

การพัฒนาอนุภาคนาโนและระบบนำส่ง ตอนที่ 1

(Development of Nanoparticles and Delivery Systems: Chapter I)

ศ.ดร. อัมพล ไผตรีเวช, ศ.ดร. ณรงค์ สาริสุต,

ภญ. ดวงมณี มณีโรจน์ภักดี, ภญ. วสุ วิทยุทธยสฤษฎ์ศิลป์

และ ภก. โกศล แซ่ตั้ง

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

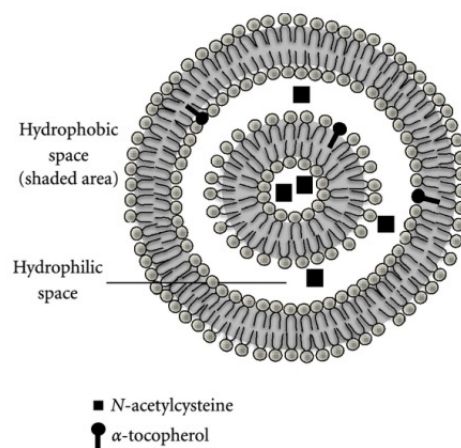
ระบบนำส่งเป็นศาสตร์ที่อาศัยความรู้จากสหวิชาไว้ด้วยกัน และเป็นแขนงที่ได้รับความสนใจจากทั้งนักวิจัย ในทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการศึกษาเทคโนโลยีการนำส่งยาที่หลากหลาย แต่ที่ได้รับความสนใจเป็นอันมากคือ การพัฒนาระบบนำส่งในระดับนาโนเมตร หรือที่เรียกว่า 'อนุภาคนาโน' ได้มีการพัฒนาอนุภาคนาโนไปใช้กับทั้งยาที่มีการใช้ในรูปแบบเดิม การนำส่งยา โปรตีน วัคซีน และนิวคลีโอไทด์ เป็นต้น โดยระบบนำส่งที่พัฒนาขึ้นทั้งในรูปอนุภาคนาโน หรือระบบคอลลอยด์อื่นๆ เหล่านี้ จะไปมีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ การกระจาย และการปลดปล่อย ในร่างกาย⁽¹⁾

นอกจากนี้ในปัจจุบันได้มีการประยุกต์ใช้อนุภาคนาโนนำไปใช้ในเครื่องสำอาง ดังจะเห็นได้จากการเติบโตอย่างรวดเร็วในการลงทุนและการจดสิทธิบัตรเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับอนุภาคนาโนเพื่อการใช้ทางผิวหนัง ตัวอย่างเช่น ในผลิตภัณฑ์กันแดด ผลิตภัณฑ์เพื่อให้ความชุ่มชื้นแก่ผิว แต่อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีอนุภาคนาโนเป็นส่วนประกอบนี้ควรได้รับการตรวจสอบเพื่อให้ทราบถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ก่อนนำไปใช้ด้วย ในบทนี้จะกล่าวถึงการเตรียมอนุภาคนาโนในรูปแบบ ลิโพโซม (Liposomes)⁽²⁾

ลิโพโซม (Liposomes)

คืออนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่าระดับไมครอน (submicron) มีลักษณะเป็นถุงกลม ๆ ของสารไขมัน โดยสารไขมันเหล่านี้เป็นสารชนิดแอมฟิพาติก (amphipathic) กล่าวคือมีทั้งกลุ่มมีขั้ว (polar) ชอบน้ำและกลุ่มที่ไม่ชอบน้ำในโมเลกุล (hydrophobic) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นไขมันประเภท phospholipids ทั้งจากธรรมชาติและสังเคราะห์ขึ้น เช่น phosphatidyl-choline (lecithin), phosphatidyl-ethanolamine, phosphatidyl-glycerol และ phosphatidyl-inositol เป็นต้น เมื่อผสมลงในสารละลายน้ำ โมเลกุลของสารไขมันประเภท phospholipids สามารถจัดเรียงตัวเป็นชั้นสลับกับชั้นโมเลกุลของน้ำในสารละลายน้ำได้ เพราะโครงสร้างโมเลกุลประกอบด้วยทั้งส่วนมี

