

## Čvrste lipidne nanočestice – osobine i primena

Jela Milić\*, Anđelka Kovačević,  
Snežana Savić, Gordana Vuleta

Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju,  
Farmaceutski fakultet, Beograd

---

### Kratak sadržaj

Čvrste lipidne nanočestice (eng. *solid lipid nanoparticles, SLN*,) se izrađuju (formiraju) od biodegradabilnih lipida, sa prečnikom do 1µm. Primenom čvrstih lipidnih nanočestica u farmaceutskim preparatima moguće je postići ciljno delovanje za mnoge lekovite supstance i kontrolisano oslobađanje leka (čvrst matriks smanjuje difuzionu pokretljivost inkapsuliranih molekula i omogućava kontrolisano oslobađanje aktivne supstance). Različite lekovite supstance mogu se ugraditi u SLN. Količina lekovite supstance koja se može ugraditi u sistem zavisi od stepena inkapsulacije koji predstavlja važnu osobinu samog sistema nosača. Karakterizacija SLN je složena, zbog male veličine čestica i kompleksnosti sistema u koje su uključeni kompleksni fenomeni prenosa mase. Neki nedostaci SLN, kao što je ograničena mogućnost ugrađivanja lekovite supstance, zbog kristalne strukture čvrstih lipida, mogu se prevazići razvojem čvrstih nanolipida koji sadrže ulja. Oni se opisuju kao nanostrukturirani lipidni nosači (eng. *nanostructured lipid carriers, NLC*). Specifične tehnologije danas pružaju mogućnost za izradu tri različita tipa nanostrukture: „imperfektan” tip, amorfni tip i multipli tip.

**Ključne reči:** čvrste lipidne nanočestice – karakteristike, primena;  
nanostrukturirani lipidni nosači

---

\* Autor za korespondenciju: Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija i Crna Gora

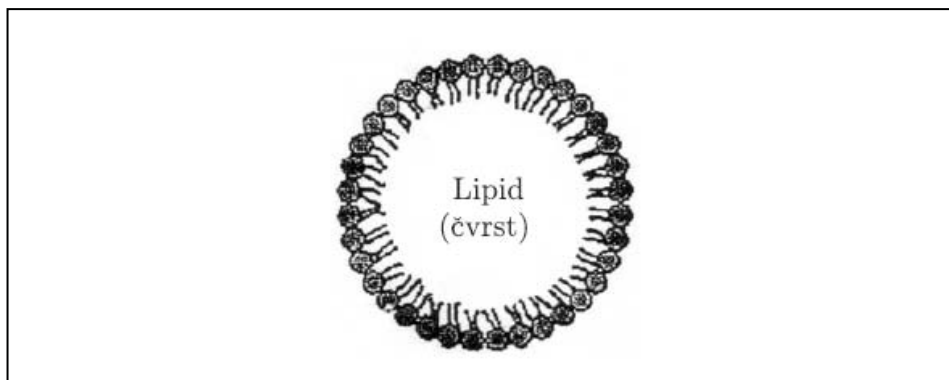
## Uvod

Čvrste lipidne nanočestice kao alternativni sistemi nosača za tradicionalne koloidne sisteme (nanoemulzije, liposome, polimerne mikročestice i nanočestice) razvijene su devedesetih godina dvadesetog veka (Müller i Lucks 1991., Schwarz i sar. 1993, Müller i sar. 1995) (1). Predstavljaju čestice/vezikule veličine manje od 1  $\mu\text{m}$ , izrađene od biodegradabilnih lipida. Prednosti korišćenja čvrstih lipidnih nanočestica za isporuku lekovite supstance u odnosu na tradicionalne „nosače” proizilaze iz dve karakteristične osobine: mogućnost penetracije kroz manje kapilare (zbog male veličine) što omogućava efikasniju akumulaciju lekovite supstance na ciljnim mestima, kao npr. u ćelijama mozga, jetre, retikuloendotelnog sistema (RES-a) i mogućnost kontinuiranog oslobađanja lekovite supstance na ciljnom mestu u periodu od nekoliko dana do par nedelja zahvaljujući korišćenju biodegradabilnih materijala (2).

