

کاربرد نانوحامل های لیپیدی به فرم SLN و NLC در مباحث دارو رسانی

سیده لیلا هاتفی، نفیسه فرهادیان*

گروه مهندسی شیمی، دانشکده مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد

چکیده

حامل های دارویی کلوییدی به عنوان یکی از سیستم های تحویل دارو در سال های اخیر به شکل وسیعی مورد توجه محققان در حوزه های پزشکی و داروسازی قرار گرفته است. این حامل ها علاوه بر اینکه بر بسیاری از مشکلات ناشی از حلالیت پایین داروهای آبریز غلبه کرده اند، توانسته اند جذابیت بالایی را برای به کارگیری داروهای مختلف بخصوص داروهای چربی دوست به دست آورند. در میان این حامل های دارویی، نانوذرات لیپیدی از اهمیت بسزایی برخوردار هستند. این نانوذرات، به شکل موفقیت آمیزی برای انتقال انواع داروهای چربی دوست و گاه داروهای آبدوست به کار برده شده اند. استفاده از دو نوع لیپید جامد و مایع در حین تهیه این نانوذرات، دو شکل متفاوت از این ذرات را با عناوین نانوذرات لیپیدی جامد (SLN) و حامل های لیپیدی نانوساختار (NLC) پدید آورده است. در مطالعه حاضر به معرفی هر دو نوع سیستم لیپیدی پرداخته شده است و مزایا و معایب هر یک به تفصیل مورد بررسی قرار گرفته است. انواع روش های تهیه این نانوذرات همراه با کاربردهای متنوع آنها در فرم های متفاوت داروهای تجویزی نیز بررسی شده است.

واژه های کلیدی: حامل های کلوییدی، دارو رسانی، لیپید جامد، لیپید مایع، نانوحامل لیپیدی.

ایمیل نویسنده مسئول: n.farhadian@um.ac.ir

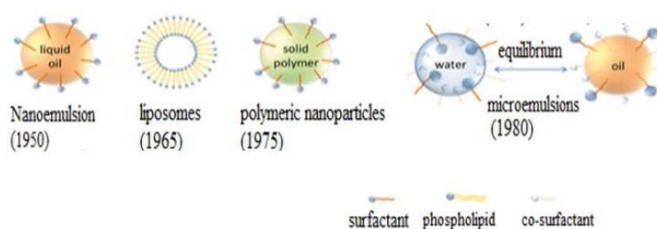
۱- مقدمه

مهم ترین عاملی که موجب جذب پایین داروهای خوراکی چربی دوست شده است، حلالیت ضعیف این داروها در دستگاه گوارش بدن است. زیست فراهمی ناکافی و حذف سریع دارو در بدن مشکلاتی است که در اثر این عامل بوجود می آید.

از این رو، تحقیقات گسترده ای برای ساخت حامل های مختص داروهای چربی دوست فراهم آمده است [۳]. از سوی دیگر تحقیقات عروقی صورت گرفته در سال های گذشته بیشتر روی عروق خونی صورت گرفته و جریان های لنفی و کارایی آنها به علت عدم شناخت، کمتر مورد بررسی قرار می گرفتند [۴].

تحقیقات اخیر صورت گرفته حاکی از این است که روش انتقال دارو از طریق سیستم لنفاوی راهی مناسب برای جلوگیری از متابولیسم عبور اول کبدی در انتقال دارو به روش خوراکی است و به این ترتیب از طریق ایجاد این ممانعت، زیست فراهمی دارو دیگر با کاهش مواجه نشده و لذا جذب بهتری از دارو مورد انتظار خواهد بود [۵]. این دو عامل یعنی حلالیت ضعیف داروهای چربی دوست و مطالعه و بررسی روی سیستم لنفاوی را می توان منشا توسعه و گسترش فرمولاسیون های مبتنی بر لیپید دانست.

گونه ای از سیستم های تحویل دارو با نام حامل های دارویی کلوییدی در سال های اخیر مورد توجه بالایی قرار گرفته است. حامل هایی نظیر مایسل، امولسیون، لیپوزوم و نانوحامل هایی مانند نانوامولسیون ها، نانوسوسپانسیون ها، نانوذرات پلیمری از جمله این سیستم های دارویی به شمار می آیند. این حامل ها، علاوه بر اینکه بر بسیاری از مشکلات ناشی از حلالیت داروها غلبه کرده اند، توانسته اند جذابیت بالایی را برای به کارگیری در مورد داروهای مختلف بخصوص داروهای چربی دوست به دست آورند [۱]. شکل ۱ توسعه ی برخی از این سیستم های کلوییدی را در گذر زمان نشان می دهد.



شکل ۱- شماتیکی از توسعه سیستم های کلوییدی نانوساختار با گذر زمان [۲]

این لیپیدها دارای زیست‌سازگاری و زیست تخریب پذیری مناسبی‌اند، سمیت ناشی از این نانوذرات بسیار پایین است. هم-چنین، نانوذرات لیپیدی در عین پذیرش ویژگی‌های مطلوب حامل‌های کلوییدی، خواص دیگری چون بارگیری بالای دارو (هم‌داروهای آب‌دوست و هم آب‌گریز)، پایداری مناسب و طولانی مدت، تنوع در فرمولاسیون تهیه و قابلیت تولید در مقیاس بالا با هزینه پایین را دارا هستند [۱].

