

مبحث این جلسه درباره ی نانوذرات لیپیدی جامد (solid lipid nano particles=SLNs) است. حامل هایی در اندازه ی نانو هستند. ماهیت، اجزای تشکیل دهنده، روش های ساخت، کاربرد و راه های استفاده و ورود به بدن درباره این حامل ها بررسی خواهد شد.

این ترکیبات در دمای بدن انسان به حالت جامد قرار دارند. ماتریکس لیپیدی دارند. اولین بار توسط آقای مولر در سال ۱۹۹۲ ابداع شدند. در فیلد درمانی و آرایشی استفاده ی زیادی دارند. راه های استفاده مختلف دارند مثل پوستی، خوراکی، رکتال. امروزه در دارورسانی به مغز هم استفاده دارند چون اکثر حامل ها به راحتی از سد خونی مغزی عبور نمیکنند چون بزرگ و محلول در آب هستند و به سختی میتوانند از BBB عبور کنند.

ما نانو حامل های دیگری هم به جز SLN ها داریم، مثل لیپوزوم ها، نیوزوم ها، اتوزوم ها و ... این ترکیبات طی سالهای گذشته جایگزین سایر سیستم های دارویی کنترل شونده (Control drug delivery system=CDDS) شده اند. SLN ها جایگزین CDDS شده اند.

هر کدام از سیستم های کنترل شونده ی قبلی عیبی داشته اند. مثلاً لیپوزوم ها leakage دارند و به مرور زمان دارو از داخل حفره لیپوزوم خارج میشود. به همین دلیل SLN ها بر لیپوزوم ها برتری دارند. همچنین قدرت sustained drug realise بیشتری هم دارند. یعنی میتوان آزاد سازی دارو را بهتر کنترل کرد. این حامل ها میتوانند دارو های حساس به حرارت و نور را بهتر نگه داری کنند. هسته ی سیستم های SLN هیدروفوب است و دارو در این هسته ساکن میشود و به مرور آزاد میشود. مثل ترتینوئین که به شدت به نور حساس است.

در مقایسه با حامل های دیگر مثل نانوذرات پلیمری ویژگی هایی دارند. مثلاً سمیت کمتری دارند چون چربی های تشکیل دهنده ی آن ها شبیه به چربی های بدن انسان است مثل کلسترول.

تولید انبوه آسانتری دارند. استریل کردنشان هم ساده تر است. حاوی حلال های آلی نیستند. طی ساخت لیپوزوم ها از حلال های آلی استفاده میشود مثل کلروفرم، اتر و ... که باعث میشود یک سری بقایای حلال در محصول نهایی وارد شود. ولی در SLN ها مقدار این حلال های آلی کمتر یا صفر است.

از نظر اندازه ی ذره ای جزء سیستم های کلوئیدال هستند 50-1000 nm. این ساختار ها هسته و پوسته دارند. هسته به شدت هیدروفوب است. دارو یا در چربی حل میشود یا حل نمیشود. اگر حل شود حالت dissolved و اگر حل نشود حالت dispersed دارد. مثلاً داروی کلیندامایسین (ضد جوش و آکنه) محلول در آب است، اگر بخواهیم این دارو را در سیستم SLN وارد کنیم سوسپانسیون دارو در چربی را خواهیم داشت.

مزیت های SLNs:

۱. برای استفاده در سیستم هایی که نیاز به آزاد سازی کنترل شده ی دارو دارند، بسیار مناسبند. در بحث **targeting** دارو هم بسیار کارآمد هستند. برای رساندن دارو به بافت هدف راه های مختلفی وجود دارد، مثل روش های فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیک. (روش بیولوژیک استفاده از آنتی بادی مونوکلونال است که دارو به آنتی بادی متصل میشود، درون بدن کمپلکس دارو- آنتی بادی به آنتی ژن که در بافت هدف است متصل شده و دارو آزاد میشود. در روش فیزیکی تغییراتی مثل تغییر pH یا دما باعث آزاد سازی دارو در محل میشوند. هیدروژل هایی داریم که در دمای چشم با پلک زدن تشکیل و سپس از هم پاشیده میشود.)

