

# نانوذرات جامد لیپیدی نوع ۲ یا پوسته غنی شده با دارو

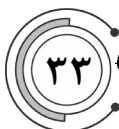
دکتر منصوره نظری

دانشگاه UTA45

همکاران گرامی می‌توانند سوالات خود در زمینه این مقاله، یا پرسش‌های دیگرشان در مورد موضوعات مربوط به نانوذاروها را از طریق ایمیل ماهنامه دارویی رازی با خانم دکتر نظری مطرح کنند و پاسخ خود را دریافت نمایند. سردبیر  
Email: journalrazi@gmail.com

میسلهای لیپیدی ساده‌ترین سیستم‌های کلوییدی لیپیدی هستند که با ساختارهای هسته-پوسته در اندازه‌های ۵ تا ۵۰ نانومتر مشخص می‌شوند. این میسل‌ها توسط امولسیفایرهایی مانند فسفولیپیدها به صورت خود تجمعی در محلول تشکیل می‌شوند. بارزترین

نانوذرات لیپیدی جامد، ذرات کلوییدی از لیپیدها هستند که توسط انواع سورفاکتانت‌ها و کوسورفاکتانت‌ها پایدار می‌شوند. در ادامه می‌باید مقاله SLN، مدل نوع دوم آن یعنی مدل پوسته غنی شده با دارو در این مقاله به اجمال مورد بررسی قرار می‌گیرد.



کمتر هم به دلیل اثر بخشی بالا در پایدارتر کردن نانو امولسیون‌ها به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند (۵).

نانوذرات SLN غنی شده دارو در پوسته، ساختار ذره‌ای را نشان می‌دهند که در آن مولکول‌های دارو در پوسته بیرونی قرار گرفته و محوطه لیپیدی خالی از دارو را احاطه می‌کند. این نوع ذره زمانی ساخته می‌شود که غلظت دارو در بخش لیپیدی ذوب شده کم بوده، غلظت امولسیفایر بالا، دمای کریستالیزاسیون لیپیدی بالا و روش‌های داغ (Hot methods) مورد استفاده قرار گیرد. ساختار غنی شده دارو در پوسته، زمانی تشکیل می‌شود که جدایی فاز، درون فاز لیپید اتفاق می‌افتد. به‌طور اختصاصی بعد از کاربرد روش داغ و در طول مرحله سرد کردن، ابتدا فاز لیپید ته‌نشین می‌شود و سپس مولکول‌های دارو به درون بخش‌های لیپیدی باقیمانده تقسیم می‌شوند. این مرحله منجر به افزایش تدریجی پوسته بیرونی فاز لیپیدی می‌شود (۶). این مدل ساختاری مناسب سیستم‌های دارورسانی با هدف رهایش طولانی‌مدت دارو نیست، چون مولکول‌های دارو در سطح نانوذرات قرار دارند و سریع رها می‌شوند. این مدل برای رهایش سریع کوآنزیم Q10 بسیار مناسب است. نوع SLN ساخته شده به ساختار شیمیایی ماده فعال و مواد جانبی به کار رفته در فرمولاسیون و میان‌کنش ایجاد شده بین آن‌ها بستگی دارد. رهایش دارو از نانوذرات SLN اغلب دو فازی می‌باشد. به

مشکل این میسل‌ها توانایی محدود بارگیری یا لود شدن دارو در آن می‌باشد. این مشکل نیز به دلیل فضای کم داخلی هیدروفوب است. البته، بعد از حل شدن در مایعات گوارشی دچار کاهش پایداری نیز می‌شود (۱). نانوذرات‌های SLN به دلیل طبیعت هیدروفوبی به‌طور آماده قابلیت جذب از پوست را دارند (۲). به همین دلیل انکپسوله کردن داروی هیدروفوب در چنین ذراتی به سادگی امکان‌پذیر است اما چالش اصلی در رابطه با انکپسوله کردن داروهای هیدروفیل در چنین ذراتی می‌باشد که گاهی درصد بارگیری دارو را به ۱۵ درصد کاهش می‌دهد. از جمله داروهایی که با این روش انکپسوله شده‌اند، می‌توان توبراماسین، داکسوروبیسین و ۵-فلوروربوسیل را برشمرد (۳). در تحقیقی که در سال ۲۰۱۲ چاپ شد، ذره‌ای SLN ساخته شد که ۵-فلوروربوسیل به هدف جذب پوستی بالاتر توسعه یافت. این فرمول قادر بود که دارو را در پوسته SLN غنی کرده و سپس تاثیر آن را بر تومور Ehrlich در پوست بررسی کردند. نتایج مطالعات نشان دادند که توزیع و رهایش دارو در ذره، در مقایسه با داروی آزاد بهبود یافت. در این مطالعه نشان داده شد که SLN غنی شده دارو در پوسته می‌تواند گزینه مناسبی برای دارو رسانی پوستی داروهای هیدروفیل باشد (۴). ذره لیپیدی با پوسته غنی شده با دارو شامل یک یا تعدادی از اجزا می‌باشد، که می‌توانند سورفاکتانت‌های با وزن مولکولی کوچک، فسفولیپیدها یا سورفاکتانت‌های با وزن مولکولی بالا مانند پروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدها باشند. البته، سورفاکتانت‌های با وزن مولکولی