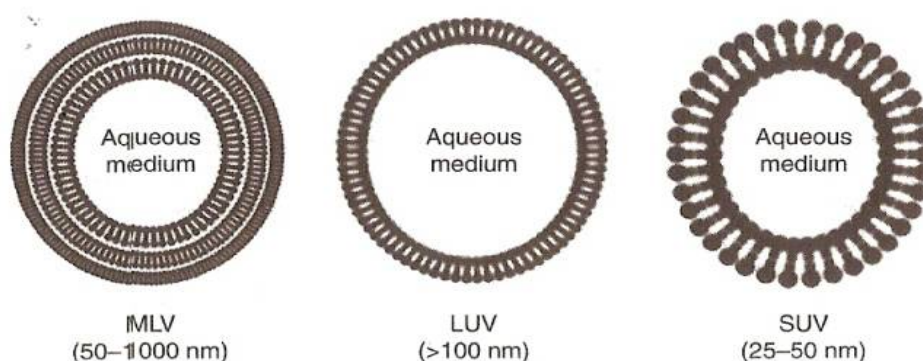
ขั้ว (polar) ชอบน้ำ (hydrophilic) และส่วนที่ไม่มีขั้ว (nonpolar) ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) เมื่ออยู่ในน้ำจะจัดเรียงตัวโดยนำส่วนที่มีขั้วหรือมีประจุหันออกหาโมเลกุลน้ำ ในขณะที่เดียวกันจะเอาส่วนที่ไม่มีขั้วหันเข้าหาส่วนที่ไม่มีขั้วของโมเลกุลพวกเดียวกัน โดยจะอยู่ในลักษณะของการเรียงตัวเป็นแถวของโมเลกุลไขมันซ้อนกันเป็นผนังสองชั้นหรือ lipid bilayer หากลิโปโซมมี lipid bilayer เพียงชั้นเดียว จะจัดเป็นลิโปโซมประเภท unilamellar bilayer vesicles (ULVs) หากลิโปโซมมี lipid bilayer มากกว่าหนึ่งชั้น (โดยมีชั้นของสารละลายน้ำกั้นอยู่ระหว่างผนังสองชั้น) จะจัดเป็นลิโปโซมประเภท multilamellar bilayer vesicles (MLVs) ตัวยาหรือสารสำคัญที่มีคุณสมบัติชอบน้ำจะกักเก็บอยู่ในส่วนของชั้นที่มีขั้ว ส่วนตัวยาหรือสารสำคัญที่มีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำจะแทรกอยู่ใน lipid bilayer โดยทั่วไปตัวยาหรือสารสำคัญที่มีคุณสมบัติชอบน้ำจะถูกกักเก็บในลิโปโซมได้มากกว่าพวกที่มีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำ⁽²⁾ รูปตัวอย่างแสดงดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงลักษณะของไลโปโซมและแสดงบริเวณที่กักเก็บตัวยาหรือสารสำคัญที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ (■) และไม่ชอบน้ำ (●) โดย N-acetylcysteine เป็นตัวอย่างของตัวยาหรือสารสำคัญที่มีคุณสมบัติชอบน้ำซึ่งจะถูกกักเก็บในบริเวณที่เป็นน้ำในลิโปโซมแสดงด้วยส่วนที่เป็นสีขาวและ α -tocopherol เป็นตัวอย่างของตัวยาหรือสารสำคัญที่มีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำซึ่งจะแทรกอยู่ในชั้นของ lipid bilayer ของลิโปโซมแสดงด้วยส่วนที่เป็นสีเทา (ดัดแปลงมาจาก Suntres ZE, et al.)⁽³⁾