۲. باعث افزایش پایداری دارو میشوند. مثلاً دارو در هسته ی SLN قرار میگیرد و تخریب نمیشود.

۳. **High drug payload** دارند. همان **Payload** بارگیری دارو در حامل است.

۴. در SLN های جدید هم داروی لیپوفیل و هم داروی هیدروفیل را میتوان وارد کرد.

۵. سمیت بیولوژیکی ندارند چون جنس چربی های آن ها مثل چربی های بدن انسان است.

۶. عاری از حلال های آلی هستند.

۷. تولید انبوه و استریل کردن آسانتری دارند، در مقایسه با ساختار هایی مثل لیپوزوم و ...

در کدام ارگانهای بدن کارایی دارند؟ پوستی، خوراکی، ریوی، تزریقی، به صورت **adjuvant** های نو در واکسیناسیون،
peptides and proteins drug delivery، چشمی، مغزی

در واکسیناسیون **adjuvant** ها میتوانند پاسخ ایمنی را زیاد کنند مثل یون روی. چرا SLN ها باعث افزایش پاسخ ایمنی میشوند؟ تدریجی آزاد کردن دارو یکی از ویژگی های این سیستم هاست. پس تماس طولانی تری بین سیستم ایمنی و واکسن خواهیم داشت. به همین دلیل پاسخ ایمنی بیشتر میشود. البته مکانیسم های متعدد دارد: /
(longer lasting exposure to the immune system)

ساختار SLN حاوی چه ترکیباتی است؟ ۱. لیپید جامد (در انواعی از SLN ها لیپید مایع هم داریم). ۲. سورفکتانت (و گاهی به همراه کو-سورفکتانت) ۳. جزء فعال که میتواند دارو یا ماده ی **cosmetic** باشد.

لیپید ها:

چه چربی هایی استفاده میشود؟ اسیدهای چرب با طول زنجیر هیدروکربنی مختلف، **Fatty alcohol, fatty ester**

Solid paraffin, Mixtures of glyceryl esters. Glycerids with different structures

Beeswax, Waxes such as Cutina CP (cetyl palmitate)

در تقسیم بندی ریز تر:

A) Saturated monoacid triglycerides :tristearin, tripalmitin, trilaurin, trimyristin

B) Partial glycerides :

glyceryl monostearate (Imwitor900), glyceryl behenate (Compritol 888AOT)

glyceryl palmitostearate (Precitol AOT 5)

C) Fatty acids: stearic acid, behenic acid, palmitic acid, decanoic acid

D) Steroids- cholesterol

E) Waxes - cetyl palmitate.

F) Hard Fat types : Witepsol w 35 , H 35 , H42 که امروزه در پایه ی شیاف هم استفاده میشود

در SLN های جدید تر بیشتر از چربی های گروه B استفاده میکنند که معمولا یک شرکت فرانسوی این مواد را تولید میکند.

این چربی ها باید چه ویژگی هایی داشته باشند؟ هسته ی ساختار های SLN چرب است. پس اولین اثر چربی در آزادسازی دارو است. پس باید به گونه ای باشد که نانوذره به درستی تشکیل شود و آزاد سازی دارو هم مطابق میل و طراحی ما باشد. همچنین انتخاب نوع چربی در drug loading capacity، پایداری دارو و رفتار آزاد سازی دارو هم تاثیر بسزایی داد. همه ی این سیستم ها آزادسازی تاخیری ندارند، برخی در ابتدا آزاد سازی سریع دارند بعد تاخیری میشوند.