این صورت که ابتدا رهایش طولانی مدت به دنبال پارگی اولیه‌ای در ذره رخ می‌دهد. در این میان، غلظت برخی مواد جانبی نقش موثری در رهایش دارو ایفا می‌کند. مثلاً غلظت بالای سورفاکتانت می‌تواند منجر به رهایش شدید دارو شود و برعکس (۷). یکی از روش‌های تهیه این نوع نانوذرات SLN، روش هموژنیزاسیون داغ می‌باشد. در طول این پروسه، گرمادهی به مخلوط لیپید/ آب منجر به افزایش حلالیت ماده فعال در فاز آبی می‌شود. بعد از هموژنیزاسیون امولسیون روغن در آب سرد می‌شود، هسته لیپیدی به همراه درصد نسبتاً بالایی از دارو در فاز آبی کریستال می‌گردد. سرد کردن بیشتر منجر به ایجاد فاز آبی فوق اشباع با دارو می‌شود. در این لحظه دارو تلاش می‌کند به فاز روغنی برگردد. در این زمان هسته جامد شروع به شکل‌گیری می‌کند و فقط بخش بیرونی پوسته را به صورت مایع برای تجمع دارو باقی می‌گذارد. بنابراین، هرچه حلالیت در فاز آبی بیشتر باشد، اثر پاره شدگی ذره نیز بیشتر می‌شود. به دنبال آن، در ماه‌های پایین، تولید ذره یا حتی غلظت‌های پایین سورفاکتانت منجر به اثر کم یا عدم پارگی ذره می‌شود (۵).

بر طبق مطالعات انجام شده دماهای مختلف تاثیر متفاوتی در پایداری نانوذرات SLN ایفا می‌کنند. دمای  $4^{\circ}\text{C}$  بهترین دمای مورد نیاز برای نگهداری طولانی‌مدت نانوذرات SLN می‌باشد. با این وجود، دما  $20^{\circ}\text{C}$  نیز در

نگهداری طولانی‌مدت، منجر به تجمع قابل توجه ذرات SLN یا کاهش درصد وجود دارو نمی‌شود اما گزارش شده که دمای  $50^{\circ}\text{C}$  باعث رشد سریع سایز نانوذرات SLN شده و در نتیجه، نمی‌تواند دمای مناسبی برای نگهداری این ذرات باشد (۸).

از دیدگاه رگولاتوری، نوع پوستی نانوذرات SLN بی‌چالش است (۹). بزرگترین مزایای آن‌ها برای نوع دارویی موضعی، ویژگی‌های محافظتی SLN برای داروهایی است که توانایی تخریب شدن ساده را دارند، به خصوص در زمینه محصولات آرایشی-بهداشتی و موادی مانند رتینول یا ویتامین C، به دلیل نقص در پایداری، قابل استفاده نیستند. کاربرد رتینول در محصولات تنها در صورتی مقدور است که اقدامات پیشگیرانه برای عدم تخریب آن حین تولید در نظر گرفته شود.