ลิโปโซมส่วนใหญ่จะมีขนาดอยู่ในช่วง 50 นาโนเมตรจนถึงหลายร้อยนาโนเมตร โดยสามารถแบ่งประเภทออกได้ตามขนาดของอนุภาคหรือตามจำนวนชั้นของ lipid bilayer ถ้าแบ่งตามขนาดของอนุภาคจะแบ่งได้เป็น (1) small unilamellar vesicles (SUVs) โดยอนุภาคจะมีขนาดประมาณ 25-50 นาโนเมตร และ (2) large unilamellar vesicles (LUVs) โดยอนุภาคจะมี

ขนาดใหญ่กว่า 100 นาโนเมตร หรือถ้าแบ่งตามจำนวนชั้นของ lipid bilayer จะแบ่งได้เป็น (1) multilamella vesicles (MLVs) คือลิโพโซมที่มี lipid bilayer มากกว่าหนึ่งชั้น และ (2) unilamellar vesicles (ULVs) คือลิโพโซมที่มี lipid bilayer เพียงหนึ่งชั้น⁽²⁾ รูปตัวอย่างแสดงดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 ลักษณะของลิโพโซมชนิดต่าง ๆ (ดัดแปลงมาจาก Venugaranti VV, et al.)⁽²⁾

ลิโพโซมมีวิธีการเตรียมได้หลายวิธี เช่น วิธีอัลตราซาวด์ (ultrasound), วิธีปั่นผสมเป็นเนื้อเดียวกันด้วยความดันสูง (high-pressure homogenization), วิธีการอัดรีดผ่านแผ่นกรอง (extrusion), วิธีฉีดด้วยตัวทำละลาย (solvent injection method), วิธีThin Film Hydration (thin-film hydration method) และ วิธีระเหยกลับวัฏภาค (reverse phase evaporation)⁽⁴⁾

กลไกการนำส่งตัวยาหรือสารสำคัญมีหลายกลไก ได้แก่ (1) ลิโพโซมจะถูกดูดซับและหลอมบนผิวหนังและเกิดการซึมผ่านของตัวยาหรือสารสำคัญที่มีคุณลักษณะชอบไขมัน (2) ลิโพโซมจะซึมผ่านผิวหนังทางช่องเปิดหรือท่อบนผิวหนัง (appendageal pathways) หลอมรวมไปกับไขมันในผิวหนัง (sebum) และปล่อยตัวยาหรือสารสำคัญออกมา

ปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยในการนำส่งตัวยาหรือสารสำคัญด้วยลิโพโซมมากมาย หลายการศึกษาพบว่าการนำส่งด้วยลิโพโซมสามารถนำส่งตัวยาหรือสารสำคัญสู่ตำแหน่งของผิวหนังบริเวณที่ต้องการได้มากกว่านำส่งในรูปแบบอื่น ๆ เช่น รูปแบบยาน้ำใส่ทั่วไป, ยาน้ำแขวนตะกอน หรือรูปแบบเจล นอกจากนี้ยังสามารถนำส่งตัวยาหรือสารสำคัญสู่บริเวณผิวที่มีปัญหา เช่น โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis), ติดเชื้อรา (mycosis), บริเวณที่มีขนดก (idiopathic hirsutism) และบริเวณผิวที่มีการติดเชื้ออื่น ๆ ได้ เนื่องจากลิโพโซมสามารถกักเก็บตัวยาไว้ในถุงได้ในปริมาณสูงจึงมีประโยชน์ในการนำส่งตัวยาหรือสารสำคัญเฉพาะที่บนผิวหนัง ทำให้สามารถลด

ขนาดยาสูงแลลดการเกิดอาการระคายเคืองบริเวณผิวหนัง ตัวอย่างของตัวยามีการศึกษาการนำส่งด้วยลิโพโซมบริเวณผิวหนัง⁽²⁾ แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ตัวอย่างการศึกษาการนำส่งตัวยาดัวยระบบที่มีลักษณะเป็นถุงสำหรับการนำส่งเฉพาะที่บนผิวหนัง (ดัดแปลงมาจาก Schmidt C, et al.)⁽⁵⁾

