نانوذرات جامد لیپیدی (SLN):
گامی به‌سوی سیستم دارورسانی هدفمند

دکتر منصوره نظری

دانشگاه UTA45

همکاران گرامی می‌توانند سؤالات خود در زمینه این مقاله، یا پرسش‌های دیگر خودشان در مورد موضوعات مربوط به نانوداروها را از طریق ایمیل ماهنامه دارویی رازی با خانم دکتر نظری مطرح کنند و پاسخ خود را دریافت نمایند. سردبیر

Email: journalrazi@gmail.com

دارورسانی هدفمند به بافت یا اندام خاصی در بدن یکی از پرچالش‌ترین اهداف در تکنولوژی دارویی محسوب می‌شود. با توسعه سیستم‌های دارورسانی کلوییدی مانند لیپوزوم‌ها، میسل‌ها و نانوذرات امیدهای تازه‌ای در این مسیر ایجاد شد.

نانوذرات لیپیدی جامد یا SLN اولین بار در ۱۹۹۱ معرفی شد (۱،۲). این سیستم‌ها شامل ذرات لیپیدی جامد کروی نانوسایز پراکنده در آب یا محلول سورفاکتانت می‌باشند. نانوذره‌های SLN شامل هسته‌های هیدروفوب جامدی هستند که یک لایه فسفولیپیدی دارند. داروی

مورد نظر در بخش جامد هسته مرکزی حل یا دیسپرس می‌شود (۲). زنجیره‌های هیدروفوبی فسفولیپید به درون ماتریکس لیپیدی آمیخته می‌شود. نانوذره‌های SLN قابلیت حمل داروهای هیدروفیل و هیدروفوبی را دارند (۳). از مزایای نانوذره‌های SLN می‌توان به مواردی اشاره کرد: رهایش کنترل شده یا هدفمند دارو، زیست سازگار پذیری بسیار بالا، پایداری توسعه یافته، قابلیت انکپسوله کردن حجم زیاد دارو، فراهمی زیستی بالای داروی انکپسوله شده، روش ساده ساخت و توسعه و عدم نیاز به حلال خاصی برای توسعه ذره (۴). نانوذره‌های SLN نیز در حین تولید چالش‌هایی مانند توان بارگیری کم دارو و محتوای آبی بالای دیسپرژن‌ها را ایجاد می‌کنند (۵).

نانوذره‌های SLN دارای انواع مختلفی می‌باشند که به طبیعت شیمیایی ماده فعال، لیپید و سورفاکتانت، نوع و دمای تولید بستگی دارند.

۱. SLN تیپ ۱ یا مدل ماتریکس همگن که از محلول جامد لیپیدی و ماده فعال دارویی ساخته می‌شود. روش مرسوم برای ساخت این نوع SLN روش هموژنیزاسیون سرد است. زمانی که به‌طور مولکولی دارو در مخلوط لیپیدی آمیخته می‌شود و جامد می‌گردد، در فاز جامد قرار می‌گیرد تا از پراکندگی دارو در بخش‌های مختلف نانوذره لیپیدی جلوگیری به عمل آید (۶).

۲. SLN تیپ ۲ یا پوسته غنی شده با دارو زمانی تولید می‌شود که از روش هموژنیزاسیون داغ استفاده می‌گردد. در این مدل غلظت ماده فعال در بخش لیپیدی در زمان کاهش دما کاهش می‌یابد. در این مرحله ابتدا لیپید سریعتر ته‌نشین شده و باعث افزایش غلظت ماده فعال در بخش باقیمانده می‌شود. قابل ذکر است که بارگیری ماده فعال در بخش خارجی می‌تواند منجر به رهایش یک باره دارو شود. اگر در مرحله بارگیری دارو در بخش خارجی از کوآنزیم Q استفاده شود، حجم و درصد داروی بارگیری نیز در بخش خارجی قابل تنظیم است (۷).

۳. SLN تیپ۳ یا مدل بارگیری غنی دارو در هسته یا به اختصار مدل هسته‌ای نیز زمانی حاصل می‌شود که غلظت ماده فعال در بخش هسته لیپیدی تا حدود ظرفیت اشباع آن افزایش می‌یابد. سرد کردن ذرات داغ چربی منجر به کاهش حلالیت ماده فعال در بخش پیرامونی شده و از طرفی، زمانی که اشباع حلالیت رخ می‌دهد، ماده فعال ته نشین می‌گردد و منجر به بارگیری بیشتر دارو در بخش هسته مرکزی می‌شود (۸).

