



گلیسر و زوم: وزیکول‌های دارویی

رو به رشد

دکتر منصوره نظری

مدیر تحقیقات داروهای High-Tech شرکت دارویی تخشا دارو بهان
دانشگاه UTA⁴⁵

هستند که حاوی درصد بیشتری از گلیسرول (۵۰-۱۰ درصد حجمی) و فسفولیپید می‌باشند. این وزیکول‌های دولایه به‌عنوان یک استراتژی نوین برای افزایش نفوذپذیری در مقایسه با سایر سیستم‌های وزیکولی مانند لیپوزوم‌ها و نیوزوم‌ها که کارایی پایین در به دام اندازی و نفوذپذیری دارند، در نظر گرفته می‌شوند. مکانیسم نفوذ گلیسرزوم‌ها شامل هیدراته شدن و سیالیت لیپیدی پوست است

تحول قرن بیستم شاهد پیشرفت‌های قابل توجهی در کشف و تحویل داروها بوده که منجر به ظهور صنایع دارویی متمرکز بر تحقیقات و توسعه (R&D) شده است. فناوری‌های جدید تحویل دارو هدف دارند تا اثرات دارو را به‌طور پایدار و با نرخ‌های کنترل‌شده به دست آورند و در عین حال عوارض جانبی را به حداقل برسانند. گلیسرزوم‌ها، لیپوزوم‌های اصلاح‌شده‌ای

از لیپوزوم‌ها ترجیح داده می‌شوند و به‌طور معمول در سیستم‌های تحویل داروی موضعی استفاده می‌شوند. گلیسرول موجود در این سیستم‌ها با بهبود شاخص تغییرپذیری لایه‌های دوتایی لیپوزومی، نفوذپذیری اپیدرمی را افزایش می‌دهد (۴).

روش‌های مختلفی برای تهیه گلیسرزوم‌ها وجود دارند، از جمله روش‌های متداولی که برای توسعه لیپوزوم‌ها استفاده می‌شوند. یکی از این روش‌ها، هیدراتاسیون فیلم نازک یا هیدراتاسیون لیپیدی است.

روش هیدراتاسیون فیلم نازک یا هیدراتاسیون لیپیدی

در این روش فسفولیپید در یک حلال آلی حل شده و خشک می‌گردد تا یک فیلم نازک حاصل شود. این فیلم نازک سپس با مخلوط فاز آبی (مخلوط آب و گلیسرول) هیدراته می‌شود و پخش‌سازی آماده‌شده با استفاده از یک سونیکاتور فراصوت قوی سونیکه می‌شود. این روش مزایای خاصی دارد، از جمله کارآیی بالای به دام اندازی ترکیبات و ویژگی‌های فیزیکی برتر مانند شکل کروی و بافت صاف در مقایسه با روش‌های دیگر (۲).

روش تبخیر فاز معکوس

در این روش، مقدار دقیقی از کلوسترول و فسفولیپید در یک مخلوط متانول و کلروفرم (۳:۱ حجمی/حجمی) حل می‌شود، در حالی که

که توسط گلیسرول موجود در فرمولاسیون گلیسرزومی ایجاد می‌شود.

مانکا و همکاران برای اولین بار ایده گلیسرزوم‌ها را مطرح کردند (۱). بعدها، این سیستم به‌عنوان سیستم انتقال وزیکولی نوین برای تحویل ترکیبات دارویی توسعه یافت. بخش گلیسرول باعث تغییر نرمی فیلم وزیکول می‌شود و حاوی مواد مختلفی همچون کلوسترول است که پایداری لایه لیپیدی را بهبود می‌بخشد. همچنین ممکن است شامل ذرات لیپیدی اساسی یا اسیدی باشد که بار الکتریکی سطوح وزیکولی را تغییر می‌دهند و از تجمع لیپوزوم جلوگیری می‌کنند (۱).

ویژگی‌های بارز گلیسرزوم‌ها شامل توانایی در تحویل موثر ترکیبات دارویی و آرایشی به پوست برای افزایش خواص زیبایی آن می‌باشد. خاصیت‌های غیرسمی و کمتر مضر که دارد، مناسب بودن آن را برای تحویل داروهای ترانس‌درمال و موضعی توصیه می‌کند (۲).

در حال حاضر چند پتنت جهانی و محلی برای تهیه ساختارهای نانوزیکولی گلیسرزومی در لوازم آرایشی و داروها به ثبت رسیده است که از جمله آن‌ها، یک پتنت هندی برای تهیه گلیسرزوم‌های ناتامایسین برای درمان کراتیت قارچی چشمی می‌باشد (۳).

