مروری بر سیستم‌های ذره‌ای در داروررسانی پوستی

دکتر ندا باورصاد

مرکز تحقیقات نانوفناوری، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم‌پزشکی جندی‌شاپور

مقدمه

سیستم‌های داروررسانی را می‌توان به دو دسته مولکولی و ذره‌ای[1] تقسیم کرد. یکی از محدودیت‌های سیستم‌های مولکولی، پایین بودن ظرفیت بارگیری دارو می‌باشد در حالی‌که در سیستم‌های ذره‌ای تعداد زیادی از مولکول دارو را در یک واحد سیستم می‌توان وارد کرد (۱).

از دیگر نکات مثبت سیستم‌های ذره‌ای، قابلیت بهینه‌سازی خصوصیات آزادسازی دارو و افزایش اثربخشی و کاهش عوارض جانبی و سمیت دارو می‌باشد (۵-۱).

داروررسانی از راه پوست

از مزایای داروررسانی پوستی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- اجتناب از عبور اول کبدی
- کاهش نوسان در سطح پلاسمایی دارو
- هدفمند کردن دارو در مواردی که اثرات موضعی مدنظر است
- پذیرش بهتر بیمار نسبت به درمان

اما عبور و نفوذ اکثر داروها از سد طبیعی پوست، عمده‌ترین مشکل این روش داروررسانی می‌باشد. خواص دارو، پایه و پوست (محل هدف) بر جای‌گیری و جذب پوستی مواد موثر خواهد بود. هر یک از این خواص بر سرعت و مقدار جذب و توزیع دارو موثر خواهند بود. در اکثر موارد تغییر در ساختار شیمیایی دارو سبب تغییر در فعالیت بیولوژیک ماده می‌شود. تغییردادن خواص

فیزیولوژیک و فیزیکوشیمیایی پوست نیز دارای محدودیت می‌باشد. در نتیجه، بهترین راه، تغییر و دست‌کاری بر روی خواص حامل می‌باشد. حامل‌ها می‌توانند بر آزادسازی و نفوذ دارو اثر بگذارند ولی پایه‌های معمولی معمولاً پس از آزادسازی دارو اثری بر سرنوشت آن نخواهند داشت. به عبارت دیگر کنترل جذب پوستی دارو با حامل‌های معمولی امکان‌پذیر نخواهد بود (۹-۶).

استفاده از اشکال کلوییدی در دارورسانی ترانس درمال از دهه ۸۰ شروع شد و در دهه ۹۰ مطالعات بر روی اشکال مختلف لیپوزومی (لیپیدهای پوستی سورفکتانت‌های غیریونی، مخلوط لیپید و اتانول لیپوزوم‌های انعطاف‌پذیر، نانوپارتیکل و نانو دراپلت) شروع شد.

در مطالعات انجام شده، سیستم‌های ذره‌ای مختلفی مورد بررسی قرار گرفته‌اند و در اکثر موارد نتایج امیدوارکننده‌ای درخصوص غلبه بر سد پوستی گزارش گردیده که در ادامه به توضیح انواع این سیستم‌های دارورسانی پرداخته می‌شود.

■ لیپوزوم

استفاده از حامل‌های لیپیدی مورد توجه بسیاری از محققان در زمینه دارورسانی موضعی می‌باشد. لیپوزوم‌ها از معروف‌ترین حامل‌های این دسته از سیستم‌های دارورسانی می‌باشند که از یک یا چند لایه فسفولیپیدی که پیرامون یک هسته آبی را احاطه کرده‌اند، تشکیل شده‌اند. داروهای هیدروفیل معمولا در هسته آبی و ترکیبات لیپوفیل و آمفی‌فیل در میان دو لایه‌های لیپیدی جای می‌گیرند (۲، ۱). این مساله که لیپوزوم‌ها توانایی انکپسوله کردن داروهای هیدروفیل و لیپوفیل را دارند، از مزایای عمده این دسته از سیستم‌های ذره‌ای در دارورسانی می‌باشد. از دیگر مزایای لیپوزوم‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- محافظت داروی انکپسوله شده از تخریب فیزیکی و شیمیایی
- افزایش نیمه عمر دارو
- زیست سازگار بودن
- زیست تجزیه‌پذیر بودن
- قابلیت دست‌کاری فرمولاسیون برای رسیدن به هدف درمان
- کاهش عوارض جانبی