پایداری SLN

پایداری نانوذره‌های SLN باید از دو جنبه توزیع سایز ذرات و وضعیت کریستالی لیپید مورد بررسی قرار گیرد. سایز ذره به‌طور مستقیم تاثیر به سزایی در توزیع زیستی دارو در بدن دارد (۹).

تنوع روش‌های آماده‌سازی

نانوذره‌های SLN با روش‌های متنوعی و عمدتا از لیپید، امولسیفایر و آب/ حلال

ساخته می‌شوند، مانند هموژنیزاسیون با فشار بالا، هموژنیزاسیون داغ، هموژنیزاسیون سرد، التراسونیکیشن/ هموژنیزاسیون با سرعت بالا، التراسونیکیشن با استفاده از پروب، حمام التراسونیکیشن، روش تبخیر حلال، روش امولسیون سازی دوگانه و... که در زیر برخی از مرسومترین این روش‌ها بحث می‌شوند (۲).

هموژنیزاسیون با فشار بالا

این روش یکی از متداولترین و قدرتمندترین روش‌های ساخت SLN می‌باشد. در این روش دیسپرشن فرمولاسیون با فشار بالا در حدود ۲۰۰۰ بار به درون بخش بسیار باریکی در حد چند میکرون از دستگاه رانده می‌شود. قابل به ذکر است که اگر استرس برش بسیار بالایی در این مرحله استفاده شود، باعث خرد کردن ذرات به سایز چند میکرونی می‌گردد. عمدتا در این روش ۵ تا ۱۰ درصد از محتوای لیپیدی استفاده می‌شود. البته، در برخی فرمولاسیون‌ها تا ۴۰ درصد نیز گزارش شده‌اند (۱۰).

هموژنیزاسیون داغ (HPH)

این روش در دمای بالای نقطه جوش لیپید انجام می‌گردد. به‌طور کلی، دمای بالا به دلیل کاهش ویسکوزیتی فاز داخلی باعث تولید ذرات کوچکتر می‌شوند. با این وجود، دمای بالا باعث افزایش سرعت تخریب ماده فعال و حامل می‌گردد. افزایش فشار هموژنیزاسیون و یا تعداد چرخه‌ها نیز پارامتر دیگری است که به دلیل انرژی کینتیک بالای ذرات باعث افزایش سایز ذره می‌شوند (۱۱).

هموژنیزاسیون سرد (CPH)

این روش جهت فایق آمدن بر مشکلات زیاد مرتبط با دمای بالای روش هموژنیزاسیون داغ توسعه یافت. در این روش، لیپید حاوی دارو سرد می‌شود. لیپید جامد در سطح پایین به شکل میکروذرات لیپیدی قرار می‌گیرد و در محلول سرد سورفاکتانت دیسپرس می‌شود. سپس، این محلول در دمای پایین دمای اتاق هموژنایز می‌گردد. نیروی جاذبه برای شکستن میکروذرات لیپیدی به SLN مناسب است. از معایب روش مذکور این است که قابلیت ارزیابی برای تولید صنعتی ندارد (۱۲).

التراسونیکیشن/ هموژنیزاسیون با سرعت بالا

این روش خاص التراسونیکیشن نوعی روش دیسپرس‌سازی است و جزو اولین روش‌هایی است که جهت ساخت SLN مورد استفاده قرار گرفت. در ابتدا دارو به لیپید ذوب شده اضافه می‌گردد و سپس، فاز محلول داغ شده هم‌دما با آن به این مخلوط اضافه می‌شود. در این مرحله، سونیکیشن با پروب و یا استیرر با سرعت بالا مورد استفاده قرار می‌گیرد. امولسیون اولیه با استفاده از سونیکاتور التراسونیکیت می‌شود. در این مرحله، برای جلوگیری از دوباره کریستال شدن حین انجام پروسه، بهتر است دمای تولید را در دمای حداقل ۵ درجه بالای نقطه ذوب لیپید حفظ کرد. سپس، نانوامولسیون حاصل برای جداسازی ناخالصی که در طول التراسونیفیکیشن ایجاد شده را از فیلتر ۰/۴۵

میکرومتری عبور می‌دهند. سپس SLN تولید شده در دمای ۴ درجه نگهداری می‌شود. لازم به ذکر است برای افزایش پایداری فرمولاسیون بهتر است نمونه را لیوفیلایز کرد. از مزایای این روش می‌توان به استرس کاهش یافته برشی (shear stress) اشاره کرد اما این روش نیز معایبی مانند داشتن احتمال آلودگی فلزات و ناپایداری فیزیکی دارد که نیاز است قبل از به کارگیری آن در نظر گرفته شود (۱۳).

