

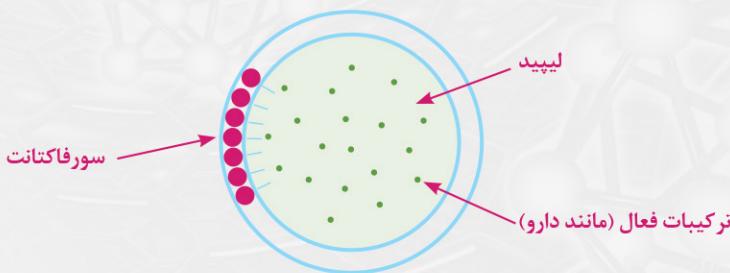
نانوذرات لیپیدی؛ سامانه‌ای جدید برای داروسازی

سال انتشار: ۱۳۹۲

ویرایش نخست



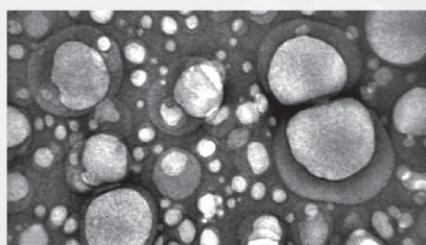
نانوذرات لیپیدی جامد ((solid lipid nanoparticles (SLN))) اولین بار در سال ۱۹۹۱ به عنوان جایگزینی برای حامل‌های کلوئیدی معمولی مثل امولسیون‌ها و نانوذرات پلیمری معرفی شدند [۱]. SLN‌ها حامل‌های کلوئیدی با اندازه‌ی بین ۵۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر هستند که از لیپیدهای زیستی که در فاز مایی برآکنده شده‌اند تشکیل می‌شوند [۱۶]. برای غلبه بر مشکلات مربوط به حضور چربی در فاز مایی به جای روغن‌های مایع از ذرات جامد لیپیدی استفاده می‌شود (شکل ۱). ماده‌ی فعال مورد نظر مانند دارو را در حین ساخت همراه با فاز لیپیدی ذوب یا مخلوط نموده و به فاز مایی می‌افزایند. به این ترتیب دارو وارد ساختار نانوذرات می‌شود.



شکل ۱. ساختار نانوذرات لیپیدی جامد

اجزای ساختار نانوذرات لیپیدی

این سامانه‌ها بین ۰/۱ تا ۳۰ درصد چربی جامد دارند که در فاز مایع پراکنده شده است. در صورت لزوم از ۰/۵ تا ۵ درصد سورفاکتانت نیز استفاده می‌شود. در جدول ۱ ترکیبات رایج مورد استفاده در ساخت نانوذرات لیپیدی فهرست شده است.

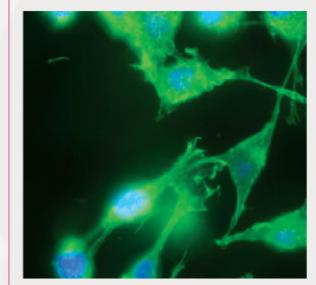


امولسیون کننده	لیپید مایع	لیپید جامد
Soyabean		Tricaprin
Lecithin		Trilaurin
EggLecithin		Trimyristin
Phosphatidyl Choline		Tristearin
Polaxomer 188,182,407,908	Miglyol 81	Hydrogenated coco-glyceride
SodiumCholate	Cetiol V	Witepol W/H35 ,H42 ,E85
glycolate		Glycerol monostearate
Butanol		Palmito-stearate
Butyric acid		Stearic acid
Taurocholicacid Sodium salt		Palmitic acid
		Decanoic acid
		Behenic acid

جدول ۱. ترکیبات رایج قابل استفاده در ساخت نانوذرات لیپیدی

مزایای نانوذرات لیپیدی جامد

- رهاسازی دارو به صورت هدفمند؛
- زیست‌سازگاری مناسب؛
- افزایش پایداری فرمولاسیون‌های دارویی؛
- افزایش محتوای دارویی؛
- آسان بودن استریل کردن فرمولاسیون‌های تهیه شده؛
- محافظت شیمیایی از ماده موجود در نانوذره لیپیدی جامد؛
- تهیه از طریق روش‌های معمولی تهیه امولسیون؛
- پایداری طولانی مدت.