لیپوزوم‌ها معمولا براساس اندازه و تعداد دو لایه‌ها تقسیم‌بندی می‌شوند. به وزیکول‌های چند لایه‌ای بزرگ (Multilamellar vesicle, MLV, 0.5-20μ) وزیکول‌های تک‌لایه‌ای کوچک (Small unilamellar vesicle, SUV, 25-100nm) و وزیکول‌های تک‌لایه‌ای بزرگ (Large unilaellar vesicle LUV, 100-500nm) می‌گویند. SUV و LUV تنها یک دو لایه فسفولیپیدی و یک بخش آبی محصور دارند اما لیپوزوم‌های MLV بیش از یک دو لایه و بخش آبی دارند. ترکیب اصلی لیپوزوم‌ها را فسفولیپیدها تشکیل می‌دهند که یک مولکول آمفی‌فیل (با بخش‌های هیدروفیل و هیدروفوب) می‌باشد. معمولا در فرمولاسیون لیپوزوم‌ها از کلسترول نیز استفاده می‌شود که باعث افزایش پایداری غشای دو لایه لیپوزوم و کاهش نشت مواد داخل آن می‌شود (۱).

قابلیت کاربرد موضعی لیپوزوم‌ها برای اولین بار توسط Mezei در سال ۱۹۸۰ مطرح شد. در سال

۱۹۸۶ اولین فرمولاسیون آرایشی لیپوزومی و در سال ۱۹۹۰ اولین فرمولاسیون دارویی لیپوزومی حاوی داروی ضدقارچ اکونازول وارد بازار شد (۱۰، ۹، ۷). مقایسه بین اشکال لیپوزومی و معمولی نشان می‌دهد که این سیستم‌های کلوییدی به مدت طولانی‌تری در سایت هدف باقی می‌مانند غلظت دارو در پوست و بافت‌های زیرپوستی افزایش ولی توزیع آن در پلاسما و بافت‌های دورتر کاهش می‌یابد، به‌همین دلیل موثرتر و مطمئن‌تر از اشکال دارویی معمول شناخته شده‌اند. افزایش برداشت دارو در لایه شاخی پوست ممکن است به یکی از دلایل زیر باشد:

نفوذ لیپوزوم به لایه شاخی و سپس واکنش با لیپیدهای پوست و آزادسازی دارو و یا آزادسازی دارو به درون لایه شاخی (۱).

مکانیسم‌های احتمالی متفاوتی برای افزایش داورسانی پوستی حامل‌های لیپوزومی مطرح شده از جمله:

- نفوذ حامل به‌صورت دست‌نخورده[۲] از پوست
- اثر جذب‌افزایی
- نفوذ لیپوزوم‌ها از خلال منافذ و ضمایم پوستی (۹-۶).

میزان نفوذ لیپوزوم‌ها در قسمت‌های اپیدرم و درم بستگی به نوع فسفولیپید و اندازه وزیکول دارد. مطالعات نشان داده که لیپوزوم‌ها در اندازه و فرمولاسیون مناسب قادر هستند از لایه شاخی پوست به‌صورت دست‌نخورده عبور کنند و به اپیدرم و قسمت‌های عمقی برسند.

همچنین لیپوزوم‌ها به دلیل این‌که ذره خارجی برای بدن محسوب می‌شوند، وقتی در مجاورت ماکروفاژها قرار می‌گیرند، بلعیده می‌شوند. عمل فاگوسیتوز با Invagination غشا سلولی ماکروفاژها و ایجاد وزیکول‌های داخل سلولی حاوی لیپوزوم شروع می‌شود. سپس این وزیکول‌ها با لیزوزوم ماکروفاژ فیوز شده و محتویات وزیکول‌ها به داخل لیزوزوم منتقل می‌شود، در لیزوزوم فسفولیپیدهای لیپوزوم در pH اسیدی توسط آنزیم‌های هیدرولاز لیزوزومی تجزیه شده و داروی موجود در لیپوزوم آزاد می‌شود. بنابراین با استفاده از فرمولاسیون‌های لیپوزومی مناسب می‌توان داروی انکپسوله شده درون لیپوزوم را به داخل لیزوزوم ماکروفاژ رساند و از این مساله در داورسانی به منظور درمان عفونت‌های درون سلولی استفاده نمود (۱).