فازهای چرب مختلف درصدهای آزاد سازی متفاوت دارند. این نکته به میزان انحلال دارو در فاز چرب برمیگردد. هرچه انحلال دارو در فاز چرب بیشتر باشد آزادسازی با تاخیر بیشتری صورت میگیرد. چون دارو در هسته ی چرب گیر میفتد.

ترکیب لیپید مهم است. باید ببینیم میخوایم هسته کامل چرب باشه یا درصد چربیش کم باشه. برای کم کردن درصد چربی از چربی های مایع استفاده میکنیم. که وقتی چربی مایع استفاده کنیم به این سیستم NLC میگوییم.

در مورد لیپید هایی که برای ساختار های تزریقی استفاده میشود علاوه بر موارد ذکر شده: ۱. اندازه ی نانوذره در حد

submicron باشد. ۲. به راحتی توسط اتوکلاو استریل شده بدون آنکه ساختارش بهم بخورد.

۳. در long-term storage و طی ساخت و لیوفیلیزه کردن پایدار باشد. ۴. سمیت قابل قبول داشته باشد.

برای ساخت SLN ای که drug loading بالا داشته باشد، انحلال دارو در چربی باید زیاد باشد. مشکلی که داریم: چربی های

جامد را طی پروسه ی ساخت دارو ذوب میکنیم و این ذوب کردن میتواند موجب پلی مورفیسم شود. پلی مورفیسم در SLN ها

زیاد اتفاق می افتد. مثلا کره کاکائو فرم های کریستالی آلفا و بتا داشت و افزایش دما از حدی فرم پایدار را به ناپایدار تبدیل

میکرد. در SLN ها هم بهمین شکل است. فرم پایدار تری گلیسیرید ها معمولا بتا است، در اثر حرارت زیاد ممکن است به فرم متا

یا آلفا دربیایند. چربی هایی که زنجیره ی هیدروکربنی بلندتری دارند کمتر و آهسته تر دچار پلی مورفیسم میشوند. در شرایط ننگه

داری و در روش تولید SLN ممکن است فرم پایدار به ناپایدار تبدیل شود بهمین دلیل SLN های تزریقی را به فرم لیوفیلیزه در

میاورند و در سرما خشک میکنند تا شکل کریستالی تغییر نکند.

روش ساخت هم بسیار مهم است. مثلاً پروسه ی سرد کردن سریع فرم متا را زیاد میکند که فرم پایدار برخی از چربیهاست. اولین اثر فرم های ناپایدار روی بارگیری و نگه داشت دارو است.

برای جلوگیری از تشکیل پلی مورفیسیم: ۱. به چربی های جامد چربی مایع اضافه میشود. مثل اولئیک اسید و miglyol 812 (caprylic/capric triglycerides). چربی های مایع loading دارو را هم زیاد میکنند چون در همین چربی مایع میتوان یکسری مواد را حل کرد. با اضافه کردن چربی مایع، به سیستم جدید NLC(nano structure lipid carrier) میگویند. میزان Loading داروی NLC از لودینگ داروی SLN بیشتر است.

سورفکتانت ها:

کار اصلی سورفکتانت ها کاهش کشش سطحی است که با این کار دو فاز غیرمتجانس را در کنار هم نگه میدارند و پراکندگی چربی مذاب در آب را تسهیل میکنند.

سورفکتانت ها در تشکیل نانوپارٹیکل ها یا نانوذرات نقش اساسی دارند. اگر سورفکتانت نباشد ما ذره ی کروی نخواهیم داشت، پس نقش دیگر آن ها پایدار کردن نانو ذرات بعد از سرد کردن است.