۲- نانوذرات لیپیدی و انواع آن:

در ساختار نانوذرات لیپیدی که به عنوان حامل‌های دارویی مورد توجه بالایی قرار گرفته‌اند، از یک لیپید جامد استفاده شده است. در واقع این نانوذرات متشکل از چربی جامدی‌اند که در یک فاز آبی پراکنده شده است (چربی جامد تقریباً در حدود ۱٪ تا ۳۰ درصد وزنی‌شان را تشکیل می‌دهد). هم‌چنین برای بهبود استحکام و پایداری ساختار، مقدار معینی سورفکتانت را در حین آماده‌سازی به این نانوذرات اضافه می‌کنند که غلظت مورد استفاده‌ی آن در حدود ۰/۵ تا ۵ درصد می‌باشد. انتخاب مناسب لیپیدها و سورفکتانت‌ها برای تولید نانوذرات لیپیدی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است چرا که بر روی پارامترهای مهمی چون اندازه ذرات، پایداری طولانی مدت نانوذره و بارگیری و رهایش دارو تاثیر بسزایی دارد [۲].

رایج ترین لیپیدهایی که در تهیه‌ی نانوذرات لیپیدی مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل اسیدهای چرب، واکس‌ها، مونوگلیسریدها، دی گلیسریدها و تری گلیسریدها بوده و از جمله سورفکتانت‌های مورد استفاده نیز می‌توان پلوکسامر (کوپلیمر تهیه شده از پلی اکسی پروپیلن)، پلی سوربات، پلی وینیل الکل، توین، اسپن و... را نام برد. اندازه‌ی کوچک این نانوذرات، امکان جذب کارآمد دارو را از طریق سیستم گوارش بدن و روده‌ها فراهم می‌سازد به ویژه برای ذرات با قطر ۲۰ تا ۵۰۰ نانومتر، جذب از مسیر لنفاوی نیز امکان پذیر می‌باشد [۴].

نانوذرات لیپیدی در دو فرمولاسیون نانوذرات لیپیدی جامد^۱ (SLN) و و فرم جدیدتر آن با نام حامل لیپیدی نانوساختار^۲ (NLC) تهیه می‌شوند. در نانوذرات لیپیدی جامد، فقط یک فرم از لیپید (لیپید جامد) در ساختار وجود دارد. در مقابل حامل لیپیدی نانوساختار، در حقیقت نانوذره لیپیدی جامد اصلاح شده-ای است که از ترکیب یک لیپید جامد و یک لیپید مایع تشکیل شده است. حامل لیپیدی نانوساختار به منظور غلبه بر برخی محدودیت‌های نانوذرات لیپیدی جامد توسعه یافته است. میزان کم بارگیری دارو درون یک ساختار جامد، دفع دارو در حین ذخیره سازی، تمایل بالای ساختار به ژل شدن در طی فرآیند تولید برخی از محدودیت‌های نانوذرات لیپیدی جامد است که در فرم جدید حامل لیپیدی نانوساختار برطرف شده است [۴]. استفاده همزمان از هر دو فرم لیپید (لیپید جامد و مایع)، امکان ایجاد

همان‌طور که گفته شد، با توجه به وجود ضعف‌ها و مشکلات عدیده‌ای چون حلالیت پایین دارو، جذب ضعیف سیستم گوارشی، متابولیسم سریع و دیگر مشکلات موجود در سیستم‌های دارو رسانی خوراکی، همواره یافتن راه‌حل‌های بهتر و جدیدتری مورد انتظار بوده است. با وجود اینکه تحقیقات صورت گرفته روی حامل‌های دارویی کلوییدی مانند مایسل، نانوامولسیون و لیپوزوم بر تعدادی از مشکلات مرتبط با حلالیت داروها فایده آمده است؛ با این حال هنوز برخی محدودیت‌ها از جمله عدم وجود روش مناسب و کم هزینه برای تولید در مقیاس بالا، پایداری فیزیکی پایین و در نهایت وجود سمیت‌های درون سلولی در این سیستم-های دارو رسانی همچنان پابرجاست [۲].

لیپوزوم که یکی از مدل‌های قدیمی فرمولاسیون‌های مبتنی بر لیپید است، در سال ۱۹۶۵ معرفی شد. در ساختار کروی آن لایه داخلی آبی است و یک غشاء دولایه‌ی لیپیدی آن را محصور کرده است. لیپوزوم دارای خواص منحصر به فردی به منظور به کارگیری آن به عنوان حامل دارویی است. حفاظت دارو در برابر تخریب، سمیت پایین، زیست سازگاری، تخریب پذیری زیستی و انعطاف پذیری ساختار را می‌توان از جمله‌ی این خواص ویژه دانست. وجود یک سری معایب از جمله راندمان کپسولاسیون پایین، جذب و تعاملات سلولی، انتقال بین غشایی و پایداری ضعیف، کاربرد این ذرات را محدود می‌سازد [۲].

متعاقباً مشکلات مشابهی نیز در دیگر سیستم‌های کلوییدی حامل دارو نظیر مایسل، نانوامولسیون، نانوسوسپانسیون و نانوذرات پلیمری پدیدار شد. معایبی چون پایداری فیزیکی پایین، نشت دارو در حین ذخیره سازی، حضور باقی‌مانده حلال آلی در محصول نهایی، سمیت‌های درون سلولی و در نهایت و مهم‌تر از همه نبود یک روش تولید در مقیاس بزرگ با هزینه پایین، به کارگیری این سیستم‌های تحویل دارو را با محدودیت‌هایی روبه‌رو ساخت [۱].

با گذشت زمان، گسترش به کارگیری تکنولوژی نانو در مباحث دارو رسانی، نانوحامل‌های زیادی را برای بارگیری انواع مختلفی از داروها معرفی کرد. این داروها چه براساس نوع استعمال (روش خوراکی، تزریقی، موضعی و ...) و چه بر اساس نوع ماهیت و خواص فیزیکی- شیمیایی، انواع مختلفی را شامل می‌شوند و لذا این تنوع، منجر به توسعه چشم‌گیری در نانوحامل‌های عرضه شده توسط محققین شده است.