کوچکترین سایز ذرات در نانوذرات SLN، در دیسپرژن‌های با محتوای لیپیدی پایین (ماکزیمم ۵ درصد) مشاهده می‌شوند. غلظت پایین لیپید دیسپرس شده و ویسکوزیته پایین از معایب دارورسانی پوستی به شمار می‌آیند. در اغلب موارد نیاز است که نانوذرات SLN در کرم یا ژل تهیه شوند تا بتوان فرمولاسیونی برای دارورسانی پوستی تهیه کرد. این مرحله از تهیه باعث کاهش بیشتر محتوای لیپیدی می‌شود. افزایش محتوای لیپیدی جامد در دیسپرژن SLN، منجر به سیستم‌های نیمه جامد و شبه ژل می‌شود که ممکن است برای دارورسانی مستقیم پوستی مناسب باشد.

نیازمند توسعه تکنیک‌هایی است که از چنین تغییراتی حین دوره نگهداری اجتناب شود. به‌طور مثال، محققى در یک مطالعه تحقیقاتی نشان داد که تبخیر آب منجر به اعمال تغییراتی در دیسپرژن‌های SLN می‌شود (۱۰). او نشان داد که این موضوع منجر به آزادسازی دارو از لیپید و در نتیجه، افزایش نفوذپذیری دارو به پوست شده است. علاوه بر موارد ذکر شده، شکل ذره نیز تاثیر زیادی در عملکرد این نوع نانوذرات ایفا می‌کند. شکل کریستالی لیپید نقش موثری در آزادسازی کنترل شده دارو از SLN بازی می‌کند. لیپیدها ترجیح می‌دهند به شکل پلاکت و نه به شکل کروی کریستالیزه شوند. اشکال پلاکتی سطح بیشتری نسبت به نوع کروی دارند. بنابراین، مقادیر زیادی سورفاکتانت برای پایدار سازی مورد نیاز می‌باشد. اندازه ذرات ۱۰۰ نانومتر معادل ۲۰ لایه لیپیدی در شکل کروی می‌باشند. در حالی که اگر همین تعداد لایه لیپیدی به فرم پلاکتی پیکربندی شوند، در سایز کوچکتری شکل می‌گیرند. این موضوع باعث می‌شود میزان بیشتری دارو به‌طور مستقیم بر سطح ذرات قرار می‌گیرد که با ساختار پایه نانوذرات SLN در تناقض است (۱۱).

زمانی که دیسپرژن با ویسکوزیته پایین SLN به ژل با ویسکوزیته بالاتر تبدیل می‌شود، واقعه ژلی شدن رخ می‌دهد. این واقعه خیلی سریع اتفاق می‌افتد و بسیار غیرقابل پیش‌بینی است. ژلی شدن که منجر به از دست دادن سایز ذرات کلوییدی

## ❖ خطرهای اجتناب‌ناپذیر تولید نانوذرات

### SLN با پوسته غنی‌شده با دارو:

با وجود تمام مزایایی که نانوذرات SLN، در مقایسه با سایر ذرات مشابه دارند، تولید این ذرات در مقیاس صنعتی خالی از چالش نیست. فشار بالا که در مراحل مختلف حین تولید چنین ذراتی به کار می‌رود، در این نانوذرات می‌تواند منجر به تخریب مولکول‌های دارویی شوند. بنابراین، باید در نظر داشت که از کاربرد آن در زمانی که داروی مورد نظر حساس به شکستن است (مانند DNA، آلبومین و یا اریتروپویتین) باید اجتناب شود. مذاب‌های فوق سرد شده (supercooled melts) در حین تولید نانوذرات SLN ایجاد می‌شوند. زمانی که کریستالیزه شدن لیپید علیرغم نگهداری در زیر دمای ذوب لیپید اتفاق نمی‌افتد، این واقعه رخ می‌دهد. این موضوع مزیت این نانوذرات را در مورد وجود فاز جامد لیپیدی در آن زیر سوال می‌برد. به‌طور کلی، مولکول‌های لیپیدی تحرک بیشتری در پیکربندی‌های ناپایدار ترمودینامیکی دارند. بنابراین، چنین پیکربندی‌هایی چگالی کمتر و در نتیجه، توانایی بیشتری برای پذیرش مولکول‌های مهمان (مانند دارو) دارند. در طول نگهداری طولانی‌مدت نانوذرات SLN، ممکن است دوباره شکل‌گیری چنین پیکربندی‌هایی رخ دهد که منجر به آزادسازی دارو شود. بنابراین، استفاده از سیستمی با توانایی بالاتر بارگیری دارویی در پیکربندی‌های ناپایدار