روش‌های ساخت نانوذرات لیپیدی جامد در صنعت

نانوذرات لیپیدی جامد از لیپید، امولسیون کننده و آب/حلال به روشهای زیر تهیه می‌شوند:

همگن‌سازی فشار بالا (High pressure homogenization)

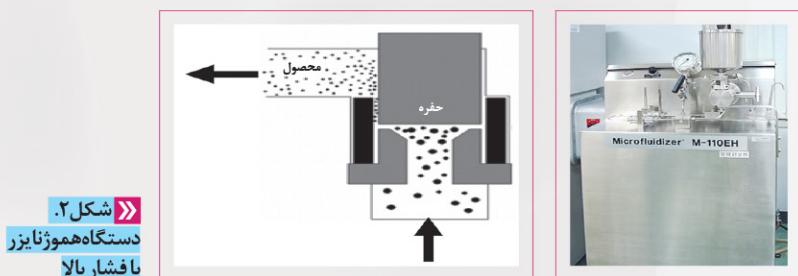
همگن‌سازی داغ (Hot homogenization)

همگن‌سازی سرد (Cold homogenization)

روش تهیه بر اساس میکرومولسیون (Microemulsion based method)

همگن‌سازی فشار بالا

در این روش امولسیون روغن و آب را با فشار بالا (۱۰۰–۲۰۰۰ اتمسفر) تحت یک حفره باریک (حدود چند میکرومتر) قرار می‌دهند. مایع با سرعت بسیار بالا (۱۰۰۰ کیلومتر بر ساعت) و در فاصله‌ای کم شتاب می‌گیرد. همین عوامل باعث می‌شود که ذراتی کمتر از میکرومتر ایجاد شود (شکل ۲).

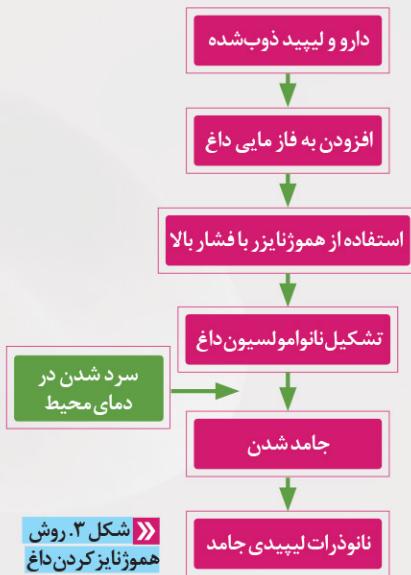


همگن‌سازی داغ

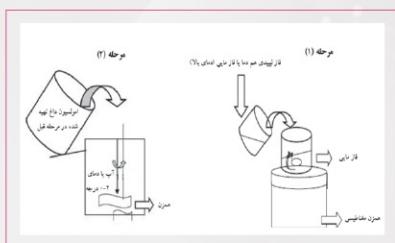
این فرایند در دمایی بالاتر از نقطه ذوب لیپید مورد نظر انجام می‌شود. در کل دماهای بالانر موجب کاهش اندازه ذرات به علت کاهش گرانشی می‌شود، هرچند ممکن است دمای بالا موجب تخریب لیپید شود (شکل ۳) [۱]. این روش بیشتر برای ترکیبات بسیار چربی دوست و مقاوم به حرارت مورد استفاده قرار می‌گیرد [۶].

همگن‌سازی سرد

این فرایند برای غلبه بر مشکلات استفاده از دمای بالا است. در این روش، لیپید حاوی ماده‌ی مورد نظر، سرد شده و در فاز مایی پراکنده می‌شود تا به حالت سوسپانسیون درآید. سپس این سوسپانسیون در دمای پایین تر از دمای انتقال هموژنایز می‌شود (شکل ۴) [۱]. کاربرد این روش اغلب برای ترکیبات حساس به



حرارت خواه آب دوست و خواه چربی دوست است [۶].



شکل ۵. روش تهیه بر اساس میکروامولسیون

روش تهیه بر اساس میکروامولسیون

فاز لیپیدی با دمای حدود ۷۰-۶۵°C را به داخل فاز مایی با همان دما که در حال چرخیدن با کمک همزن مغناطیسی است اضافه می نمایند تا امولسیون اولیه تشکیل شود. سپس این امولسیون داغ را مجددا به محیط مایی اما این بار با دمای حدود ۰-۲°C می افزایند (رقیق سازی) (شکل ۵) [۳]. این روش اغلب برای ترکیبات چربی دوست به کار می رود [۶].

روش های تجویز نانوذرات لیپیدی

موارد زیر از جمله راه های تجویز هستند که می توان برای این ساختارها انتظار داشت:

■ **موقعی:** (که بیشترین نوع فرمولاسیون تجارتی شده را دارد زیرا بهترین راه برای استفاده موضعی، استفاده از فرمولاسیون امولسیون است).

ساختمان روش ها که بیشتر به صورت تحقیقاتی بوده و هنوز محصول تجارتی شده ندارند:

■ **نریقی:** قرار گیری ماده فعال در داخل ساختار نانوذرات لیپیدی جامد موجب حفظ آنها از آسیب محیطی می شود. از همین ویژگی می توان برای انتقال داروهایی نظر پروتئین ها و پپتیدها که در بدن تحت تاثیر آنزیم ها به سرعت تخریب می شوند، استفاده کرد.