میزان فاگوسیت شدن لیپوزوم‌ها توسط ماکروفاژها بستگی به ترکیب، نوع، اندازه و خصوصیات سطحی لیپوزوم از جمله شارژ سطحی حضور پروتئین و کربوهیدرات‌های سطحی و هیدروفوبیسیتی دارد (۲).

■ ترانسفرزوم

در بعضی از مطالعات آمده که لیپوزوم‌های معمولی یا کلاسیک قادر به نفوذ به لایه‌های عمقی پوست نبوده و بیشتر در لایه شاخی و لایه‌های فوقانی پوست باقی می‌مانند (۱۳- ۹). طی دهه اخیر توجه زیادی به تحقیق بر روی روش‌های جدید افزایش جذب پوستی معطوف شده و در این بین، حامل‌های جدیدتر لیپیدی معرفی گردیده‌اند. ترانسفرزوم‌ها، اولین نسل از لیپوزوم‌های الاستیک یا انعطاف‌پذیر هستند که توسط Cevc معرفی شده

و شامل فسفولیپید و یک سورفکتانت تک‌زنجیره بوده که سبب انعطاف‌پذیری دو لایه فسفولیپیدی می‌شود و ادعا گردیده که در صورت استعمال در شرایط باز (بدون پوشش یا پانسمان) می‌توانند به‌صورت دست‌نخورده از پوست عبور و دارورسانی انواع عوامل درمانی را تسهیل کنند (۱۱، ۹، ۶، ۴).

در مورد نقش دارورسانی ترانسفرزوم‌ها دو مکانیسم مطرح است:

- وزیکول‌ها به‌عنوان حامل عمل کرده، به‌صورت دست‌نخورده در حالی که دارو را در خود حمل می‌کنند، از پوست عبور می‌نمایند.
- وزیکول‌ها به‌عنوان جذب‌افزا عمل کرده وارد لایه شاخی پوست شده و با ایجاد تغییر در لایه‌های لیپیدی بین سلولی، نفوذ مولکول داروی آزاد از خلال لایه شاخی را تسهیل می‌کنند (۱۲، ۱۱، ۹، ۸).

تفاوت در محتوای آب (گرادیانت هیدراسیون) بین لایه‌های دهیدراته سطح پوست و اپیدرم زنده عامل محرکی برای حرکت و کشش وزیکول‌ها به لایه‌های عمقی پوست است (۱۲ ، ۱۱، ۹).

وقتی سوسپانسیون لیپیدی بر روی سطح پوست به‌صورت Non-occluded قرار می‌گیرد، تبخیر صورت گرفته و ترانسفرزوم‌ها جهت جلوگیری از دهیدراتاسیون باید به بافت‌های عمقی‌تر نفوذ کنند. سرعت و اثربخشی ترانسفرزوم‌ها مستقل از غلظت بوده و نیاز به کاربرد دوزهای بالا را از بین می‌برد. ترانسفرزوم‌ها در واقع سبب انتقال سریع به درون پوست و انتقال آهسته به جریان خون می‌شوند. به عبارت دیگر، شروع اثر سریع و مدت اثر طولانی دارند (۱۱).

مهم‌ترین اختلاف بین ترانسفرزوم‌ها و لیپوزوم‌های معمولی قابلیت انعطاف‌پذیری بالای لایه‌های فسفولیپیدی در ترانسفرزوم‌ها بوده که آن‌ها را قادر می‌سازد با وجود بزرگ بودن سایز تحت تاثیر گرادیانت هیدراسیون از منافذ سلولی پوست فشرده[۳] شوند (۱۱ ،۹ ،۶). در گزارش‌ها آمده که ترانسفرزوم‌ها سبب تسهیل نفوذ داروی بارگیری نشده نیز می‌گردند و به‌همین علت نقش جذب‌افزایی نیز برای این حامل‌ها در نظر گرفته می‌شود (۱۲ ،۱۱ ،۹). البته، قابل ذکر است که فرمولاسیون و روش‌های تهیه متفاوت منجر به ایجاد فرمولاسیون‌هایی با خصوصیات متفاوت از نظر اندازه، تعداد لایه‌ها، شارژ سطحی انعطاف‌پذیری غشا و بارگیری دارو می‌شوند و علاوه بر این، شرایط متفاوت آزمایش‌ها نیز می‌توانند منجر به نتیجه‌گیری‌های متفاوت در مطالعات مختلف شوند (۱۲ ،۹).

