوالکتریک ۶/۱۸ به ۵/۵۰ نشان دادند و پراکندگی مجدد مطلوب در آب در pH خنثی پس از خشک کردن انجام دادی دیده شد. تیمول کپسوله شده در سرکوب باکتری های گرم مثبت از تیمول آزاد برای یک دوره زمانی طولانی تر موثرتر بود. نانوذرات زئین پروفایل رهایش دو فازی از اسانس ارائه دادند. احتمالاً فاز سریع اولیه نشان دهنده بخشی از تیمول است که در فاز خارجی فیلم بوده و فاز دوم کندتر نشان دهنده تیمولی است که در ذرات زئین موجود است (۳۴).

نانو کپسول های پلی لاکتیک گلیکولیک اسید (PLGA) حاوی اوژنول یا ترانس سینامالدهید رهایش دو فازی اسانس نشان می دهند. با توجه به این که PLGA سرعت تخریب کمی دارد، رهایش عمدتاً توسط انتشار و احتمالاً تورم پلیمر و تخریب توده کنترل می شود. اولین فاز رهایش را ممکن است به مولکول هایی که به دیواره های پلیمری جذب سطحی شده اند نسبت داد، در حالی که فاز دوم رهایش، نشان دهنده حضور اسانس در هسته نانوکپسول هایی است که از طریق دیواره های پلیمری منتشر می شوند (۳۵).

آن ها به عنوان ابزاری در رهاسازی اسانس و ایجاد بوی خوش در لباس ها به کار رفته است.

یک استراتژی ساده برای رهش مواد تشکیل دهنده فعال، کمپلکس کردن فیزیکی آن ها با مولکول های دیگر به منظور دستیابی پروفایل حلالیت بهتر و یا افزایش پایداری شیمیایی در سیستم کمپلکس شده است. در این زمینه یک کمپلکس مولکولی اشاره به ارتباط فیزیکی بین یک مولکول میزبان و مهمان (ماده فعال) دارد و در مورد اسانس ها، تحقیقات بر کمپلکس شدن با سیکلودکسترین (CDs) متمرکز بوده است.

سیکلودکسترین ها الیگوساکاریدهای طبیعی بزرگ حلقه شناخته شده اند که ساختارهای مارپیچی با حفره چربی دوست سخت و سطح خارجی هیدروفیل دارند که انحلال خوب کمپلکس در یک محیط آبی را تضمین می کنند. آن ها قادر به درون گیری مولکول های بسیار آب گریز داخل حفره آب گریز خود هستند. مزایای عمده استفاده از کمپلکس-CD در داروسازی، مواد غذایی، محصولات آرایشی و لوازم بهداشتی، حفاظت مواد تشکیل دهنده فعال در برابر اکسیداسیون، واکنش های ناشی از نور، تخریب و تجزیه حرارتی، از دست رفتن توسط تبخیر و تصعید و حذف یا کاهش ناخواسته طعم/ بو، به منظور کاهش و یا جلوگیری از تحریک معده و روده (عمدتاً به دلیل داروهای ضد التهابی) یا اختلالات بینایی است. البته موارد دیگری همچون جلوگیری از تداخلات دارو با دارو یا دارو با مواد افزودنی و یا حتی برای تبدیل روغن و داروهای مایع به میکروکریستالین یا پودرهای آمورف و برای کاهش آلودگی میکروبی را نیز نمی توان نادیده گرفت. علاوه بر این، تشکیل کمپلکس های دربرگیری (Inclusion complex= IC) پایداری درون تنی محموله را در برابر هیدرولیز، اکسیداسیون، تجزیه و از دست دادن آب افزایش می دهد، بنابراین زیست دسترس پذیری و کارایی زیستی را افزایش می دهد. سه نوع اصلی از CD وجود دارد: α -سیکلودکسترین ها، β -سیکلودکسترین ها، γ -سیکلودکسترین ها که

به ترتیب مربوط به اتصال ۶، ۷ و ۸ واحد گلیکوپیرانوز متصل شده توسط پیوندهای (۴-۱)- α است. ابعاد داخلی حفره ۰/۵-۰/۸ نانومتر هست و برای "درون گیری" مولکول ها حیاتی می باشد (۳۹).