■ **خوراکی:** تاکنون چندین مطالعه بر روی دارورسانی خوراکی این نانوذرات انجام شده است که نتایج آنها نشانگر بهبود مدت زمان اثر دارو در بدن بوده است.

■ استنشاقی

■ رکتال

محصولات تجاری شده و یا در حال مطالعه بر پایه SLN برای ورود به بازار

محصولات آرایشی

با توجه به آنکه امولسیون روغن در آب از رایج ترین انواع فرمولاسیون در محصولات آرایشی است، در نتیجه استفاده از نانوذرات لیپیدی نیز در این محصولات بیشتر از سایرین دیده می شود.



شکل ۶. استفاده از نانوذرات لیپیدی
جامد در محصولات آرایشی

- مزایای استفاده از نانوذرات لیپیدی در محصولات آرایشی:
- افزایش پایداری شیمیایی ترکیبات فعال و محافظت از آنها؛
- امکان باقی ماندن بر سطح پوست؛
- افزایش میزان هیدراتاسیون پوست؛
- پایداری فیزیکی در محصولات پوستی؛
- افزایش فراهمی زیستی ترکیب.

جدول ۲. فهرست محصولات آرایشی تجاری بر پایه SLN

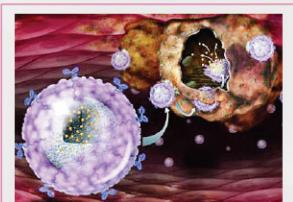
نام محصول	مواد تشکیل دهنده	مزیت	شرکت تولید کننده	ورود به بازار
Cutanova Cream Nano Repair Q10 Intensive Serum NanoRepair Q10 Cutanova Cream NanoVital Q10	Q 10, polypeptide, hibiscus extract, ginger extract, ketosugar Q 10, polypeptide, mafane extract Q 10, TiO ₂ , polypeptide, ursolic acid, oleanolic acid, sunflower seed extract	افزایش هیدراتاسیون پوست در مقایسه با امولسیون‌های رایج مشابه با مواد مشابه	Dr. Rimpler/ Germany	سال ۲۰۰۵
SURMER Crème Legère Nano-Protection SURMER Crème Riche NanoRestructurante SURMER Elixir du Beauté Nano-Vitalisant SURMER Masque Crème Nano-Hydratant	Kukuinut oil, MonoiTiare Tahiti®, pseudopeptide, Milk extract from coconut, wild indigo, noni extract	هیدراتاسیون پوست بدون ایجاد حالت برآقی و درخشان بر روی پوست	Isabelle Lancray/ France	سال ۲۰۰۶

نام محصول	مواد تشکیل دهنده	مزیت	شرکت تولید کننده	ورود به بازار
SuperVital -Cream -Serum -Eye cream (line: IOPE)	Coenzyme Q10, ω-3 and ω-6 unsaturated fatty acids	افزایش هیدراتاسیون پوست در درازمدت در مقایسه با ترکیبات مشابه	Amore Pacific/ South Korea	سال ۲۰۰۶
NanoLipid Restore CLR	Black currant seed oil containing ω-3 and ω-6 unsaturated fatty acids	آزادسازی کترنل شده دارو در طول روز برای تغذیه پوست	Chemisches Laboratorium Dr. Kurt Richter, CLR Berlin	سال ۲۰۰۶
Regenerationscreme Intensiv	Macadamia ternifolia seed oil, avocado oil, urea, black currant seed oil	افزایش میزان ترمیم پوستی	Scholl	سال ۲۰۰۷

■ محصولات تجاری غیر آرایشی

■: شرکت Vansolin™ در حال تکمیل AlphaRX پر وژه است که در سال ۲۰۰۸ وارد بازار بینی

انسانی شده است. این فرمولاسیون تزریقی بر پایه SLN حاوی داروی و نکومایسین است که در مطالعات حیوانی بر روی موش توانسته است ۱۰۰ درصد باعث بهبودی نمونه های مبتلا به نومونیا شود در حالیکه خود و نکومایسین به تنها ۳۰ درصد بهبودی نمونه ها می شود.



■: پر وژه Zysolin™ نیز در شرکت AlphaRX در حال تکمیل است. این

فرمولاسیون استنشاقی حاوی داروی توبرومایسین کپسوله شده در SLN است که برای بیماران مبتلا به نومونیا گرم منفی استفاده می شود و موجب افزایش ۵۰ درصدی بهبودی نمونه های درمان شده توسط این ترکیب در مقایسه با نمونه های حیوانی درمان نشده، گردیده است. ابتلا به بیماری نومونیا به ویژه در بیماران ستری در بیمارستان شایع است و داروی توبرومایسین به

عنوان درمانی برای این معرض پیشنهاد شده است. این شرکت امید دارد که با افزایش میزان اثر این دارو موجب کاهش هزینه‌های درمانی شود.