نانوذرات لیپیدی برای اولین بار در سال ۱۹۹۰ به عنوان جایگزین مناسبی برای انواع سیستم‌های کلوییدی حامل دارو معرفی گردید. این نانوذرات توانستند مشکلات عدیده‌ی حامل‌های کلوییدی را رفع کنند و در نتیجه مورد توجه بالایی قرار گرفتند. اندازه‌ی نانوذرات لیپیدی در محدوده‌ی ۴۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر متغیر بوده و دارای مورفولوژی کروی شکل‌اند و به لحاظ اجزای ساختاری نیز شامل لیپید جامد و سورفکتانت می‌باشند [۲]. به علت بهره‌گیری از لیپیدهای فیزیولوژیکی در ساختارشان و توجه به این نکته که

^۱ Solid lipid nanoparticle

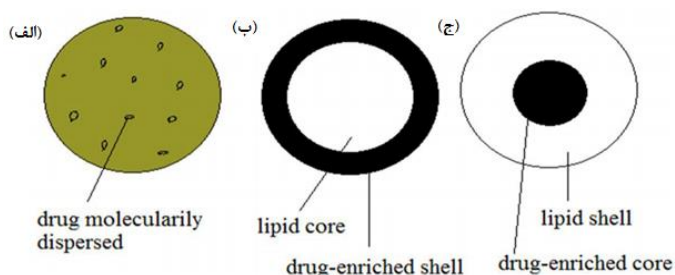
^۲ Nanostructured lipid carrier

براساس روش تهیه و ساخت نانوذرات لیپیدی جامد، سه مدل بارگذاری دارو درون این نانوذرات گزارش شده است.

مدل اول مدل محلول جامد است. در این مدل که از طریق تکنیک هموژناسیون سرد ساخته می‌شود، دارو درون ماتریس لیپیدی پراکنده شده است. همچنین وجود تعامل نسبتاً قوی بین لیپید و دارو از دیگر مشخصه‌های این مدل است (شکل ۴-الف).

مدل دوم مدل (۱) هسته-پوسته نام دارد. این مدل از طریق به کارگیری تکنیک هموژناسیون داغ ساخته می‌شود. در این مدل، دارو در غشای اطراف نانوحامل تغلیظ می‌شود. هسته‌ی لیپیدی آن نیز در دمای کریستالیزاسیون لیپید، شکل می‌گیرد (شکل ۴-ب).

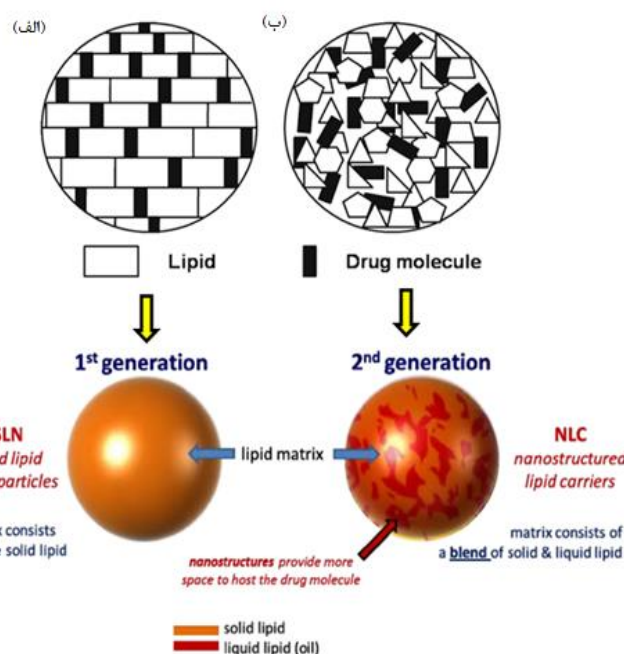
مدل سوم مدل (۲) هسته-پوسته است. در این مدل، دارو در فاز لیپیدی مذاب ته‌نشین شده و سردسازی نهایی، منجر به کریستالیزاسیون لیپید می‌شود. همچنین بر خلاف مدل دوم، هسته نانوساختار غنی از دارو می‌باشد (شکل ۴-ج) [۲].



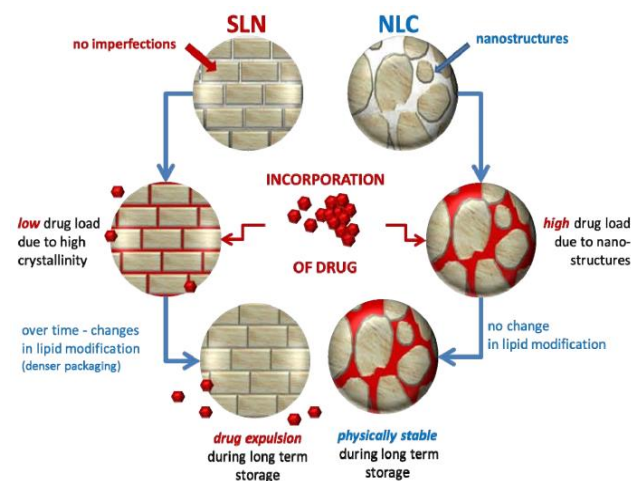
شکل ۴- شماتیک از انواع مدل های جای گیری دارو درون نانوذرات لیپیدی جامد [۲]