چه سورفکتانت هایی استفاده میکنیم؟ ۱. سورفکتانت هایی آنیونی مثل سدیم استئارات و سدیم دو دسیل سولفات

۲. سورفکتانت های کاتیونی (این دسته سورفکتانت ها بیشترین سمیت را دارند). مثل دو دسیل تری متیل آمونیوم بروماید

۳. سورفکتانت های غیر یونی مثل pluronic یا خانواده ی tween ها ۴. سورفکتانت های آمفوتر مثل لسیتین تخم مرغ

در انتخاب سورفکتانت به چه نکاتی باید توجه کرد؟ HLB مهمه چون امولسیون میتونه آب در روغن، روغن در آب یا مولتیپل باشه پس بر اساس نوع امولسیون HLB را انتخاب و تنظیم میکنیم. برای امولسیون های روغن در آب HLB بین ۸ تا ۱۸ است و HLB کمتر برای امولسیون هایی است که فاز پیوسته روغن است.

راه تجویز دارو مهمه. برای هر راه تجویز سورفکتانت متفاوتی استفاده میشود. سمیت بخصوص در فرم های تزریقی و خوراکی اهمیت دارد. معمولاً از سورفکتانت های غیر یونی برای فرآورده های تزریقی و خوراکی استفاده میشود.

برخی سورفکتانت ها از تجزیه ی نانوذره در بدن جلوگیری میکنند. به چه شکل این کار را انجام میدهند؟ بعضی از آن ها مهار کننده ی فاگوسیت ها هستند و مانع هضم SLN میشوند.

در نهایت انتخاب نوع سورفکتانت در سائز ذرات نقش اساسی و در لودینگ بیشترین نقش را فاز چربی دارد.

COUNTERION یا یون های متضاد:

از دیگر موادی هستند که در ساخت SLN ها استفاده میشوند. وقتی داروی ما محلول در آب یا کاتیونی باشد از یکسری یون های متضاد برای encapsulation آن استفاده میکنیم. این یون های متضاد یا آنیون های آلی هستند و یا پلیمر های آنیونی.

Surface- modifies: این مواد در سطح نانو ذره تغییر ایجاد میکنند، به چه منظور؟ کلیرنس نانوذره از بدن دیرتر اتفاق بیفتد

و همچنین مورد هجوم سیستم های مهاجمی بدن قرار نگیرد. برای این کار نانو ذرات را با یکسری مواد coat میدهند، با مواد

پلیمری مثل (PEG) poly ethylene glycol, poloxamines, poloxamers. به اصطلاح میگویند نانوذره

stealth شده و برای اجزای سیستم ایمنی قابل شناسایی نیست و مدت زمان بیشتری در بدن باقی میماند-long circulating carrier

SLN ها به ۴ دسته تقسیم بندی میشوند:

1. Classical SLN
2. Polymer-Lipid Hybrid Nanoparticles (PLN)
3. Nanostructured Lipid Carriers (NLC)
4. Lipid- Drug Conjugate (LDC)

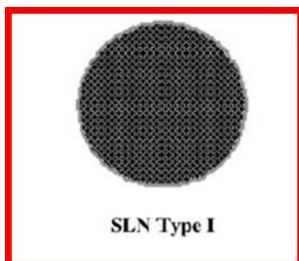
۱. SLN های کلاسیک:

دسته ی اول که کلاسیک هستند به ۳ دسته تقسیم میشوند. این تقسیم بندی بر چه مبناست؟ بر اساس اختلاف بین نقطه ذوب مواد دارویی با لیپید تقسیم بندی میشوند.

دارو در هسته تجمع دارد (SLN type III) Drug-enriched core model

دارو در پوسته تجمع دارد (SLN type II) Drug – enriched shell model

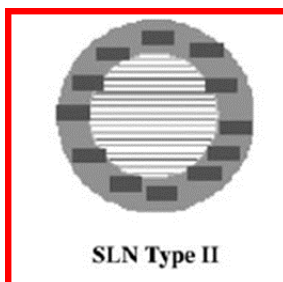
(SLN type I) Solid solution or homogeneous matrix model



در تیپ ۳ نقطه ذوب دارو از لیپید استفاده شده بیشتر، در تیپ ۲ نقطه ذوب دارو از لیپید کمتر و در تیپ ۱ نقطه ذوب دارو و ماتریکس لیپیدی با هم برابر است.