در سال های گذشته خواص فیزیکی شیمیایی و در نتیجه ظرفیت ذاتی دربرگیری CD توسط اصلاح شیمیایی گروه های هیدروکسیل شان بهبود یافت. علاوه بر این سیکلودکسترین های طبیعی با استفاده از تعداد روز افزونی مشتقات نیمه مصنوعی و کopolیمرها تهیه شد و در حال حاضر به صورت تجاری در دسترس است. مشتقات نیمه مصنوعی از سیکلودکسترین ها حلالیت بهتری در آب نشان داده و می توانند سرعت رهش مولکول های محلول در آب را بهبود بخشند و قادرند سرعت انحلال و ظرفیت دربرگیری را افزایش دهند، همچنین موجب کاهش اثرات جانبی برخی از مولکول ها شوند.

اکثر مقالات در مورد درون گیری اسانس ها با β -CD و مشتقات آن می باشد، به عنوان مثال: β -سیکلودکسترین متیله شده، هیدروکسی پروپیل- β -سیکلودکسترین و β -سیکلودکسترین متیله شده به میزان کم.

β -کاربوفیلن (BCP)، یک سسکویی ترین طبیعی موجود در اسانس بسیاری از گیاهان است که طیف گسترده ای از فعالیت های بیولوژیکی مانند ضد میکروبی، ضد سرطانی، ضد التهاب، آنتی اکسیدان، ضد اضطراب و اثرات بی حسی موضعی را نشان داده است. با این حال، فرارپذیری و حلالیت کم آن در آب، کاربرد آن را در زمینه داروسازی محدود کرده است. Liu و همکاران فراهمی زیستی خوراکی و فارماکوکینتیک BCP آزاد و BCP/ β -CD IC را پس از یک دوز واحد خوراکی دارو با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم بر روی موش بررسی و مقایسه کردند. BCP به سرعت از کمپلکس دربرگیری، آزاد شد و داده ها در شرایط درون تنی، نشان داد که افزایش قابل توجه فراهمی

نه تنها به عنوان یک ادویه و غذا، بلکه به عنوان طب سنتی استفاده می‌شود. بسیاری از مزایای آن برای سلامتی که مربوط به اثرات بیولوژیکی آن هستند، به ویژگی‌های ترکیبات ارگانوسولفور آن نسبت داده شده است. تقطیر با بخار به طور گسترده‌ای برای استخراج و متراکم کردن ترکیبات ارگانوسولفور فرار در سیر و محصول نهایی روغنی است که روغن سیر (Garlic oil) نامیده می‌شود. GO قوی‌تر از عصاره آبی سیر شناخته شده و طیف گسترده‌ای از خواص دارویی از جمله اثرات ضد میکروبی، ضد دیابت، ضد جهش ژنتیکی و ضد سرطانی نشان می‌دهد. با این حال، استفاده از GO با توجه به فراریت، بوی قوی، خاصیت نامحلولی و ماندگاری در آب و پایداری فیزیوشیمیایی کم، محدود شده است (۴۳).

خصوصیات IC های GO/ β -CD مورد بررسی قرار گرفته است. ثابت پایداری ظاهری IC ۱۱۴۱ (M^{-1}) بود و حلالیت آبی GO به طور قابل توجهی بهبود یافت. به علاوه، سرعت رهایش GO از کمپلکس کنترل شد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که GO می‌تواند به طور موثری با β -CD برای تشکیل یک کمپلکس با استفاده از روش ته نشست در نسبت مولی ۱:۱ کمپلکس شود. حلالیت و پایداری آبی GO به طور قابل توجهی توسط درون‌گیری در β -CD افزایش یافت (۴۴).

برهمکنش‌های سیکلودکسترین‌ها (CD) و پلیمرهای β -سیکلودکسترین با لینالول و کافور در اسانس اسطوخودوس، به منظور تهیه سامانه نوینی برای رهایش کنترل شده برای انتقال اسانس‌های با کاربردهایی مثل رایحه‌های محیطی، مورد بررسی قرار گرفته است (۴۵).

نتیجه‌گیری:

نانوتکنولوژی انقلاب صنعتی هزاره سوم است. این فناوری نه تنها در حوزه‌های شیمی و مواد وارد شده بلکه پزشکی مدرن را هم تحت تأثیر قرار داده

زیستی خوراکی دارو در موش، نسبت به BCP آزاد دارد (۴۰).