در مقایسه با سایر سیستم‌های وزیکولی مانند لیپوزوم‌ها، میکرومولسیون‌ها و نانوذرات، گلیسرزوم‌ها به دلیل پایداری و سیالیت بیشتر

روش حذف دترجنت

این تکنیک بیشترین استفاده را برای درون‌گیری مولکول‌های پروتئینی و موجودات زیستی دارد. دترجنت‌های کاتیونی، آنیونی و غیر یونی با غلظت میسل بحرانی بالا برای توسعه وزیکول‌ها استفاده می‌شوند. فسفولیپیدها در دترجنت‌ها مخلوط شده و کروماتوگرافی ژل می‌تواند برای حذف دترجنت‌ها استفاده شود. این تکنیک مزایای تشکیل وزیکول‌های همگن با شبیه‌سازی کارآمد را فراهم می‌کند (۸).

تبخیر امولسیون دولایه

در این روش ابتدا یک امولسیون اولیه تهیه می‌شود و سپس، به امولسیون دولایه (آب/روغن/آب) تبدیل می‌گردد. امولسیون اولیه شامل یک فاز آبی پراکنده شده در فاز لیپیدی است. روش تبخیر حلال امولسیون دولایه مزایای کاربری آسان نسبی و قابلیت تولید فرمولاسیون با ابزارهای پایه را دارد (۹).

روش تزریق اتانول

روش تزریق اتانول توسط باتزری و کورن در سال ۱۹۷۳ پیشنهاد شد. در این روش، محلول لیپیدی اتانولی با کمک یک سرنگ در یک محیط آبی اضافی تزریق می‌شود تا این امکان را فراهم کند که محلول اتانول در محیط هیدراته به‌طور کامل مخلوط شده و فسفولیپیدها در آب پراکنده شوند.

دارو در مخلوط گلیسرول و آب حل می‌گردد. هر دو فاز، یعنی فاز آبی و آلی، به نسبت ۱:۳ مخلوط می‌شوند تا با استفاده از یک سونیکاتور حمامی یک امولسیون یکنواخت به دست آید. یک تبخیرکن چرخشی برای بازیابی حلال آلی استفاده می‌شود. این روش برای درون‌گیری موادی ارزشمند از قبیل داروها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک مزیت منحصر به فردی دارد (۵).

روش کره‌های محلولی

در این روش، فسفولیپیدهای دقیقاً وزن شده در یک حلال آلی حل شده و سپس آب اضافه می‌شود. مخلوط حاصل به مدت تقریباً یک ساعت تحت خلا همزده می‌شود تا کرات مایع حاصل شود که سپس با استفاده از یک حمام آبی برای حذف حلال آلی تبخیر می‌گردد. این روش مزایای توزیع اندازه یکنواخت و محتوای دارویی بالای فرمولاسیون گلیسرزومی را فراهم می‌کند (۶).

سونیکاسیون وزیکول‌های کوچک تک‌لایه (SUVs)

در این روش، از یک پروب سونیکاتور برای سونیکه کردن وزیکول‌های چندلایه در یک جو بی‌اثر استفاده می‌شود. با این حال، این تکنیک محدودیت‌هایی مانند کارایی پایین‌تر درون‌گیری، دفع مولکول‌های بزرگ و تخریب ترکیبات را دارد (۷).

گلیسرول فسفاتیدیل‌کولین-تکستروول^۱ و محلول‌های آبی گلیسرول در غلظت‌های ۱۰-۳۰ درصد حجمی/حجمی با استفاده از دیکلوفناک به‌عنوان استاندارد و لیپوزوم‌های معمولی به‌عنوان کنترل تهیه کردند. مطالعه نشان داد که گلیسرزوم‌ها در افزایش رسوب و نفوذ دیکلوفناک در پوست نقش دارند. کاسولا و همکاران در سال ۲۰۲۱ هیدروزوم‌های بارگذاری شده با عصاره زنجبیل (*Zingiber officinalis* L) و گلیسرزوم‌ها را برای فرمولاسیون‌های اسپری بینی توسعه دادند^(۲). ویژگی‌های اسپری فرمولاسیون توسط Spraytec[®] تخمین زده شد. این فرمولاسیون‌ها در برابر رینیت و سینوزیت مؤثر هستند. گلی‌هیدروزوم‌های تهیه‌شده به‌عنوان مهم‌ترین فرمولاسیون در پیشگیری و درمان سینوزیت و رینیت شناسایی شدند. روش تحویل داروی گلیسرزومی به‌طور بنیادی می‌تواند به دلیل ظرفیت آن در بهبود نفوذ از طریق پوست، کارایی بالای درون‌گیری و تشکیل وزیکول‌های انعطاف‌پذیر و سیال‌تر مورد استفاده قرار گیرد. یکی دیگر از مزایای فرمولاسیون گلیسرزومی، سهولت فرمولاسیون در دمای اتاق است. به دام اندازی مقدار بیشتری از داروها به دلیل عدم تعادل اسمزی در دو طرف باعث تأخیر در انتشار دارو می‌شود. با این حال، این آرایش‌ها در چند سال گذشته از نظر پایداری، نرمی، درون‌گیری و ثبات خود را ثابت کرده‌اند. مطالعات پیش‌بالینی اولیه به خوبی حمایت می‌شوند، اما کاربردهای بالینی آن‌ها هنوز یک چالش جدی است. بنابراین،