وارد کردن مقدار مناسب از سورفکتانت در وزیکول‌های دولایه برای رسیدن به بیشترین انعطاف‌پذیری بدون ایجاد تجمع و حفظ پایداری از فاکتورهای مهم می‌باشد. افزودن مقادیر بیش از حد سبب ایجاد تجمع‌های میسلی شکل می‌شود. از طرفی، غلظت بالای سورفکتانت بر روی پوست سبب تخریب غشا می‌گردد (۱۲).

■ اتوزوم

اتوزوم‌ها دسته دیگری از حامل‌های لیپیدی نوین هستند که توسط Touitou معرفی شده‌اند و شامل فسفولیپید، اتانول و آب می‌باشند. اتانول یک ماده جذب‌افزا می‌باشد و در مطالعات انجام شده

نتیجه‌گیری کرده‌اند که اثر جذب‌افزایی اتوزوم‌ها بسیار بیشتر از اتانول به تنهایی است و در واقع یک اثر سینرژیستی بین اتانول و ساختار وزیکولی اتوزوم در نظر گرفته شده است. اتانول با تداخل در قسمت سر قطبی لیپیدها سبب افزایش سیالیت لایه‌های لیپیدی وزیکول و نفوذپذیری لایه شاخی پوست می‌شود. به علت اثر تداخلی اتانول بر دو لایه‌های فسفولیپیدی، میزان اتانول فرمولاسیون باید کنترل شده باشد (۱۵–۱۲، ۹، ۶).

وجود اتانول در فرمولاسیون سبب ایجاد شارژ منفی و کاهش اندازه وزیکول می‌شود. چند لایه بودن وزیکول و حضور اتانول که سبب محلولیت بهتر داروهای لیپوفیل می‌شود، سبب بالا رفتن ظرفیت بارگیری داروهای لیپوفیل در اتوزوم‌ها می‌گردد. نفوذپذیری این دسته از سیستم‌ها در هر دو شرایط همراه یا بدون پوشش بیشتر از لیپوزوم‌های معمولی گزارش شده است (۱۶، ۱۵، ۹، ۸).

■ نانو ذرات لیپیدی (Solid Lipid Nanoparticles, SLN)

SLN در سال ۱۹۹۱ معرفی شد و از لیپیدهای خالص جامد تشکیل شده است. افزایش نفوذپذیری پوستی آن‌ها به علت ایجاد یک فیلم پوششی بر روی پوست می‌باشد که سبب افزایش هیدراسیون پوست می‌شود (۱۹–۱۷، ۲). از مزایای SLN به این موارد می‌توان اشاره کرد:

- قابلیت کنترل آزادسازی دارو
- پایین بودن سرعت تجزیه که سبب حضور و آزادسازی طولانی‌تر دارو می‌شود.
- محافظت دارو از تجزیه شیمیایی
- قابلیت و سهولت تولید در مقیاس صنعتی
- استفاده از موادی که عموما به‌عنوان مواد ایمن شناخته شده‌اند[4] (۱۸، ۴، ۲).

روش تهیه SLN به اختصار چنین است که دارو را در لیپید ذوب شده حل یا پراکنده کرده و سپس در یک مخلوط سورفکتانت آبی داغ در حال هم‌زدن اضافه کرده تا امولسیون اولیه[5] تشکیل شود. با اضافه کردن میکروامولسیون‌های لیپیدی به آب سرد، نانوذرات لیپیدی به‌صورت رسوب تشکیل می‌گردند (۲۰، ۱۸، ۴). از مشکلات این دسته از سیستم‌ها احتمال آزاد شدن دارو در حین نگهداری فرمولاسیون می‌باشد (۲۱، ۲۰).