در سطح خارج ذره بارگیری شده که حجم قابل توجهی نبود و این دلیل آزادسازی بلافاصله آن بعد از دارورسانی بود اما مشاهده شد کمی بعد از آن هم، آزادسازی سریع حجم دیگری از دارو نیز پیش از آزادسازی طولانی مدت آن رخ داد و این امر نشان دهنده بارگیری نسبی دارو در سطح پوسته SLN بود که البته، حدود ۱۵ درصد دارو به این صورت آزادسازی شد. بعد از این دو مرحله آزادسازی سریع و نسبتاً سریع، مرحله آزادسازی طولانی مدت دیازپام ملاحظه شد. بنابراین، کنترل دقیق و بارگیری صحیح و در مکان مورد نظر در ذرات SLN از پر چالش ترین مراحل برای ساخت چنین ذرات پر کاربرد دارویی می باشد.

می شود، در اکثر موارد به صورت برگشتناپذیر می باشد. تمام مواردی که منجر به ژلی شدن می شوند (شامل دمای بالا، نور و shear stress)، انرژی سینتیک ذرات را زیاد می کنند (۱۲). با وجود تمهیدات زیاد برای اجتناب از خطرهای تهیه نانوذرات SLN، در برخی تحقیقات نشان داده اند که علی رغم تلاش ها برای ساخت SLN از نوع هسته غنی شده با دیازپام، بخشی از دارو به سرعت آزادسازی می شود. طی عکسبرداری ذرات با میکروسکوپ الکترونی مشاهده گردید که لایه ای جدید در خارج SLN شکل گرفته که در SLN بدون بارگیری دیازپام مشاهده نشده بود و این موضوع نشان داد که بخشی از دارو

## منابع:

- Hernández-Esquivel R-A. Navarro-Tovar G. Zárate-Hernández E. Aguirre-Bañuelos P. Solid lipid nanoparticles (SLN). Nanocomposite Materials for Biomedical and Energy Storage Applications: IntechOpen; 2022.
- Souto EB. Fangueiro JF. Fernandes AR. Cano A. Sanchez-Lopez E. Garcia ML. Physicochemical and biopharmaceutical aspects influencing skin permeation and role of SLN and NLC for skin drug delivery. Heliyon;2022:e08938.
- Yousef M. Silva D. Chacra NB. Davies N. Löbenberg R. The lymphatic system: a sometimes-forgotten compartment in pharmaceutical sciences. J Pharm Pharmaceut Sci 2021;24:533-547.
- Joglekar AV. Dehari D. Anjum M. Dulla N. Therapeutic potential of venom peptides: Insights in the nanoparticle-mediated venom formulations. Future J Pharmaceut Sci 2022;8(1):1-22.
- Yin Y. Zhang J. Zhou X. Solid Lipid Nanoparticles: A Nano Drug Carrying System in Treatment of Nervous Diseases. Highlights Sci Engineering Technol 2022;11:58-66.
- Pathan M. A REVIEW ON SOLID LIPID NANOPARTICLES: AS A PROMISING APPROACH FOR TARGETED DRUG DELIVERY SYSTEM. W J Pharm Pharmaceut Sci 2019;8(3):443-449.
- Subramanian P. Lipid-based nanocarrier system for the effective delivery of nutraceuticals. Molecules. 2021;26(18):5510.:273-289.
- Bhatia T. Gupta GD. Kurmi BD. Singh D. Role of Solid Lipid Nanoparticles for the Delivery of Lipophilic Drugs and Herbal Medicines in the Treatment of Pulmonary Hypertension. Pharmaceut Nanotechnol 2022;10(5):342-353.

9. Ramu GB, Spandana M A K. A Review on SLN and NLC for Management of Fungal Infections. 2021.
10. Panda S, Hajra S, Kaushik A, Rubahn H, Mishra Y, Kim H. Smart nanomaterials as the foundation of a combination approach for efficient cancer theranostics. *Material Today Chem* 2022;26:101182.
11. Singh AK, Upadhyay PK, Kumar M. Viability of Nanostructured Lipid Carrier System in Overcoming the Barriers Associated with Chemotherapeutic Delivery. *Curr Nanosci* 2022;18(5):587-603.
12. Tripathy D, Gadtya AS, Moharana S. Supramolecular Gel, Its classification, preparation, properties, and applications: A review. *Polymer-Plastics Technol Material* 2022; 62: 306-326.