تبخیر حلال

نانوذره‌های SLN می‌توانند به روش تبخیر حلال نیز تهیه شوند. در این روش، ماده لیپوفیلی در محلولی که قابل امتزاج با آب باشد مانند سیکلوهگزان حل می‌گردد. با تبخیر محلول، دیسپرس نانو ذره با رسوب لیپید در محیط آبی ایجاد ذرات با میانگین سایز ۲۵ نانومتری می‌کند. حلال ارگانیک با تبخیر تحت شرایط کاهش فشار از امولسیون خارج می‌شود. از مزایای این روش می‌توان قابلیت تولید در مقیاس صنعتی اشاره کرد. پروسه پیوسته و از نظر اقتصادی مقرون به صرفه از مهمترین مزایای این روش می‌باشد، اما از معایب آن نیز می‌توان توزیع غیریکنواخت سایز ذرات و خسارت زیست مولکولی را برشمرد (۳).

امولسیون‌سازی دوگانه

در این روش دارو با استبلایزر انکپسوله می‌شود تا از توزیع دارو در فاز خارجی آبی در طول تبخیر حلال در فاز خارجی آبی در فاز امولسیون دوگانه W/O/W جلوگیری به عمل آید (۱۴).

بررسی فیزیکوشیمیایی نانوذره‌های SLN

آنالیزهای کافی و مناسب نانوذره‌های SLN برای کنترل کیفی آن‌ها الزامی است. این بررسی به دلیل اندازه کولوییدی ذرات، پیچیدگی و طبیعت پویای این سیستم دارورسانی چالش بزرگی محسوب می‌شود.

اندازه‌گیری سایز و پتانسیل بار سطحی ذرات (ZP)

اسپکتروسکوپی فوتون کورلیشن (PCS)و تفرق لیزری (LD) از روش‌های قوی اندازه‌گیری سایز ذرات محسوب می‌شوند. پایداری فیزیکی ذرات آپتیمایز شده SLN به‌صورت دیسپرس عموما بیشتر از۱۲ ماه است. اندازه‌گیری ZP پیش بینی پایداری نگهداری دیسپرس کولوییدی نانوذره‌های SLN را مقدور می‌سازد.

میکروسکوپ الکترونی

روش‌های میکروسکوپ الکترونی مانند SEM یا TEM برای بررسی شکل کلی و مورفولوژی نانوذرات لیپیدی مورد استفاده قرار می‌گیرد. SEM از الکترون‌های عبور داده شده از سطح نمونه و TEM از الکترون‌های عبوری از میان نمونه استفاده می‌کند.

تعیین مقدار داروی انکپسوله شده

مقدار داروی انکپسوله شده در نانوذره‌های SLN رهایش دارو را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

این مقدارسنجی بعد از جداسازی داروی آزاد و لیپیدهای جامد از محیط آبی انجام می‌گیرد. این جداسازی می‌تواند با التراسانتریفیوژ، فیلتراسیون سانتریفیوژی و یا کروماتوگرافی نفوذ ژلی صورت پذیرد. مقدار داروی انکپسوله شده نیز می‌تواند با استفاده از استاندارد داروی مورد نظر با اسپکتروفوتومتر و یا HPLC انجام گیرد.

آنالیزهای فیزیکو شیمیایی SLN

از آنالیزهای ضروری در بخش بررسی خواص فیزیکوشیمیایی نانوذره‌های SLN می‌توان بررسی رهایش دارو در in vitro و بررسی رئولوژیک فرمولاسیون را که عمدتا توسط رئومتر قابل انجام است، برشمرد. NMR از دیگر مطالعاتی است که برای تعیین اندازه و طبیعت کیفی نانوذرات مورد استفاده قرار می‌گیرد. قابل ذکر است در برخی مطالعات، DSC برای تعیین طبیعت کریستالیتی درون نانوذرات و تعیین نقطه ذوب آن‌ها انجام می‌شود.