■ حامل‌های لیپیدی با ساختار نانو (Nano-structured Lipid Carriers, NLC)

NLC نسل دوم SLN می‌باشد که از اختلاط کنترل شده لیپیدهای جامد با لیپیدهای مایع تهیه می‌شود و منجر به تولید یک میکروساختار نامنظم یا غیرکریستالی می‌گردد. در نتیجه، سبب بهبود نگهداری دارو و خواص ریلیز آن می‌شود (۲۱–۱۹).

ماتریکس حاصل از اختلاط لیپیدهای جامد و مایع نقطه ذوب کمتری در مقایسه با لیپیدهای جامد خالص (SLN) خواهد داشت ولی کماکان در درجه حرارت بدن به‌صورت جامد خواهند بود (۲۱).

بسته به روش تهیه و ترکیب لیپیدهای به‌کار رفته، انواع مختلف NLC به‌دست خواهد آمد:

- NLC با ساختار ناقص که نتیجه استفاده از انواع متفاوت مولکول (لیپید جامد و مایع) می‌باشد و ماتریکس حاصل بر خلاف SLN ساختار کریستالی

یکسان و منظم نخواهد داشت.

■ NLC با ساختار بی‌شکل (آمورف) که با استفاده از اختلاط انواع خاص لیپیدها (به‌عنوان مثال مشتقات استئارات و میریستات) به‌دست می‌آید و در مقایسه با نوع اول احتمال نشت دارو کمتر می‌باشد.

■ NLC با سیستم چندگانه که به‌صورت یک سیستم پراکنده روغن (لیپید مایع) در چربی (لیپید جامد) در آب می‌باشد. در آن سیستم دارو را در جز روغنی وارد کرده، این جز در یک ماتریکس جامد لیپیدی وارد می‌شود و فاز خارجی را نیز آب تشکیل می‌دهد. از مزایای این سیستم نسبت به دو دسته قبلی افزایش محلولیت دارو در جز لیپید مایع می‌باشد (۲۱).

SLN و NLC در فرآورده‌های آرایشی و بهداشتی نیز کاربرد مناسبی دارند. از جمله در مطالعات آمده که SLN خود نیز دارای خاصیت ضدآفتاب می‌باشد و وارد کردن ترکیبات ضدآفتاب به SLN و NLC منجر به ایجاد اثر سینرژیستی در بلوک کردن نور فرابنفش می‌شود (۲۲).

■ کونژوگه لیپید-دارو (Lipid-Drug Conjugate, LDC)

از آن‌جایی‌که SLN و NLC به‌علت ساختار لیپوفیلی، سیستم‌های مناسبی برای ترکیبات هیدروفیل نمی‌باشند، دسته دیگری از نانوذرات لیپیدی به منظور انکپسوله کردن ترکیبات هیدروفیل و یونی مطرح شده‌اند. در واقع، مولکول هیدروفیل توسط یک پیوند کوالانسی با لیپید تبدیل به یک ترکیب لیپوفیل به نام LDC می‌شود که این ماده توسط روش‌های هموژنیزاسیون با فشار بالا قابلیت تبدیل به نانوذرات LDC را دارد (۱۰، ۳).

تحقیقات روی انواع این سیستم‌ها کماکان در حال انجام است و از جمله شرکت‌های دارویی فعال در این زمینه موارد زیر را می‌توان نام برد:

■ شرکت IDEA AG (مونیخ ـ آلمان) در حال مطالعه و بررسی ترانسفرزوم‌ها است که اخیرا یکی از محصولات آن شرکت با نام تجاری ®Diractin حاوی ماده دارویی کتوپروفن وارد بازر دارویی سوئیس شده است.

■ شرکت NTT(Novel Therapeutic Technology) در آمریکا در حال تحقیق روی سیستم‌های اتوزومی می‌باشند.

■ شرکت Pharmasol GmbH (برلین ـ آلمان) نیز تحقیقات خود را بر روی نانولیپیدها متمرکز کرده است.