اسانس بابونه (*Chamomilla recutita*) شامل بیش از ۵۰٪ α - β بیسابولول بوده که منجر به خواص ضد التهابی آن می‌گردد. بیسابولول یک ماده بسیار چربی دوست، با تمایل به اکسیدشدن است که فعالیت ضد التهابی آن حدود ۵۰٪ کاهش می‌یابد. α -بیسابولول به شکل یک کمپلکس با β -CD در محلول، به خوبی حالت جامد تهیه شد. شبیه‌سازی کامپیوتری نشان داد که کمپلکس تشکیل شده، یک نسبت استوکیومتری ۲:۱ (دارو به β -CD) دارد (۴۱).

تیمول یک مونوترپن موجود در گیاه نعناعیان به خصوص پونه کوهی و آویشن است. سینامالدئید (۳-فنیل-۲-پروپنال) نشان‌دهنده ۶۵-۷۵٪ از اسانس دارچین است. تیمول و سینامالدئید غالباً به عنوان طعم‌دهنده استفاده می‌شوند، آن‌ها همچنین به عنوان عوامل طبیعی ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدان، ضد عفونی‌کننده بسیار مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به عنوان چاشنی (طعم‌دهنده) طبیعی و مصنوعی. آن‌ها به اثرات نور، اکسیژن، رطوبت و درجه حرارت بالا، بسیار حساسند. مطالعه Hill و همکاران با هدف نشان دادن ویژگی‌های فیزیوشیمیایی کمپلکس‌های اسانس‌ها و β -سیکلودکسترین (EO- β -CD) و فعالیت ضد میکروبی حاصل از آن‌ها بود. عصاره پوست درخت دارچین، ترانس سینامالدئید، عصاره جوانه میخک، اوژنول و یک مخلوط با نسبت ۱:۲ (ترانس سینامالدئید به اوژنول) به وسیله روش خشک کردن انجمادی در میکروذرات درون‌گیری شد. همه ذرات شکل کروی و سطح صاف داشته اما تفاوت معنی‌داری در توزیع اندازه ذرات نداشته و تمایل شدیدی به متراکم شدن را نشان دادند. بازدهی درون‌گیری، از ۴۱/۷ تا ۸۴/۷٪ بود که در آن کارایی ترکیبات خالص از عصاره بالاتر بود (۴۲).

سیر (*Allium sativum* L.) گیاهی است که به طور گسترده‌ای توزیع شده است و در سراسر جهان

عوارض جانبی، افزایش فراهمی زیستی و تضمین اثر بخشی می شود.

درون گیری اسانس ها توسط نانولیپوزوم ها، نانوذرات لیپیدی جامد، نانوامولسیون ها، میکروامولسیون ها و نانوذرات پلیمری، نشان دهنده یک استراتژی نویدبخش برای غلبه بر محدودیت های آن ها، کاهش دوز و افزایش ایمنی درازمدت این ترکیبات است.

تشکر و قدردانی:

از جناب آقای دکتر مهدی فخار، دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی مشهد، آقای دکتر منوچهر تیموری و مرحوم دکتر مصطفی ملت و دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی مازندران، آقای دکتر مسعود کیقبادی و آقای دکتر شهرام اسلامی به خاطر راهنمایی و نظرات ارزشمندشان صمیمانه سپاسگزاری می نمایم.

است. حوزه های کاربردی آن در علوم پزشکی و دارویی بی شمار است (۴۶). در واقع فناوری نانو یک رویکرد نوآورانه است که دارای کاربردهای بالقوه در تحقیقات دارویی و بهداشتی می باشد. اسانس ها پتانسیل بالقوه نویدبخشی برای حفظ و ارتقاء سلامت دارند، آن ها همچنین توانایی پیشگیری و درمان برخی بیماری ها را دارا می باشند. با این حال، به طور کلی کم بودن حلالیت آبی و پایداری، همراه با فراریت و عوارض بالا در صورت استفاده نامناسب، کاربردشان را در پزشکی محدود کرده است. در واقع، نانوذرات یک ابزار بسیار جذاب بوده و قادر به حل مشکلات عمده اسانس ها، با استفاده از افزایش پایداری شیمیایی در حضور هوا، نور، رطوبت و درجه حرارت بالا و عواملی که می تواند به تبخیر سریع و به تخریب اجزای فعال منجر شود، هستند؛ به علاوه رهش کنترل شده، رفع فراریت، بهبود حلالیت آبی مواد آب گریز از تغییراتی است که استفاده از نانوحامل ها برای اسانس ها ایجاد می کنند که سبب کاهش