سه فرم ساختاری نیز برای NLC وجود دارد که در شکل ۵ نشان داده شده است. در نوع اول (شکل ۵-الف) که مدل دارای نقص نام دارد لیپید مایع و جامد با هم ترکیب شده و ساختارهای لیپیدی مختلفی را ایجاد کرده‌اند. همان‌طور که در شکل نیز می‌توان مشاهده کرد این ساختار، بی‌نظمی بالایی داشته که به خاطر اعمال شرایط ویژه‌ای در فرایند کریستالیزاسیون ایجاد گردیده است. ساختار بی‌نظم ماتریس لیپیدی، سبب ایجاد فضاهای خالی و فواصل بین زنجیره‌های اسید چرب به عنوان مثال تری گلیسرید شده که در نتیجه این امر، توانایی دارو برای ورود به درون ماتریس نانوحامل افزایش می‌یابد. نوع دوم (شکل ۵-ب) نوع بی‌شکل یا ماتریس غیرکریستالی است. در این فرم از حامل‌های لیپیدی نانوساختار، هیچ‌گونه ساختار کریستالی وجود ندارد و بنابراین از خروج داروی بارگیری شده ممانعت به عمل می‌آید. این نوع از NLC با عنوان فرم آمورف نیز شناخته می‌شود. برای جلوگیری از ایجاد کریستال‌هایی که در طول مرحله‌ی سردسازی به وجود می‌آید، باید مخلوط ویژه‌ای از لیپیدها مورد استفاده قرار گیرد. و در نهایت فرم سوم این ساختارها، نوع

فضای خالی و نقص ساختاری بیشتری را فراهم ساخته و در نتیجه فضای بیشتری، برای جای‌گیری دارو فراهم شده است. شکل ۲ به صورت شماتیک تفاوت ساختاری این دو نانوحامل لیپیدی و شکل ۳ شمایی از نحوه بارگذاری دارو درون این نانوذرات را نشان می‌دهد. علاوه بر این، تجربیات به دست آمده حاکی از آن است که حل شدن دارو در لیپید مایع بهتر از لیپید جامد صورت می‌گیرد و این عامل روی بهره‌وری نانوساختار تاثیر مستقیم خواهد گذاشت [۴]. جالب توجه اینجاست که با وجود حضور لیپید مایع در این نانوساختار، NLC در دمای اتاق/بدن جامد است و لذا می‌توان آن را به شکل پودر و در فرم جامد مورد استفاده قرار داد. کنترل میزان لیپید مایع در هنگام سنتز، سبب جامد ماندن این ساختار می‌گردد [۴]



شکل ۲- شماتیک از ساختار نانوذرات لیپیدی جامد (SLN) (الف) و حامل لیپیدی نانوساختار (NLC) (ب) [۶، ۱]



شکل ۳- مقایسه نحوه بارگیری دارو در نانوذرات لیپیدی جامد (SLN) و حامل لیپیدی نانوساختار (NLC) [۶]

به دو شکل هموژناسیون فشار بالای داغ و هموژناسیون فشار بالای سرد انجام می‌گیرد.

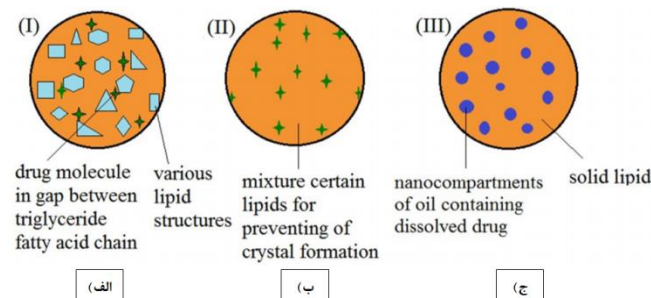
۱-۳-۱- هموژناسیون فشار بالای داغ: در این روش ابتدا لیپید را تا ۵ تا ۱۰ درجه بالای دمای ذوب لیپید حرارت داده و آن را مذاب می‌کنند. سپس دارو را داخل فاز لیپیدی حل کرده و یا از طریق عملیات هموژناسیون، آن را درون فاز لیپیدی پراکنده می‌سازند. در ادامه‌ی روند ساخت، یک محلول آبی شامل سورفکتانت را که تا همان دمای فاز لیپیدی پیش گرم شده به محلول مذاب لیپید-دارو اضافه کرده و با به کارگیری یک همزن با امکان ایجاد تنش بالا، آن را به طور مناسبی و توسط عملیات هموژناسیون در فاز اولیه ساخته شده، پراکنده می‌سازند. سپس امولسیون اولیه شکل گرفته تا این مرحله را تحت هموژنایزر با فشار بالا و در همان شرایط دمایی قبلی قرار داده تا زمانی که نانوامولسیون به اندازه ذرات دلخواه و مطلوبی برسند. در انتهای کار نیز امولسیون حاصل را تا دمای اتاق سرد کرده تا نانوذرات لیپیدی جامد شکل بگیرند [۲].

۱-۳-۲- هموژناسیون فشار بالای سرد: در این روش نیز مشابه روش بالا عملیات ذوب لیپید و حل کردن یا پراکنده ساختن دارو در فاز لیپیدی، انجام می‌گیرد. در ادامه روش تولید، ترکیب مذاب لیپید-داروی به دست آمده را به سرعت سرد می‌کنند (این عملیات سرد سازی توسط نیتروژن مایع یا یخ خشک انجام می‌گیرد). سپس میکروذرات شکل گرفته توسط روش آسیاب گلوله‌ای یا هاون خردکن به قطعات ریز تبدیل می‌شوند. ذرات ریز ایجاد شده را درون محلول آبی شامل سورفکتانت معلق کرده و با انجام عملیات هموژناسیون در دمای اتاق، امکان تشکیل نانوذرات لیپیدی فراهم می‌شود. این روش به طور اختصاصی برای مواردی که دارو به درجه حرارت‌های بالا حساس است مناسب می‌باشد [۲].