این روش از این نظر مزیت دارد که می‌توان لیپوزوم‌های کوچک (زیر ۱۰۰ نانومتر) را بدون نیاز به سونیکاسیون و اکستروژن به‌دست آورد. علاوه بر این، لیپوزوم‌های رقیق همگن نیز قابل تهیه هستند. با این حال، این روش دارای معایبی از جمله حلالیت محدود لیپیدها در اتانول نیز هست (۱۰).

روش میکروفلوئیدیشن

همان‌طور که از نام آن پیدا است، این روش از یک میکروفلوئیدایزر برای فرموله کردن لیپوزوم‌های کوچک با توزیع اندازه یکنواخت استفاده می‌کند. همان‌گونه که توسط مایهو و همکاران توصیف شده است، این روش شامل افزودن یک معلق آبی از لیپیدها به یک مخزن است. این معلق باید تحت فشار بالا از مخزن پمپ شود و اجازه داده شود از فیلتر با اندازه ۵ میکرون عبور کند. پس از آن، به اتاق تعامل منتقل می‌شود و جریانات با سرعت زیاد به شبکه‌های میکرو تبدیل می‌شوند. در نتیجه، محصول نهایی پردازش و ارزیابی می‌شود. فرمولاسیونی که با استفاده از میکروفلوئیدیشن تولید می‌شود، مزایای زیادی از جمله اندازه ذره کوچک‌تر، پایداری بیشتر، سهولت تولید و حل شدن سریع‌تر را فراهم می‌کند^(۱۱).

کاربردهای گلیسرزوم‌ها در سیستم دارویی

مانکا و همکاران در سال ۲۰۱۳ گلیسرزوم‌هایی را با فیلم‌های "دی‌پالمیتویل

یکی از ارزشمندترین ابزار در سیستم‌های تحویل داروی نانوکاریر وجود دارد.

نیاز به تحقیقات بیشتر در مورد کاربردهای بالینی برای اثبات گلیسرزومها به‌عنوان

منابع

1. Gupta, P. Mazumder R. Padhi S. Glycosomes: Advanced Liposomal Drug Delivery System. *Indian J Pharmaceut Sci* 2020;82(3):385-397.
2. Sharma D. Rani A. Singh VD. Shah P. Sharma S. Kumar S. (J). Glycosomes: Novel Nano-Vesicles for Efficient Delivery of Therapeutics. *Recent Adv Drug Deliv Formul* 2023;17(3):173-182.
3. Singh R. Zeeshan F. Srivastava D. Awasthi H. (2023). A Discursive Review of Recent Development and Patents on Glycosomes. *Recent Patents on Nanotechnology*; 17: 183-189.
4. Lai F. Caddeo C. Manca M L. Manconi M. What's new in the field of phospholipid vesicular nanocarriers for skin drug delivery. *Int J Pharmaceut* 2020; 583: 119398.
5. Shree D. Patra CN. Acharjya SK. Sahoo BM. Applications of Herbal Drug Delivery Through a Targeted Approach Using Vesicular Carriers. *Current Nanomed (Formerly: Recent Patents on Nanomedicine)*, 2022; 12: 2-16.
6. Kaur P. (J). Flexible Vesicular Systems: A Mini Review on the Explored Areas for Transdermal Delivery. *Systematic Reviews in Pharmacy* 2023; 14.
7. Kapoor B. Gupta R. Gulati M. Singh S. The Why, Where, Who, How, and What of the vesicular delivery systems. *Advances in colloid and interface science* 2019 ;271: 101985.
8. Zhu H. Yang C. Ma K. Nanovesicles for transdermal drug delivery. *Applications of Nanovesicular Drug Delivery* 2022 :103-114.
9. Feng T. Wei Y. Lee R J. Zhao L. Liposomal curcumin and its application in cancer. *Int J Nanomedicine* 2017; 12:6027-6044.
10. Rani D. Sharma V. Singh P. Singh R. Glycosomes: a novel vesicular drug delivery system. *Research Journal of Pharmacy and Technolog* 2022; 15: 921-926.
11. Dymek M. Sikora E. Liposomes as biocompatible and smart delivery systems—the current state. *Advances in colloid and interface science* 2022; 309: 102757.