SLN:TransoPlex® با بارمیث

که توسط شرکت آلمانی PharmaSol در سال ۲۰۰۱ معرفی شد و برای انتقال ژن (چه به DNA و چه به صورت آنتی‌سنس) به کار می‌رود. برای انتقال ژن‌ها راههای دیگری نیز وجود دارد که برای هر کدام معایبی گزارش شده است:

عیب

روش

احتمال جهش و ایجاد بیماری

انتقال با کمک ویروس

به علت عدم ورود به داخل ژن میزبان، نیاز به تزریق چندباره آنها وجود دارد

آدنوویروس‌ها

ناپایداری فیزیکی و انتقال ژن محدود

لیپوزوم‌ها

ایجاد سمیت سلولی

پلیمرها

جدول ۳. روش‌های انتقال ژن

در ساخت این نانوذره لیپیدی از لیپیدهای زیست‌سازگار مانند لیسین و کلسترول و نیز از پایدار کننده‌های سطحی مانند پلوگرامر و توئین ۸۰٪ استفاده شده است. ژن انتقالی در نمونه‌های آزمایش شده pCMV (پلازمید پروموتور سیتومنگالوویروس) بوده است که نتایج



نشانگر انتقال ژن مناسب و سمیت بسیار پایین سلولی در مقایسه با روش‌های دیگر رایج (مانند استفاده از پلی‌اتیلن ایمین و پلی‌لایزین) بوده است.

AlphaRx: شرکت Rifamsolin™

نانوذرات SLN حاوی داروی ریفامپین را در مرحله فاز پیش بالینی دارد که امید دارد موجب افزایش کارایی داروی ریفامپین در درمان سل شود.

مراجع

- 1 Ekambararam, P, Abdul hasan sathali, A., Priyanka, K. "Solid Lipid Nanoparticles: A Review", Scientific Reviews and Chemical Communications, Vol. 2, pp. 80-102, (2012).
- 2 Thassu, D., Deleers, M., Pathak, Y. "Nanoparticulate Drug Delivery Systems", USA: Informa Healthcare Inc, (2007).
- 3 Mehnert, W., Mader, K., "Solid Lipid Nanoparticles: Production, Characterization and Applications", Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 47, pp. 165-196, (2001).
- 4 Mühlen, A. Z., Schwarz, C., Mehnert, W., "Solid Lipid Nanoparticles (SLN) for Controlled Drug Delivery—Drug Release and Release Mechanism", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol. 45, pp. 149-155, (1998).
- 5 Krishna Sailaja, A., Amareshwar, P., Chakravarty, P., "Formulation of solid lipid nanoparticles and their applications", Current Pharma Research, Vol. 1, pp. 197-203, (2011).
- 6 Benita, S. "Microencapsulation Methods and Industrial Applications", USA: CRC Press, (2006).

از مجموعه گزارش‌های صنعتی فناوری نانو منتشر شده است



■ نماهای کامپوزیتی نانویی

■ کاربرد پوشش‌های نانو در لوله‌های آب گرم

■ ظروف آشپزخانه با پوشش نانویی

■ تکمیل ضدآتش و دیرسوزی منسوجات

■ نانوذرات لیپیدی، سامانه‌ای جدید برای

دارورسانی

مجموعه نرم‌افزارهای «نانو و صنعت»

مجموعه نرم‌افزارهای نانو و صنعت با هدف معرفی کاربردهای فناوری نانو در بخش‌ها و صنایع مختلف طراحی و منتشر شده است. در این نرم‌افزار اطلاعاتی مفید و کاربردی در قالب فیلم مستند، مقاله، کتاب الکترونیکی و مصاحبه با کارشناسان، در اختیار فعالان صنعتی کشور و علاقمندان به فناوری نانو قرار داده شده است.

تاکنون شش عنوان از مجموعه نرم‌افزارهای نانو و صنعت با موضوع کاربردهای فناوری نانو در صنایع «نفت»، «خودرو»، «نساجی»، «ساخت و ساز»، «بهداشت و سلامت» و «کشاورزی»، راهه شده است.

مرکز پخش: ۰۲۱-۶۳۱۰۰ - ۰۲۱-۶۳۱۰۶۳۱۰ - www.nanosun.ir



ستاد و پژوهه توسعه فناوری نانو کارگروه صنعت و بازار

طراحی و اجراء: توسعه فناوری مهرویژن

تهیه‌کنندگان: الهه ناز پرهیزگار

اسمعاعیل میرزا

تلفن: ۰۲۱-۶۳۱۰۰

نمبر: ۰۲۱-۶۳۱۰۶۳۱۰

پایگاه اینترنتی: nanoindustry.ir

پست الکترونیک: im@nano.ir

صندوق پستی: ۱۴۵۶۵-۳۴۴

شناخت