منابع:

1. Akhtari J, Abastabar M, Abediankenari S. Application of Nanocarriers in Immunogenicity against Diseases. J Mazandaran Univ Med Sci. 2015; 24(121): 431-45.
2. Akhtari J, Ebrahimnejad P, Rafiei A. A review on the use of nanoparticles in the release of growth factors. J Mazandaran Univ Med Sci. 2015; 24(122): 424-39.
3. Akhtari J, Rezayat SM, Teymouri M, Alavizadeh SH, Gheybi F, Badiee A, et al. Targeting, bio distributive and tumor growth inhibiting characterization of anti-HER2 affibody coupling to liposomal doxorubicin using BALB/c mice bearing TUBO tumors. Int j pharmaceutics. 2016; 505(1): 89-95.
4. Isman MB. Plant essential oils for pest and disease management. Crop Prot. 2000; 19(8): 603-8.
5. Weiss EA. Essential oil crops: Cab International; 1997.
6. Vila R, Santana AI, Perez-Roses R, Valderrama A, Castelli MV, Mendonca S, et al. Composition and biological activity of the essential oil from leaves of *Plinia cerrocampanensis*, a new source of alpha-bisabolol. Bioresour Technol. 2010; 101(7): 2510-4.
7. Baser KHC, Buchbauer G. Handbook of essential oils: science, technology, and applications: CRC Press; 2015.
8. Dehpour AA, Ebrahimzadeh MA, Seyed Fazel N, Seyed Mohammad N. Antioxidant activity of the methanol extract of *Ferula assafoetida* and its essential oil composition. Grasas y aceites. 2009; 60(4): 405-12.
9. Roofchae A, Irani M, Ebrahimzadeh MA, Akbari MR. Effect of dietary oregano (*Origanum vulgare* L.) essential oil on growth performance, cecal microflora and serum antioxidant activity of broiler chickens. African J Biotechnol. 2011; 10(32): 6177-83.
10. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Nabavi SM. Essential oil composition and antioxidant activity of *Pterocarya fraxinifolia*. Pak J Biol Sci. 2009; 12(13): 957-63.