ตัวยา	ระบบนำส่ง	ข้อบ่งใช้
Fluconazol	ลิโพโซม	รักษาโรคที่เกิดจากเชื้อรา
Econazol	ลิโพโซม	รักษาโรคที่เกิดจากเชื้อรา
Melanin	ลิโพโซม	รักษาภาวะผมร่วงที่เกิดจากการรักษาด้วยเลเซอร์
Lidocaine	ลิโพโซม และ ทรานส์เฟอโรโซม	ยาชาเฉพาะที่
Benzocaine	ลิโพโซม	ยาชาเฉพาะที่
Tetracaine	ลิโพโซม	ยาชาเฉพาะที่
Betamethasone Dipropionate	ลิโพโซม	รักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง/โรคสะเก็ดเงิน
Tretinoin	ลิโพโซม	รักษาสิว
Dithranol	ลิโพโซม	โรคสะเก็ดเงิน
T4N5	ลิโพโซม	เอนไซม์ซ่อมแซม DNA
Glycolic acid	ลิโพโซม	ขจัดเซลล์ผิวเก่าและให้ความชุ่มชื้น
Retinoids	ลิโพโซม	รักษาสิว, โรคสะเก็ดเงิน
Methotrexate	ทรานส์เฟอโรโซม	ยารักษาโรคมะเร็งที่พบในโรคสะเก็ดเงิน
Bupivacaine	ลิโพโซม	ยาชาเฉพาะที่
Cafeine	ลิโพโซม	รักษาภาวะเซลล์ผิวหนังแบ่งตัวมากเกินไป
Triamcinolone acetonide	ลิโพโซม	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์เฉพาะที่
Diclofenac diethylamine	ลิโพโซม	ยาต้านการอักเสบ
Oestradiol	ลิโพโซม	ฮอร์โมนเพศ
Retinoic acid	ลิโพโซม	รักษาสิวและโรคสะเก็ดเงิน
Clindamicin phosphate	ลิโพโซม	ยาปฏิชีวนะสำหรับการรักษาสิว
Enoxacin	ลิโพโซมและนีโอโซม	ยาปฏิชีวนะ
Alpha-interferon และ Ciclosporyn A	ลิโพโซม	ยาประเภทกดภูมิคุ้มกันและโรคสะเก็ดเงิน

สารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidants) ก็มีการศึกษาวิจัยในการนำส่งด้วยลิโปโซมและพบว่าสามารถให้ผลการรักษาที่ดีในภาวะ oxidative stress (ภาวะที่มีอนุมูลอิสระมากมายเสียจนสารต้านอนุมูลอิสระมีไม่เพียงพอและจากสาเหตุดังกล่าวส่งผลให้เกิดการทำลายดีเอ็นเอ โปรตีน ไขมัน และโมเลกุลขนาดเล็กอื่นๆ) เป็นสาเหตุ เนื่องจากสารต้านอนุมูลอิสระเองไม่สามารถผ่านเยื่อหุ้ม พลาสมา (plasma membrane) ของเซลล์ได้ มีความคงตัวต่ำและค่าครึ่งชีวิตที่สั้นในพลาสมา การนำส่งด้วยลิโปโซมจึงเป็นการช่วยนำส่งสารต้านอนุมูลอิสระได้อย่างมีประสิทธิภาพที่ดียิ่งขึ้นและสามารถให้ผลทั้งในการป้องกันและรักษาภาวะที่เกิดจาก oxidative stress เป็นสาเหตุได้⁽³⁾ เช่น การศึกษาการนำส่ง Coenzyme Q10 (CoQ10) ด้วยลิโปโซมใน *in vivo* พบว่าสามารถเพิ่มการแทรกผ่านของ CoQ10 ผ่านชั้นสตราตัมคอร์เนียเมื่อเทียบกับตำรับยาน้ำแขวนตะกอน⁽⁶⁾