## 1. Opšte karakteristike čvrstih lipidnih nanočestica

Čvrste lipidne nanočestice su vodeno koloidne disperzije čestica submikronskih dimenzija (50-1000nm). Sastoje se od biodegradabilnih lipida, površinski aktivnih materija (PAM), lekovite ili kozmetički aktivne supstance i blok kopolimera. Predstavljaju interesantne sisteme nosača, za ciljnu isporuku lipofilnih i ambifilnih lekovitih supstanci. SLN su kompleksni sistemi zbog svog kristalizacionog ponašanja, polimorfnih prelaza i mogućnosti formiranja rastopa ohlađenih ispod tačke smrzavanja (superohlađenih rastopa), koji su još uvek nedovoljno proučeni. SLN se izrađuju emulgovanjem otopljenih lipida u vodenoj fazi. Metoda izbora je homogenizacija pod visokim pritiskom koja omogućava proizvodnju u velikim serijama (3). Primenom homogenizacije pod visokim pritiskom, dobijaju se prevashodno submikronske vezikule sa monodisperznom raspodelom veličina, pa SLN ispunjavaju zahteve u pogledu veličine čestica i za intravensku (i.v.) primenu (4). Otopljeni lipidi emulgovani na hladno kristališu formirajući čestice sa jezgrom sastavljenim od lipida ili mešavine lipida, koji su na sobnoj ili na telesnoj temperaturi u čvrstom stanju. Čvrsto jezgro SLN koje je obično sastavljeno od glicerida okružuje sloj fosfolipida i blok kopolimera adekvatne konzistencije (Slika 1) (3).

Za izradu čvrstih lipidnih nanočestica koriste se supstance prikazane u Tabeli I.



**Slika 1** Šematski prikaz čvrstih lipidnih nanočestica  
**Figure 1** Schematic representation of a solid lipid nanoparticles (SLN)

**Tabela I** Pregled supstanci koje se koriste za izradu čvrstih lipidnih nanočestica

**Table I** List of substances used for preparation of solid lipid nanoparticles

Funkcija	Naziv supstance	Komercijalni naziv/proizvođač
LIPID	Gliceriltrilaurat	Dynasan 112/Hülls AG Witten (Nemačka)
	Gliceriltrimiristat	Dynasan 114/Hülls AG Witten (Nemačka)
	Glicerilbehenat	Compritol ATO 888/Gättfosse Weil am Rhein (Nemačka)
	Mono-, di- i trigliceridi C <sub>16</sub> -C <sub>18</sub> masnih kiselina	Precirol ATO 5/Gättfosse Weil am Rhein (Nemačka)
	Cetilpalmitat	Precifac ATO/Gättfosse Weil (Nemačka)
	Trigliceridi, srednje dužine lanca	Myglyol 812/Biersdorf Hamburg (Nemačka)

<b>Funkcija</b>	<b>Naziv supstance</b>	<b>Komercijalni naziv/proizvođač</b>
LIPID	Gliceriltripalmitat	Dynasan 116/Condea Hamburg (Nemačka)
	Gliceriltristearat	Dynasan 118/Condea Hamburg (Nemačka)
	Stearinska kiselina	Stearic acid/Merck (Nemačka)
	Čvrsti parafin	Solid paraffin/Schüman Sasol Gmbh 8 CoKG (Hamburg, Nemačka)
	Žuti pčelinji vosak	Cera flava/Com Pharma D (Hamburg, Nemačka)
	Čvrste masti trigliceridnih estara	Witepsol E 85/Hülls AG Witten (Nemačka)
	Karnauba vosak	Carnauba wax/Caelo (Nemačka)
PAM	Poloksamer 188	PluronicF68/BASF AG Ludwig-Shafen (Nemačka)
	Poloksamer 182	Poloxamer/ICI Wilton (UK)
	Polioksietilen (20) sorbitan monooleat	Tween <sup>®</sup> 80/ICI (Belgija)
	Sojin lecitin sa 68 % fosfatidilholina	Lipoid S 75/Lipoid KG Ludwig-Shafen (Nemačka)
	Natrijum-holat	Sodium holat/Sigma – Aldrich GmbH Deisenhofen (Nemačka)
	Glicerilmonostearat	Glycerol monostearate/ICI Surfactans

<b>Funkcija</b>	<b>Naziv supstance</b>	<b>Komercijalni naziv/proizvođač</b>
BLOK KOPOLIMER	Poloksamin 908	Poloxamin 908/ICI Wilton (UK)
	Poloksamer 407	Poloxamer/ICI Wilton (UK)
SREDSTVO ZA IZOTONIZACIJU	Anhidrovani glicerol	Anhydrous glycerol/Sigma-A Deisenhofen (Nemačka)
	Glicerol	Glycerol/Merck Darmstadt (Nemačka)
AKTIVNA SUPSTANCA (MODEL)	Benzofenon-3	Benzophenone-3/Merck Darmstadt (Nemačka)
	Titan dioksid	Titanium dioksid /Kemira (Finska)
	Tokoferilacetat	
	Barijum-sulfat	Barium sulphate/Solvay (Nemačka)
	Stroncijum-karbonat	Strontium carbonate/Solvay (Nemačka)

## 2. Prednosti i nedostaci čvrstih lipidnih nanočestica

Formulacijom čvrstih lipidnih nanočestica moguće je objediniti prednosti polimernih nanočestica, liposoma i nanoemulzija, a izbeći neke od njihovih najvažnijih nedostataka (Tabela II).