زیرنویس‌ها

1. Particulate
2. Intact
3. Squeeze
4. Generally recognized As Safe (GRAS)
5. Pre-emulsion

منابع

1. Barratt G. Colloidal drug carriers: achievements and perspectives. Cell Mol Life Sci 2003; 60(1): 21-37.

2. Muller-Goymann CC. Physicochemical characterization of colloidal drug delivery systems such as reverse micelles, vesicles, liquid crystals and nanoparticles for topical administration. Eur J Pharm Biopharm 2004; 58(2): 343-356.

3. Wong HL. Bendayan R. Rauth AM. Li Y. Wu XY. Chemotherapy with anticancer drugs encapsulated in solid lipid nanoparticles. Adv Drug Deliv Rev 2007; 59(6): 491-504.

4. Muller RH. Lippacher A. Gohla S. SLN as a carrier system for the controlled release of drugs. In: Hand book of pharmaceutical controlled release technology. New York: Marcel Dekker INC; 2000: 377-391.

5. Wong HL. Bendayan R. Rauth AM. Xue HY. Babakhanian K. Wu XY. A mechanistic study of enhanced doxorubicin uptake and retention in multidrug resistant breast cancer cells using a polymer-lipid hybrid nanoparticle system. J Pharmacol Exp Ther 2006; 317(3): 1372-1381.

6. Barry BW. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. Eur J Pharm Sci 2001; 14(2): 101-114.

7. Benson HA. Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques. Curr Drug Deliv 2005; 2(1): 23-33.

8. Choi MJ. Maibach HI. Elastic vesicles as topical/ transdermal drug delivery systems. Int J Cosm Sci 2005; 27(4): 211-221.

9. Elsayed MMA, Abdallah OY. Naggar VF. Khalafallah NM. Lipid vesicles for skin delivery of drugs: Reviewing three decades of research. Int J Pharm 2007; 332(1-2): 1-16.

10. Muller RH. Keck CM. Challenges and solutions for the delivery of biotech drugs-a review of drug nanocrystal technology and lipid nanoparticles. J Biotechnol 2004; 113(1-3): 151-170.

11. Cevc G. Lipid vesicles and other colloids as drug carriers on the skin. Adv Drug Deliv Rev 2004; 56(5): 675-711.

12. Elsayed MMA. Abdallah OY. Naggar VF. Khalafallah NM. Deformable liposomes and ethosomes: Mechanism of enhanced skin delivery. Int J Pharm 2006; 322(1-2): 60-66.

13. Lopez-Pinto JM. Gonzalez-Rodriguez ML. Rabasco AM. Effect of cholesterol and ethanol on dermal delivery from DPPC liposomes. Int J Pharm 2005;298(1):1-12.

14. Godin B. Touitou E. Mechanism of bacitracin permeation enhancement through the skin and cellular membranes from an ethosomal carrier. J Control Release 2004;94(2-3):365-379.

15. Touitou E. Godin B. Dayan N. Weiss C. Piliponsky A. Levi-Schaffer F. Intracellular delivery mediated by an ethosomal carrier. Biomaterials 2001; 22(22): 3053-3059.

16. Touitou E. Dayan N. Bergelson L. Godin B. Eliaz M. Ethosomes-novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties. J Control Release 2000; 65(3): 403-418.

17. Lippacher A. Muller RH. Mader K. Liquid and semisolid SLN(TM) dispersions for topical application: rheological characterization. Eur J Pharma Biopharm 2004; 58(3): 561-567.

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): 161-177.

19. Souto EB. Wissing SA. Barbosa CM. Muller RH. Evaluation of the physical stability of SLN and NLC before and after incorporation into hydrogel formulations. Eur J Pharm Biopharm 2004; 58(1): 83-90.

20. Muller RH. Radtke M. Wissing SA. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs. Int J Pharm 2002; 242(1-2): 121-128.

21. Muller RH. Radtke M. Wissing SA. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. Adv Drug Deliv Rev 2002; 54 (Suppl 1): S131-S155.

22. Wissing SA. Muller RH. Cosmetic applications for solid lipid nanoparticles (SLN). Int J Pharm 2003; 254(1): 65-68.