การประยุกต์ใช้ไลโปโซมทางเวชสำอาง

การประยุกต์ใช้ไลโปโซมเพื่อช่วยเพิ่มความคงตัวของสารสำคัญทางเวชสำอาง

สารสำคัญทางเวชสำอางบางชนิดมีความคงตัวต่ำ เช่น เอนไซม์ โปรตีนและสารต้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน (antioxidant) เช่น วิตามินซีและวิตามินอี ไลโปโซมช่วยป้องกันสารสำคัญเหล่านี้จากการสลายตัวในสภาวะแวดล้อม⁽⁷⁾ loele และคณะ⁽⁸⁾ ศึกษาการสลายตัวจากแสง (photodegradation) ของ retinoic acid (tretinoin และ isotretinoin) ที่เตรียมในรูปแบบของสารละลายเอทานอลและไลโปโซม โดยใช้แสงจากหลอดซีนอน (xenon lamp) ในช่วงความยาวคลื่น 300-800 นาโนเมตร จากการศึกษาพบว่า tretinoin ในรูปแบบของสารละลายเอทานอลสลายตัวเป็น 13-*cis*-retinoic acid และ isotretinoin acid สลายตัวเป็น 9-*cis*-retinoic acid อย่างรวดเร็ว แล้ว 13-*cis*-retinoic จึงค่อยๆ เปลี่ยนเป็น 9-*cis*-retinoic acid อย่างช้าๆ แต่ tretinoin และ isotretinoin ในรูปแบบไลโปโซมมีความคงตัวมากกว่า

การประยุกต์ใช้ไลโปโซมเพื่อช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของสารสำคัญ

จากส่วนประกอบและโครงสร้างของไลโปโซมที่คล้ายคลึงกับผิวหนัง จึงสามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดีกว่าระบบนำส่งชนิดอื่น⁽⁹⁾ Padamwar และ Pokharkar⁽¹⁰⁾ เตรียมไลโปโซมที่เก็บกัก vitamin E acetate โดยวิธีการฉีดด้วยเอทานอล (ethanol injection method) แล้วนำไปเตรียมต่อในรูปแบบเจล จากการศึกษาการสะสมของ vitamin E acetate ในผิวหนังหนูโดยใช้ Franz Diffusion cell พบว่า สูตรตำรับที่ประกอบด้วยไลโปโซมให้การสะสมของ vitamin E acetate ในผิวหนังมากกว่าสูตรที่ไม่มีไลโปโซมถึง 7 เท่าและเมื่อเปรียบเทียบกับไลโปโซมของ vitamin E acetate ที่เตรียมในรูปแบบเจลกับเจลเปล่าและ vitamin E acetate ในรูปแบบครีมที่มีขายใน

ห้องตลาด พบว่าไลโปโซมในรูปแบบเจลให้การสะสมของ vitamin E acetate ในผิวหนังที่มากกว่า 6 และ 4 เท่าตามลำดับ