11. Pichersky E, Noel JP, Dudareva N. Biosynthesis of plant volatiles: nature's diversity and ingenuity. *Science*. 2006; 311(5762): 808-11.
12. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils—a review. *Food Chem Toxicol*. 2008; 46(2): 446-75.
13. Kohlert C, Van Rensen I, Marz R, Schindler G, Graefe EU, Veit M. Bioavailability and pharmacokinetics of natural volatile terpenes in animals and humans. *Planta Med*. 2000; 66(6): 495-505.
14. Moss M, Cook J, Wesnes K, Duckett P. Aromas of rosemary and lavender essential oils differentially affect cognition and mood in healthy adults. *Int J Neurosci*. 2003; 113(1): 15-38.
15. Divkovic M, Pease CK, Gerberick GF, Basketter DA. Hapten-protein binding: from theory to practical application in the in vitro prediction of skin sensitization. *Contact Dermatitis*. 2005; 53(4): 189-200.
16. Schneider M, Stracke F, Hansen S, Schaefer UF. Nanoparticles and their interactions with the dermal barrier. *Dermatoendocrinol*. 2009; 1(4): 197-206.
17. Lai SK, Wang YY, Hanes J. Mucus-penetrating nanoparticles for drug and gene delivery to mucosal tissues. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009; 61(2): 158-71.
18. Muller RH, Mader K, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm*. 2000; 50(1): 161-77.
19. Zhao Y, Wang C, Chow AH, Ren K, Gong T, Zhang Z, et al. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for oral delivery of Zedoary essential oil: formulation and bioavailability studies. *Int J Pharm*. 2010; 383(1-2): 170-7.
20. Samad A, Sultana Y, Aqil M. Liposomal drug delivery systems: an update review. *Curr Drug Deliv*. 2007; 4(4): 297-305.
21. Valenti D, De Logu A, Loy G, Sinico C, Bonsignore L, Cottiglia F, et al. Liposome-incorporated santolina insularis essential oil: preparation, characterization and in vitro antiviral activity. *J Liposome Res*. 2001; 11(1): 73-90.
22. Sinico C, De Logu A, Lai F, Valenti D, Manconi M, Loy G, et al. Liposomal incorporation of Artemisia arborescens L. essential oil and in vitro antiviral activity. *Eur J Pharm Biopharm*. 2005; 59(1): 161-8.
23. Wen Z, Liu B, Zheng Z, You X, Pu Y, Li Q. Preparation of liposomes entrapping essential oil from *Atractylodes macrocephala* Koidz by modified RESS technique. *Chem Eng Res Des*. 2010; 88(8): 1102-7.
24. Weiss J, Decker EA, McClements DJ, Kristbergsson K, Helgason T, Awad T. Solid lipid nanoparticles as delivery systems for bioactive food components. *Food Biophys*. 2008; 3(2): 146-54.
25. Al-Haj NA, Shamsudin MN, Alipiah N, Zamri HF, Bustamam A, Ibrahim S, et al. Characterization of *Nigella sativa* L. essential oil-loaded solid lipid nanoparticles. *Am J Pharmacol Toxicol*. 2010; 5(1): 52-7.
26. Shi F, Zhao JH, Liu Y, Wang Z, Zhang YT, Feng NP. Preparation and characterization of solid lipid nanoparticles loaded with frankincense and myrrh oil. *Int J Nanomedicine*. 2012; 7: 2033-43.
27. Moghimipour E, Ramezani Z, Handali S. Solid lipid nanoparticles as a delivery system for *Zataria multiflora* essential oil: formulation and characterization. *Curr Drug Deliv*. 2013; 10(2): 151-7.
28. Liu Z, Jiao Y, Wang Y, Zhou C, Zhang Z. Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008; 60(15): 1650-62.
29. Choi M-J, Soottitantawat A, Nuchuchua O, Min S-G, Ruktanonchai U. Physical and light oxidative properties of eugenol encapsulated by molecular inclusion and emulsion–diffusion method. *Food Res Int*. 2009; 42(1): 148-56.
30. Woranuch S, Yoksan R. Eugenol-loaded chitosan nanoparticles: II. Application in bio-based plastics for active packaging. *Carbohydr Polym*. 2013; 96(2): 586-92.
31. Hosseini SF, Zandi M, Rezaei M, Farahmandghavi F. Two-step method for encapsulation of oregano essential oil in chitosan nanoparticles: preparation, characterization and in vitro release study. *Carbohydr Polym*. 2013; 95(1): 50-6.

32. De Oliveira EF, Paula HC, de Paula RC. Alginate/cashew gum nanoparticles for essential oil encapsulation. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014; 113: 146-51.
33. Lv Y, Yang F, Li X, Zhang X, Abbas S. Formation of heat-resistant nanocapsules of jasmine essential oil via gelatin/gum arabic based complex coacervation. *Food Hydrocoll*. 2014; 35: 305-14.
34. Zhang Y, Niu Y, Luo Y, Ge M, Yang T, Yu LL, et al. Fabrication, characterization and antimicrobial activities of thymol-loaded zein nanoparticles stabilized by sodium caseinate-chitosan hydrochloride double layers. *Food Chem*. 2014; 142: 269-75.
35. Gomes C, Moreira RG, Castell-Perez E. Poly (DL-lactide-co-glycolide) (PLGA) nanoparticles with entrapped trans-cinnamaldehyde and eugenol for antimicrobial delivery applications. *J Food Sci*. 2011; 76(2): N16-24.
36. Iannitelli A, Grande R, Di Stefano A, Di Giulio M, Sozio P, Bessa LJ, et al. Potential antibacterial activity of carvacrol-loaded poly(DL-lactide-co-glycolide) (PLGA) nanoparticles against microbial biofilm. *Int J Mol Sci*. 2011; 12(8): 5039-51.
37. Wattanasatcha A, Rengpipat S, Wanichwecharungruang S. Thymol nanospheres as an effective anti-bacterial agent. *Int J Pharm*. 2012; 434(1-2): 360-5.
38. Chifiriuc C, Grumezescu V, Grumezescu AM, Saviuc C, Lazar V, Andronescu E. Hybrid magnetite nanoparticles/Rosmarinus officinalis essential oil nanobiosystem with antibiofilm activity. *Nanoscale Res Lett*. 2012; 7: 209.
39. Uekama K, Hirayama F, Irie T. Cyclodextrin Drug Carrier Systems. *Chem Rev*. 1998; 98(5): 2045-76.
40. Liu H, Yang G, Tang Y, Cao D, Qi T, Qi Y, et al. Physicochemical characterization and pharmacokinetics evaluation of beta-caryophyllene/beta-cyclodextrin inclusion complex. *Int J Pharm*. 2013; 450(1-2): 304-10.
41. Waleczek KJ, Marques HM, Hempel B, Schmidt PC. Phase solubility studies of pure (-)-alpha-bisabolol and camomile essential oil with beta-cyclodextrin. *Eur J Pharm Biopharm*. 2003; 55(2): 247-51.
42. Hill LE, Gomes C, Taylor TM. Characterization of beta-cyclodextrin inclusion complexes containing essential oils (trans-cinnamaldehyde, eugenol, cinnamon bark, and clove bud extracts) for antimicrobial delivery applications. *LWT-Food Sci Technol*. 2013; 51(1): 86-93.
43. Pranoto Y, Salokhe VM, Rakshit SK. Physical and antibacterial properties of alginate-based edible film incorporated with garlic oil. *Food Res Int*. 2005; 38(3): 267-72.
44. Wang J, Cao Y, Sun B, Wang C. Physicochemical and release characterisation of garlic oil-β-cyclodextrin inclusion complexes. *Food Chem*. 2011; 127(4): 1680-5.
45. Ciobanu A, Mallard I, Landy D, Brabie G, Nistor D, Fourmentin S. Inclusion interactions of cyclodextrins and crosslinked cyclodextrin polymers with linalool and camphor in *Lavandula angustifolia* essential oil. *Carbohydr Polym*. 2012; 87(3): 1963-70.
46. Alavizadeh SH, Akhtari J, Badiee A, Golmohammadzadeh S, Jaafari MR. Improved therapeutic activity of HER2 Affibody-targeted cisplatin liposomes in HER2-expressing breast tumor models. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016; 13(3): 325-36.