به طور عمده هر کدام از روش های تولید SLN منجر به تولید یکی از این تیپ ها میشود.

SLN type I: در روش cold homogenization معمولاً این نوع SLN تولید میشود. در این ساختار دارو در کل نانوذره پراکنده است.



SLN type II: در این نوع، دارو در پوسته تجمع یافته و زمانی تشکیل میشود که نقطه ذوب دارو از لیپید کمتر و مقدار ماده موثره ی استفاده شده خیلی کم باشد. این تیپ بیشتر در hot HPH technique تولید میشوند (HPH=high pressure homogenization)

تصویر رو به رو coenzyme Q-10 است.



SLN type III: زمانی تشکیل میشود که نقطه ذوب دارو از فاز چرب بیشتر و غلظت دارو در فاز چرب در حد اشباع باشد.

Nanostructured Lipid Carrier (NLC):

در این سیستم ها مخلوطی از لیپیدهای جامد و مایع داریم که بر مبنای نوع چربی و مقدار چربی مایع به ۳ دسته تقسیم میشوند.

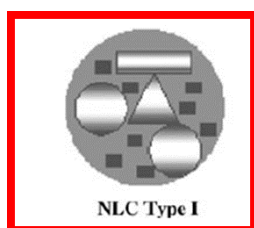
NLC Type I or imperfect crystal model

NLC Type II or amorphous model

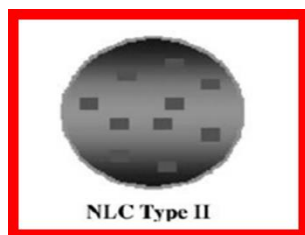
NLC Type III or multiple model

هر سه این ها لودینگ بیشتری نسبت به SLN ها دارند. ولی بین سه دسته خودشان تیپ ۳ لودینگ بیشتری دارد.

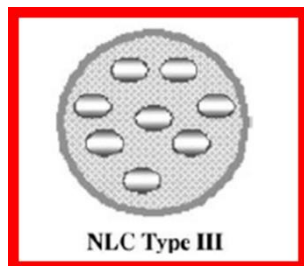
در تیپ ۱ مقدار چربی مایع کمی دارند.



در تیپ ۲ متفاوت است و یکسری چربی های مخصوص این ساختار را ایجاد میکنند مثل ایزوپروپیل مریستات و hydroxyl octacosanyl hydroxystearate. اگر این از این دو چربی به SLN اضافه کنیم NLC type II ایجاد میشود. این چربی ها کمتر کریستاله میشوند و فرم پایدار آن ها فرم آلفا است.



در تیپ ۳ معمولا وقتی تشکیل میشود که نسبت چربی جامد و مایع با هم برابر باشد. این دسته لودینگ بیشتری دارند و چند نوع فرم کریستالی دارند پس ظرفیت بیشتری برای دارو دارند.



Polymer – Lipid Hybrid Nanoparticles (PLN):

برای داروهایی که هیدروفیل هستند و می خواهیم آن ها را به فرم SLN دریاوریم از این ساختارها (PLN) استفاده میکنیم. دارو را روی پلیمر سوار کرده و این پلیمر را در لیپید مخلوط میکنند. فقط برای داروهای محلول در آب استفاده میشود.

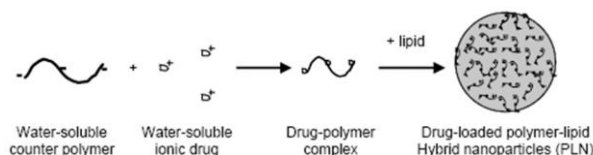


FIGURE 36.2 Proposed formation mechanism and structure of polymer-lipid hybrid nanoparticles (PLN).

Lipid- Drug Conjugate (LDC): Hydrophilic drug – lipid conjugate as homogeneous matrix .