การประยุกต์ใช้ไลโปโซมเพื่อช่วยกักเก็บน้ำในผิวหนัง

ไลโปโซมสามารถช่วยป้องกันการระเหยของน้ำออกจากผิวหนังโดยไขมันที่เป็นส่วนประกอบของไลโปโซมจะแผ่เป็นฟิล์มปกคลุมผิวหนังไว้⁽¹¹⁾ Betz และคณะ⁽⁸⁾ ศึกษาผลของไลโปโซมที่มีต่อการรักษาความชุ่มชื้นของผิวหนัง โดยการเปรียบเทียบไลโปโซมที่เตรียมจากฟอสโฟลิปิดที่ได้จากไข่และถั่วเหลือง ทำการทดสอบที่ท้องแขนของอาสาสมัคร 10 คน อายุระหว่าง 24-32 ปี จากการศึกษาพบว่าไลโปโซมที่เตรียมจากฟอสโฟลิปิดที่ได้จากไข่มีประสิทธิภาพในการรักษาความชื้นบนผิวหนังมนุษย์ที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับไลโปโซมที่เตรียมจากฟอสโฟลิปิดที่ได้จากถั่วเหลืองและการลดฟอสโฟลิปิดในไลโปโซมลงจะลดประสิทธิภาพในการรักษาความชื้นบนผิวหนังมนุษย์ นอกจากนี้ยังพบว่าไลโปโซมที่เตรียมจากฟอสโฟลิปิดที่ได้จากไข่และถั่วเหลืองที่มีความเข้มข้นของไขมัน 1 และ 2 เปอร์เซ็นต์มีประสิทธิภาพในการเพิ่มความชื้นบนผิวหนังหลังจากการใช้

การประยุกต์ใช้ไลโปโซมเพื่อลดการระคายเคืองจากสารสำคัญทางเวชสำอาง

การกักเก็บสารสำคัญที่ก่อให้เกิดการระคายเคืองไว้ในไลโปโซมจะช่วยลดการสัมผัสของสารกับผิวหนัง⁽¹¹⁾ และ ควบคุมการปลดปล่อยสารสำคัญให้อยู่ในระดับที่ไม่ก่อให้เกิดการระคายเคือง⁽⁹⁾ จึงช่วยลดการระคายเคืองลงได้ Perugini และคณะ⁽¹²⁾ ศึกษาความสามารถในการลดการระคายเคืองของ glycolic acid เมื่อพัฒนาให้อยู่ในรูปของไลโปโซมและไมโครสเฟียส์ (microsphere) โดยจากการศึกษาพบว่า ไลโปโซมสามารถควบคุมการปลดปล่อย glycolic acid ให้ช้าลงได้ โดยสัดส่วนระหว่าง glycolic acid และไขมันที่ดีที่สุด คือ 5 ต่อ 1 ในหน่วยอัตราส่วนโมลาร์ (molar ratio) ส่วนไมโครสเฟียส์ที่เตรียมจากไคโตแซน (chitosan) ไม่สามารถควบคุมการปลดปล่อยของ glycolic acid ได้

บทสรุป

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาเครื่องสำอางให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นโดยมีการใส่สารสำคัญลงไปในผลิตภัณฑ์เพื่อให้มีการออกฤทธิ์เชิงรักษาเรียกว่า ‘เวชสำอาง’ อีกทั้งได้มีแนวทางการพัฒนาตำรับเวชสำอางให้มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้นด้วยการใช้ระบบนำส่ง โดยเฉพาะการใช้อนุภาคนาโนในผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ผิวหนังเป็นเครื่องกีดขวางที่สำคัญในการซึมผ่านของสารสำคัญ ข้อมูลของสารสำคัญเช่น คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ รวมทั้งกลไกการออกฤทธิ์และชั้นผิวหนังของที่เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์เป็นข้อมูลสำคัญในการเลือกวิธีนำส่งสารสำคัญเข้าสู่ชั้นของผิวหนัง การเลือกใช้วิธีนำส่งสารสำคัญที่เหมาะสมจะเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการซึมแพร่

ผ่านของสารสำคัญ ประหยัดและปลอดภัยแก่ผู้ใช้ ข้อได้เปรียบในการนำส่งสารสำคัญเหล่านี้โดยการกักเก็บไว้ในระบบนำส่งอนุภาคนาโนคือ ความสามารถในการเพิ่มการดูดซึม, เพิ่มการละลาย, สามารถป้องกันการเสื่อมสลาย, ควบคุมการปลดปล่อยสารสำคัญ, หรือทำให้เกิดความรู้สึกสัมผัสที่ดีบนผิวหนังหลังจากใช้ผลิตภัณฑ์ ฯลฯ อนุภาคนาโนที่สามารถนำมาใช้มีอยู่ในหลายรูปแบบขึ้นอยู่กับส่วนประกอบของอนุภาค, วิธีที่ใช้ผลิต, สารสำคัญที่ต้องการกักเก็บ, กลไกการนำส่งอนุภาคที่ต้องการ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้อาจกำหนดสมบัติทางเคมีกายภาพของอนุภาคนาโน เช่น ขนาดอนุภาค, พื้นผิวอนุภาค, และความคงตัวของอนุภาคเป็นต้น