عمدتا نانوذره‌های SLN برای رهایش کنترل شده دارو، مصارف داروهای موضعی، در داروهای چشمی و شیمی درمانی سرطان و داروهای استنشاقی کاربرد دارند.

نانوذره‌های SLN به‌عنوان حاملان کلوییدی دارویی مزایای نانوذرات پلیمری، امولسیون چربی و لیپوزوم‌ها را توامان دارند. هزینه فرآوری به صرفه، سادگی تولید در مقیاس صنعتی و پایداری توسعه یافته از مزایای نانوذره‌های SLN است. این ناوذرات از سال ۱۹۹۰ مورد توجه قرار گرفتند به‌طوری که پتنت‌های بیشتری از این دسته نانوذره برای داروهای دیگری در آینده قابل پیش بینی است.

منابع:

.1 Musielak E. Feliczak-Guzik A. Nowak I. Optimization of the Conditions of Solid Lipid Nanoparticles (SLN) Synthesis. Molecules 2022;27(7): 2202.

2. Khairnar SV. Pagare P. Thakre A. Nambiar AR. Review on the scale-up methods for the preparation of solid lipid nanoparticles. Pharmaceutics 2022;14(9): 1886.

3. Mirchandani Y. Patravale VB. Brijesh S. Solid lipid nanoparticles for hydrophilic drugs. J Controlled Release 2021;335: 457-464.

4. Cadena-Pineros E. Goìmez-Herrera J. Mayo-Patiño M. Carreño A. Advantages of sentinel lymph node mapping by single photon emission computed tomography/computed tomography in early-stage malignant head-and-neck skin tumors. Indian Journal of Nuclear Medicine: IJNM: Official J Soc Nuclear Med, India 2022;37(1): 43.

5. Baeten IG. Hoogendam JP. Braat AJ. Zweemer RP. Feasibility of a drop-in □-probe for radioguided sentinel lymph detection in early-stage cervical cancer. EJNMMI Res 2022;12(1): 1-8.

6.Lührs O. Bollino M. Ekdahl L. Similar distribution of pelvic sentinel lymph nodes and nodal metastases in cervical and endometrial cancer. A prospective study based on lymphatic anatomy. Gynecol Oncol 2022.

7. Lührs O. Ekdahl L. Geppert B. Lönnerfors C. Persson J. Resection of the upper paracervical lymphovascular tissue should be an integral part of a pelvic sentinel lymph node algorithm in early stage cervical cancer. Gynecol Oncol 2021;163(2): 289-293.
8. Souto EB. Fangueiro JF. Fernandes AR. Physicochemical and biopharmaceutical aspects influencing skin permeation and role of SLN and NLC for skin drug delivery. Heliyon 2022: e08938.
9. Koroleva M. Portnaya I. Mischenko ESolid lipid nanoparticles and nanoemulsions with solid shell: Physical and thermal stability. J Colloid Interface Sci 2022;610: 61-69.
10. Pereira RR. Gomes AT. Testi M. Ucuùba Fat Characterization and Use to Obtain Lipid Nanoparticles by High-Pressure Homogenization with Full Factorial Design. Chem Eng Technol 2021;44(6): 1009-1016.
11. Shah S. Bhanderi B. Soniwala M. Chavda J. Lutein-Loaded solid lipid nanoparticles for ocular delivery: Statistical optimization and ex vivo evaluation. J Pharmaceut Innovation 2022;17(2): 584-598.
12. Hanifiyah IA. Rosita N. Purwanti T. Production Method of Nanostructured Lipid Carrier (NLC): Hot and Cold Homogenization Against NLC-Coenzyme Q10 Characteristics. J Computational Theoretical Nanosci 2021;18(1-2): 26-31.
13. Jain GK. Sharma J. Modi N. Nanonized progesterone formulation for improved oral bioavailability in healthy and pregnant rabbits. J Pharmaceut Negative Results 2022: 1315-20.
14. Subroto E. Andoyo R. Indiarto R. Preparation of Solid Lipid Nanoparticle-Ferrous Sulfate by Double Emulsion Method Based on Fat Rich in Monolaurin and Stearic Acid. Nanomaterials 2022;12(17): 3054