The use of nanoparticles in the formulation of essential oils

Valipour S¹, Ebrahimzadeh MA², Mobini GHR³, Akhtari J^{4*}

¹Chemistry Dept., University of Guilan, Rasht, I.R. Iran; ²Pharmaceutical Chemistry Dept, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, I.R. Iran; ³Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R. Iran; ⁴Physiology and Pharmacology Dept., Immunogenetics Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, I.R. Iran.

Received: 24/Oct/2015 Accepted: 14/May/2016

Background and aims: Nanotechnology is the ability to control the properties of matter at the atomic and molecular scales. Modern medicine and pharmacy have been affected by this technology. Most researches in this area focused on the encapsulation of active pharmaceutical ingredients especially cytotoxic drugs. Essential oils are compounds that have therapeutic, hygienic and cosmetic applications. These are complex mixture of volatile aromatic and aliphatic molecules. The use of essential oils, as antibacterial, antiviral, antifungal, anti-parasitic and anti-insect agents has a history as old as human history. Nowadays, nanotechnology helps eliminate defects and improve the solubility and reduce the volatility of essential oils. The aim of the current study was to investigate encapsulation of essential oils by various types of nanotechnology and nanoparticles to improve their efficacy and stability.

Methods: In the present study, data collection (with different keywords of known nanoparticles including solid lipid nanoparticles, liposome, emulsion, cyclodextrin, magnetic nanoparticles) was undertaken on electronic databases including PubMed, Google Scholar, Scopus, Magiran, IranDoc, IranMedex and Scientific Information Database.

Results: Due to the physical nature of essential oils, two types of nanocarriers are more applicable. The first group is lipid carriers such as liposomes, solid lipid nanoparticles, lipid nano-emulsions and microemulsions. The second category includes polymeric nanoparticles that have improved the antimicrobial activity of essential oils. Cyclodextrin and magnetic nanoparticles are mentioned in the end.

Conclusion: Nanotechnology and use of nanoparticles, increased chemical stability of essential oils. In addition, reduced toxicity and adverse effects have been achieved.

Keywords: Nanotechnology, Essential oil, Nanoparticle, Liposome, Polymer.

Cite this article as: Valipour S, Ebrahimzadeh MA, Mobini GHR, Akhtari J. The use of nanoparticles in the formulation of essential oils. J Shahrekord Univ Med Sci. 2017; 18(6): 159-176.

***Corresponding author:**

Immunogenetics Research Center, Physiology and Pharmacology Dept., Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, I.R. Iran. Tel: 00981133543081, E-mail: javad.akhtari@gmail.com