ในท้องตลาดได้มีผลิตภัณฑ์ที่มีอนุภาคนาโนเป็นระบบนำส่ง เช่น Cutanova Cream NanoVital Q10, SURMER Crème Légère Nano-Protection ซึ่งสามารถนำส่งสารสำคัญได้อย่างมีประสิทธิภาพดีกว่าตำรับเครื่องสำอางแบบเก่า เช่น ครีม หรือ อิมัลชัน นอกจากนี้ยังทำให้ผลิตภัณฑ์มีความน่าสนใจและเป็นการเพิ่มมูลค่าให้กับผลิตภัณฑ์อีกด้วย

อย่างไรก็ตามการพัฒนาระบบนำส่งอนุภาคนาโน นอกเหนือจากการทดสอบถึงลักษณะทางเคมีกายภาพและความคงสภาพของอนุภาคนาโน ผู้พัฒนาต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ก่อนที่จะนำไปใช้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Parveen S, Misra R, Sahoo S K, Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics, and imaging. Nanomed Nanotechnol Biol Med. 2012;8:147-66.
2. Venugaranti VV, Perumal OP, Chapter 9, Nanosystems for Dermal and Transdermal Drug Delivery, In: Pathak Y, Thassu D. Drug Delivery Nanoparticles Formulation and Characterization. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2009.; 126-55.
3. Suntres ZE. Liposomal Antioxidants for Protection against Oxidant-Induced Damage. J Toxicol. 2011; art. no. 152474:1-16.
4. Schmidt C, Lamprecht A, Chapter 1, Nanocarriers in drug delivery – design, manufacture and physicochemical properties, In: Lamprecht A. NANOTHERAPEUTICS Drug Delivery concepts in Nanoscience. Singapore: Pan Stanford Publishing Pte. Ltd.; 2009.; 3-37.
5. Pierre MBR, Costa ISM. Liposomal systems as drug delivery vehicles for dermal and transdermal applications. Arch Dermatol Res. 2011;303:607-21.

6. Lee WC, Tsai TH. Preparation and characterization of liposomal coenzyme Q10 for *in vivo* topical application. *Int J Pharm.* 2010;395:78-83.
7. อรัญญา มโนสร้อย, จีรเดช มโนสร้อย. ไลโปโซมสำหรับยาผ่านทางผิวหนังและเครื่องสำอาง. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์โอเดียนสโตร์; 2550.
8. Ioele G, Cione E, Risoli A, Genchi G, Ragno G. Accelerated photostability study of tretinoin and isotretinoin in liposome formulations. *Int J Pharm.* 2005;293(2005):251-60.
9. Kaur IP, Kapila M, Agrawal R. Role of novel delivery systems in developing topical antioxidants as therapeutics to combat photoageing. *Ageing Res Rev.* 2007;6(4):271-88.
10. Padamwar MN, Pokharkar VB. Development of vitamin loaded topical liposomal formulation using factorial design approach: Drug deposition and stability. *Intl J Pharm.* 2006;320(2006):37-44.
11. Chauhan AS, Sridevi S, Chalasani KB, Jain AK, Jain SK, Jain NK, et al. Dendrimer-mediated transdermal delivery: enhanced bioavailability of indomethacin. *J Control Release.* 2003;90:335-43.
12. Perugini P, Genta I, Pavanetto F, Conti B, Scalia S, Baruffini A. Study on glycolic acid delivery by liposomes and microspheres. *Int J Pharma.* 2000;196(1):51-61.