۱-۳-۲- امولسیفیکیشن- سونیکشن: مرحله‌ی اول این روش، مشابه روش بالا (هموژناسیون فشار بالا) است یعنی ابتدا لیپید را ۵ تا ۱۰ درجه بالای دمای ذوب حرارت داده و دارو را درون آن حل کرده یا پراکنده می‌سازند. سپس یک محلول آبی شامل سورفکتانت را که تا همان دمای فاز لیپیدی پیش گرم شده است را به محلول مذاب لیپید-دارو اضافه کرده و با به کارگیری یک وسیله‌ی همزن با تنش بالا آن را به طور مناسبی و توسط عملیات هموژناسیون در فاز اولیه پراکنده می‌سازند. سپس امولسیون روغن در آب شکل گرفته را توسط پروب سونیکتور تحت عملیات سونیکشن قرار داده تا نانوامولسیون با اندازه مناسب و دلخواه شکل بگیرد. در انتهای کار نیز آن را تا دمای اتاق سرد کرده تا نانوذرات لیپیدی جامد شکل گیرند [۲].

۱-۳-۳- امولسیفیکیشن- تبخیر حلال: در این تکنیک، لیپید را درون یک حلال آلی غیرقابل امتزاج با آب، نظیر حلال‌هایی چون سیکلوهاگزان یا کلروفرم حل کرده و سپس فاز آبی شامل سورفکتانت را تحت همزدن پیوسته، به آن اضافه می‌کنیم. در

چندگانه (شکل ۵-ج) نام دارد. در این فرم، حلالیت دارو در لیپید مایع نسبت به حلالیت آن در لیپید جامد بیشتر بوده و لیپید جامد در نقش محافظت از تجزیه نانوحامل، نقش آفرینی می‌کند. این فرم از NLC شبیه به امولسیون دوگانه آب/روغن/آب (W/O/W) است [۲].



شکل ۵- انواع فرم های ساختاری حامل های لیپیدی نانوساختار [۲]

نانوذرات لیپیدی جامد و حامل لیپیدی نانوساختار با وجود مزایای بسیاری که فراهم کرده‌اند در یک مورد به خاطر ظرفیت بارگیری پایینی که دارند با محدودیت مواجه شده و آن مورد هم به کارگیری این نانوذرات، برای بارگیری داروهای آب دوست است. اگرچه این نانوذرات، در مورد داروهای آب دوستی که دوز پایینی از آن‌ها مورد نیاز بدن است مناسب بوده و به کارگرفته می‌شوند ولی در حالت کلی، و برای دوزهای بالاتر با مشکل اساسی مواجه هستند. لازم به ذکر است این مشکلات، عموماً به خاطر اثرات مرتبط با تقسیم شدگی در حین فرآیند ساخت ایجاد می‌شود [۷]. برای حل این مشکل، اتصال‌های دارویی-لیپیدی (LDC) توسعه یافتند. در این ذرات، داروی آب دوست، توسط اتصال با یک ترکیب لیپیدی به یک ملکول چربی دوست غیرقابل انحلال تبدیل می‌شود. این اتصال می‌تواند یا توسط پیوند کوالانسی (مثلاً با استر یا اتر) و یا به سادگی توسط تشکیل نمک (مثلاً با یک اسیدچرب) انجام گیرد. اتصال‌های دارویی-لیپیدی دارای حلالیت پایینی در آب بوده و محدوده‌ی ذوبی در حدود ۵۰ تا ۱۰۰ درجه‌ی سانتی-گراد دارند. این ذرات را می‌توان توسط روش هموژناسیون فشار بالا، به محدوده‌ی نانو و در نتیجه نانوذرات تبدیل کرد. در LDC، ظرفیت بارگیری دارو تا ۳۳٪ توسعه یافته است. برای نشان دادن کارایی این ذرات باید گفت که با درنظر گرفتن جرم مولکولی دو بخش موجود در اتصال دارویی-لیپیدی یعنی دارو و بخش لیپیدی، بارگیری در حدود ۳۰-۵۰٪ قابل دستیابی خواهد بود [۸].

۱-۳-۳- روش‌های تهیه SLN و NLC:

تکنیک‌های متعددی برای تهیه و آماده سازی نانوذرات لیپیدی وجود دارد. در این قسمت، این روش‌ها معرفی شده و مزایا و معایب هر کدام، مشخص خواهد شد. شایان ذکر است در برخی مواقع ترکیبی از این روش‌ها برای ساخت نانوذرات به کارگرفته می‌شود.

۱-۳-۱- هموژناسیون فشار بالا: این روش یک مسیر منطقی و مناسب برای تهیه نانوذرات لیپیدی جامد محسوب شده و اغلب

مورد این نانوذرات، قبل از مرحله‌ی سردسازی و خشک شدن، قطر هیدرودینامیکی اندازه‌گیری می‌شود.

۲-۴- اندازه‌گیری میزان شاخص توزیع اندازه ذرات (PDI):
اندازه‌گیری این پارامتر، به منظور بررسی توزیع اندازه نانوذرات می‌باشد. کوچک بودن مقدار PDI، نشانگر یکنواخت‌تر بودن نانوذرات پراکنده شده است. بیشتر محققان روی این مسئله که مقادیر PDI کمتر از ۰/۳ را به عنوان مقدار بهینه در نظر بگیرند اتفاق نظر دارند [۲].

۳-۴- اندازه‌گیری پتانسیل زتا: پتانسیل زتا نشان دهنده‌ی بار کلی یک ذره است که آن ذره در یک محیط و شرایط خاص آن را به دست آورده است. علاوه بر این از روی این مقدار، درجه‌ی دفع و رانده شدن نانوذرات همسان از یکدیگر مشخص می‌شود به این صورت که هر چه مقدار پتانسیل زتا (چه مثبت و چه منفی) بالاتر باشد میزان دفع ذرات از هم بیشتر بوده و لذا از تجمع و نزدیکی بیش از حد ذرات به هم ممانعت به عمل می‌آید [۲].

۴-۴- شکل و مورفولوژی: میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)، میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) و میکروسکوپ نیروی اتمی (AFM) جزء آنالیزهای اصلی برای بررسی شکل و مورفولوژی نانوذرات محسوب می‌شوند. در بیشتر مطالعات انجام شده در این زمینه، آنالیز TEM جهت بررسی اندازه ذرات و توزیع آن‌ها، بعد از مرحله‌ی سردسازی و خشک شدن نانوذرات لیپیدی، به کار گرفته شده است [۲].

۵-۴- ساختار و کریستالیتی نانوذرات: گرماسنجی روبشی (DSC) و طیف سنجی پراش اشعه‌ی ایکس^۲ (XRD) دو تکنیک مورد استفاده برای بررسی رفتار کریستالیتی این نانوذرات است. اطلاعات مربوط به ذوب و رفتار کریستالیزاسیون نانوذرات توسط DSC تعیین می‌شود. در آنالیز XRD، پرتو تک‌رنگی از اشعه‌ی ایکس در زاویه‌ای معین توسط پراش پرتاب شده و نوع و طرز قرارگیری اتم‌ها در ساختار به صورت یک الگو توسط آشکارساز ثبت می‌شود [۱].

۵-مزایا و معایب SLN و NLC:

۱-۵- برخی مزایای نانوذرات لیپیدی جامد (SLN):

- استفاده از لیپید فیزیولوژیکی در ساختار
- عدم استفاده یا بهره‌گیری از میزان ناچیز حلال در ساختار
- پایداری فیزیکی
- حفاظت از دارو در برابر تخریب
- رهایش کنترل شده

ادامه روند ساخت، حلال آلی در طی فرآیند امولسیفیکشن و توسط عملیات تبخیر خارج شده که این کار منجر به ته نشین شدن لیپیدها می‌شود. از آن جایی که کل مراحل آماده‌سازی در دمای اتاق انجام می‌شود این تکنیک برای داروهای حساس به دما مناسب است. یکی از نگرانی‌هایی که در این روش وجود دارد، استفاده از حلال آلی در طی مراحل آماده‌سازی است که گرچه توسط عملیات تبخیر حذف می‌شود اما اغلب میزان هر چند ناچیزی از آن در نمونه‌ی نهایی باقی خواهد ماند [۲].

۴-۳- نفوذ حلال: مراحل اولیه این روش مشابه روش امولسیفیکشن-تبخیر حلال بوده اما در این تکنیک به جای استفاده از حلال آلی غیرقابل امتزاج با آب از حلال آلی قابل امتزاج با آب مانند بنزیل الکل، اتیل فومارات و .. استفاده می‌شود. سپس امولسیون روغن در آب حاصل، در حالی که تحت همزدن پیوسته ای قرار می‌گیرد، از درون آب عبور داده می‌شود. با انجام این کار و از طریق نفوذ حلال آلی و خروج آن از درون امولسیون اولیه، جامد شدن این فاز صورت خواهد گرفت. سپس از طریق اعمال روش‌هایی چون اولترافیلتراسیون یا لیوفلیزیشن نانوذرات نهایی حاصل خواهند شد. این تکنیک نیز مشابه روش قبل به دلیل استفاده از حلال آلی، نگرانی‌هایی به همراه خواهد داشت [۲].

۵-۳- امولسیون دوگانه: این روش که به تکنیک W/O/W نیز معروف است بر مبنای روش امولسیفیکشن-تبخیر حلال انجام می‌گیرد. در روش امولسیون دوگانه که عموماً برای بارگیری داروهای آب دوست، درون نانوذرات لیپیدی به کار گرفته می‌شود، دارو و تثبیت کننده درون فاز آبی داخلی محصور می‌شوند. فاز لیپیدی نیز توسط به کارگیری یک سورفکتانت با HLB (توازن آب دوستی-چربی دوستی) پایین، در لایه بعدی قرار گرفته و نهایتاً لایه آخر شامل محلول آبی یک سورفکتانت با خواص آب دوستی یا HLB بالاست. وجود لایه انتهایی آب دوست، این روش و در واقع نانوذرات حاصل از این روش را با نانوذرات تولیدی توسط روش‌های قبلی متمایز می‌سازد. اگر چه در این روش، اغلب نانوذرات لیپیدی، با اندازه‌ی ذرات بزرگتری نسبت به دیگر روش‌ها تولید می‌شوند؛ اما چون به صورت اختصاصی برای داروهای آب دوست کاربردی است، مورد توجهی ویژه‌ای قرار دارد [۲].

۴-روش‌های تعیین مشخصات SLN و NLC:

۱-۴- تعیین اندازه ذرات: برای اندازه‌گیری قطر هیدرودینامیکی نانوذرات لیپیدی جامد، از آنالیز پراکنش دینامیکی نور^۱ استفاده می‌شود که این آنالیز به منظور اندازه‌گیری قطر نانوذرات در محیط مایع مانند محلول‌ها و سوسپانسیون‌ها طراحی شده است [۱]. اندازه نانوذرات، نقش کلیدی و اساسی را در میزان جذب گوارشی، ایفا می‌کند به طوری که بر اساس مطالعات انجام شده اندازه ذرات کوچکتر از ۳۰۰ نانومتر عموماً برای چنین کاربردهایی پیشنهاد می‌شود [۲]. بر اساس گزارشات موجود، در

^۲ Polydispersity index (PDI)

^۳ Differential scanning calorimetry

^۴ X-Ray diffractometry

^۱ Dynamic light scattering (DLS)

نانوذرات، فیلم‌هایی از کره‌های پتراکم را تشکیل می‌دهند در حالی که نتایج اخیر تحقیقات، نشان دهنده این واقعیت است که در موارد مصرف موضعی، با به کارگیری نانوذرات لیپیدی، لایه‌ای یکپارچه روی سطح پوست شکل گرفته و ترمیم کننده‌ی بخش آسیب دیده خواهد بود [۹].

۲-۶- کاربرد های خوراکی

استفاده از نانوذرات لیپیدی در کاربردهای تجویزی داروها از راه دهان، در سال‌های اخیر مورد توجه بالایی قرار گرفته و مطالعات متعددی با تنوع بالا در نوع داروی بارگیری شده انجام گرفته است. بهبود زیست فراهمی و ماندگاری طولانی مدت در سطح پلاسمای خون از جمله دلایل توجه به این سیستم دارورسانی است. این نانوذرات، با پذیرش نقش محافظت از دارو در برابر محیط خشن و شرایط نامساعد سیستم گوارشی، کارایی بالایی را نشان داده‌اند [۱۰]. این نانوذرات بعد از بارگیری دارو، یا به صورت پراکنده و محلول در آب یا بعد از تبدیل به فرم‌هایی نظیر قرص، کپسول یا به شکل پودری مورد استفاده قرار می‌گیرند [۹].

۳-۶- کاربردهای تزریقی

سیستم‌های نانویی تحویل دارو نظیر نانومایسل، نانومولسیون و نانوذرات نقش بزرگی را در بهبود روش‌های تزریقی (وریدی) داشته‌اند. در دو دهه‌ی اخیر، نانوذرات لیپیدی به جایگزینی مناسب برای سیستم‌های دارویی چون لیپوزوم و امولسیون تبدیل شده و توانسته‌اند خواص مطلوب‌تری را به نمایش بگذارند. راحتی ساخت، بارگیری بالای دارو، افزایش انعطاف پذیری در مدولاسیون پروفایل رهایش دارو از جمله این خواص بهبود یافته است. علاوه بر این، زیست سازگاری، قابلیت هدایت و در نهایت حذف کامل بازممانده سامانه‌ی دارویی از سیستم گردش خون، این نانوذرات را به عنوان روشی مناسب و مطمئن در کاربردهای تزریقی معرفی می‌کند [۱۰].

۴-۶- تجویز ریوی

تاکنون استفاده از نانوذرات لیپیدی برای این کاربرد، چندان مورد توجه قرار نگرفته و تحقیقات کمی روی این کاربرد منتشر شده است. انتظار می‌رود به کارگیری این نانوذرات، مزایایی چون کنترل پروفایل رهایش و دستیابی به رهایش طولانی مدت را به همراه داشته و نسبت به نانوذرات پلیمری نیز تخریب سریعتری را بعد از اتمام فرآیند درمان، برای این سیستم دارویی می‌توان قائل دانست. در کنار همه این موارد، این نانوذرات با بهبود و افزایش تحمل پذیری دارو، امکان رسیدن دارو به ماکروفاژهای ریه را افزایش داده و دسترسی دارو را به همه‌ی نقاط سیستم تنفسی آسان می‌سازند [۹].

۵-۶- تجویز چشمی

در مورد داروهای چشمی از جمله قطره‌ها، مدت زمان حضور دارو در چشم، محدود می‌باشد. مشکلی که در زمینه دارورسانی در این حوزه وجود دارد زیست فراهمی ضعیف داروها است که در فرم‌های مناسب دوز چشمی بسیار پایین می‌باشد. برای حل

- تحمل پذیری عالی به دلیل استفاده از ترکیبات زیست سازگار
- قابلیت آسان برای استریلیزاسیون ساختار و تولید در مقیاس بزرگ
- مقرون به صرفه بودن روش تولید و ترکیبات شیمیایی مورد نیاز

۲-۵- برخی از معایب نانوذرات لیپیدی جامد:

- رشد نانوذرات و در نتیجه بزرگ بودن اندازه ذرات در مقیاس نانو
- تمایل به ایجاد ساختارهای ژل مانند در حین فرایند تولید نانوذرات
- پایین بودن نرخ جایگیری دارو به دلیل ساختار کریستالی و جامد آن

۳-۵- مزایای حامل لیپیدی نانوساختار (NLC):

- در کنار دارا بودن مزایای نانوذرات لیپیدی جامد مزایای دیگری نیز دارند:
- درصد بالای بارگیری دارو (loading)
- راندمان به دام انداختن بالای دارو (entrapment)
- پایداری طولانی مدت داروی بارگذاری شده در حین ذخیره سازی
- افزایش انحلال پذیری دارو به دلیل استفاده از لیپید مایع در ساختار
- کوچک بودن اندازه ذرات نسبت به نانوذرات لیپیدی جامد [۱۰,۹,۷,۳,۲]

۶-۶- کاربرد SLN و NLC در دارو رسانی:

۱-۶- کاربردهای موضعی

بخش بزرگی از پتانسیل به کارگیری نانوذرات لیپیدی، استفاده آن‌ها به عنوان محصولات موضعی است که علاوه بر مصارف دارویی، در مورد محصولات آرایشی-بهداشتی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. مزیت جامد بودن ساختار در این نوع از نانوذرات، توانایی محافظت از اجزاء ناپایدار شیمیایی را در برابر تجزیه‌ی شیمیایی فراهم می‌سازد. علاوه بر این امکان تنظیم رهایش دارو نیز که در این موارد مهم تلقی می‌شود، قابل دستیابی است. انواعی از آنالیزهای کمی که در کرم‌ها به منظور تایید کیفیت و کارایی محصول، باید انجام گیرد در مورد نانوذرات لیپیدی در مقابل دیگر روش‌هایی چون استفاده‌ی از لیپوزوم که در این‌گونه مصارف بسیار رایج بوده، ساده‌تر انجام می‌شود لذا استفاده از این نانوحامل‌ها مورد توجه قرار گرفته‌اند [۹].

چسبندگی یکی از ویژگی‌هایی است که نانوذرات به خاطر ماهیت و اندازه‌ی ریزشان دارند. از این رو، نانوذرات لیپیدی نیز مشابه لیپوزوم، توانایی تشکیل لایه‌ای چسبنده را روی پوست دارند. تصویری که در مورد نانوذرات لیپیدی وجود داشت این بود که این

- [3] Khan. S, Baboota. S, Ali. J, Khan. S, Narang. R.S, Narang. J.K, International journal of pharmaceutical investigation, 5, 182, (2015).
- [4] Khan. A.A, Mudassir. J, Mohtar. N, Darwis. Y, International journal of nanomedicine, 8, 27-33, (2013).
- [5] Göppert. T, Müller. R, International journal of pharmaceutics, 302, 172-186, (2005).
- [6] H Muller. R, Shegokar. R, M Keck. C, Current drug discovery technologies, 8, 207-227, (2011).
- [7] Patidar. A, Thakur. D.S, Kumar. Pand Verma. J, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2, 30-35, (2010).
- [8] Muchow. M, Maincent. P, Müller. R.H, Drug development and industrial pharmacy, 34, 1394-1405, (2008).
- [9] Thiruganesh. R, Uma Devi. S, International Journal of Nanoparticles, 3, 32-52, (2010).
- [10] Kaur. S, Nautyal. U, Singh. R, Singh. S, Devi. A, Asian Pac J Health, 2, 76-93, (2015).

این مشکل، نیاز اساسی برای بهبود اثربخشی داروها از طریق افزایش نرخ نفوذ دارو و حفظ سطح درمانی مناسب آن‌ها وجود دارد. جهت افزایش زمان حضور دارو، یکی از راه‌های موجود افزایش ویسکوزیته سامانه‌ی دارو رسانی است که این کار اثرات نامطلوبی چون ممانعت از نفوذ دارو و اثربخشی ناکافی آن را به همراه خواهد داشت. راه‌کار بعدی استفاده از سوسپانسیون‌های حاوی نانوذرات است که بهبود خواص چسبندگی را به همراه خواهند داشت و می‌توانند اثربخشی مطلوبی را فراهم سازند؛ اما در این حالت نیز عوارض مربوط به سمیت، مسئله ساز خواهد شد [۶].

نانوذرات لیپیدی مزایای روشنی را در این کاربرد دارو رسانی فراهم می‌سازند. این نانوذرات به دلیل دارا بودن قابلیت استرلیزاسیون که از طریق انجام عملیات اتوکلاو صورت می‌گیرد نسبت به دیگر سامانه‌ها برتری یافته‌اند. علاوه بر این به دلیل به کارگیری لیپیدهای فیزیولوژی در ساختارشان، زیست سازگاری مناسبی دارند. بهبود تحمل پذیری دارو و عوارض جانبی پایین که در کاربردهای چشمی اهمیت به سزایی خواهد داشت از دیگر مزیت‌های این سامانه نوین دارویی محسوب می‌شود [۶].

در کنار این کاربردهای گفته شده نانوذرات لیپیدی، استفاده از آن‌ها در بارگیری داروهای ضد سرطان، کاربردهای ژن درمانی، به کارگیری آن‌ها در صنایع غذایی و ... کاربرد این سامانه نانویی را روز به روز توسعه بیشتری داده است.

۷- جمع بندی:

در این مطالعه انواع روش‌های تهیه نانوذرات لیپیدی جامد و نانوساختارهای لیپیدی متشکل از دو نوع لیپید جامد-مایع به تفصیل مورد بررسی قرار گرفت. بررسی‌های انجام شده حاکی از این واقعیت است که استفاده از مخلوط لیپید جامد-مایع به فرم نانوحامل NLC توانایی بالاتری در بارگذاری دارو داشته و رهایش مناسب‌تری از دارو را فراهم می‌کند. از سوی دیگر از بین روش‌های متنوعی که برای تهیه این نانوذرات لیپیدی گزارش شد، روش‌های مبتنی بر عدم استفاده از حلال آلی، روش‌های مناسب-تری بوده و هم‌چنین برای داروهای حساس به دما، روش‌های هموژناسیون فشار بالای سرد و روش امولسیفیکیشن تبخیر حلال روش‌های مناسبی به شمار می‌آیند. این نانوذرات لیپیدی دارای طیف کاربردی وسیعی بوده و به عنوان نانوذرات زیست سازگار می‌توانند در صنایع نوین داروسازی بر پایه نانو فناوری نقش آفرینی نمایند.

۸- منابع

- [1] Das. S, Chaudhury. A, Aaps Pharmscitech, 12, 62-76, (2011).
- [2] Naseri. N, Valizadeh. H, Zakeri-Milani. P, Advanced pharmaceutical bulletin, 5, 305, (2015).