Nasuprot mikročesticama i lipidnim nanopeletama za oralnu primenu, SLN se mogu i.v. inicirati, zbog zanemarljivog udela čestica većih od 5 µm koje mogu blokirati krvne kapilare (5). Adhezivna svojstva malih čestica omogućavaju adsorpciju za zid creva što vodi manjim varijacijama u koncentraciji oslobođene i resorbovane aktivne supstance i/ili povećanju biološke raspoloživosti (1). Čvrste lipidne nanočestice imaju izrazite prednosti nad uobičajeno korišćenim sistemima baziranim na emulzijama i u proizvodima za zaštitu od UV zraka (eng. *sunscreen formulations*). Kristali nanočestica u

većoj meri raspršuju UV zrake nego jednake količine tečnih emulzionih kapljica (6). Preparati za zaštitu od UV zraka proizvode se sa ciljem da ostanu na površini kože i da se izbegne penetracija UV filtera u kožu. Utvrđeno je da ugrađivanje UV filtera u čvrst matriks SLN, omogućuje da se smanji migracija UV filtera, odnosno da se redukuje njihova penetracije u kožu za oko 40 % (7).

**Tabela II Poređenje osobina konvencionalno korišćenih čestičnih sistema za i.v. kontrolisanu isporuku lekovite supstance sa čvrstim lipidnim nanočesticama (SLN)**  
**Table II Comparison of properties of conventional used particulate systems for i.v. controlled drug delivery to solid lipid nanoparticles (SLN)**

Osobine	Čvrste lipidne nanočestice	Polimerne nanočestice	Liposomi	Masne emulzije
Sistemska toksičnost	niska	>ili=	niska	niska
Citotoksičnost	niska	>ili=	niska	niska
Rezidue organskih rastvarača	ne	>ili=	>ili=	ne
Velike proizvodne serije	da	ne	da	da
Sterilizacija autoklaviranjem	da	ne	ne	da
Kontrolisano oslobađanje	da	da	<ili=	ne
Izbegavanje RES-a	?	ne	da	da

Pored brojnih prednosti formulacije sa SLN imaju i određene nedostatke (8):

- mogućnost bubrenja čestica
- nepredvidiva težnja ka geliranju
- otpuštanje inkorporirane supstance iz čvrstih lipidnih nanočestica u toku čuvanja
- mali stepen inkapsulacije aktivnom supstancom zbog kristalne strukture čvrstih lipida
- relativno visok sadržaj vode u SLN disperzijama (70–99,9 %)
- ograničena inkorporacija hidrofilnih supstanci.

U cilju prevazilaženja nekih od navedenih nedostataka, razvijeni su nanostrukturirani lipidni nosači i nanočestice od konjugata lipida i lekovite supstance (eng. *lipid drug conjugate*, LDC) (8).

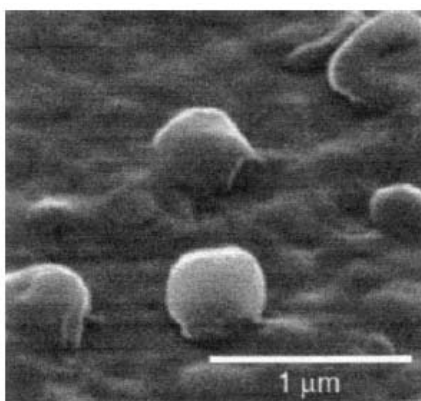
### 3. Izrada čvrstih lipidnih nanočestica

#### 3.1 Homogenizacija pod visokim pritiskom

Značajna prednost SLN u poređenju sa polimernim nanočesticama jeste mogućnost proizvodnje tehnikom homogenizacije pod visokim pritiskom. Osnovne proizvodne tehnike za SLN su:

- tehnika tople homogenizacije pod visokim pritiskom (topla homogenizacija) i
- tehnika hladne homogenizacije pod visokim pritiskom (hladna homogenizacija) (9).

U prvoj fazi lekovita supstanca se rastvori ili solubilizuje u lipidima otopljenim približno na temperaturi 5–10 °C iznad njihove tačke topljenja. U drugoj fazi, kod tehnike tople homogenizacije, rastop lipida koji sadrži lekovitu supstancu disperguje se uz mešanje u toplom vodenom rastvoru PAM iste temperature. Smeša se homogenizuje mehaničkim mešačima, a dobijena pre-emulzija homogenizuje se u homogenizeru pod visokim pritiskom (npr., APV Micron LAB 40, APV Gaulin, Lübeck, Nemačka) pri čemu se dobijaju U/V nanoemulzije. Hlađenjem U/V nanoemulzija do sobne temperature, lipidi rekristališu formirajući čvrste lipidne nanočestice (snimak elektronskom mikroskopijom SLN prikazan je na Slici 2). Hidrofilne supstance se u toku procesa tople homogenizacije raspodeljuju između otopljenih lipida i vodene faze. Zbog toga se za hidrofilne lekovite supstance, kao i za termolabilne ne primenjuje tehnika tople, već tehnika hladne homogenizacije pod visokim pritiskom (9).



**Slika 2** REM slika čvrstih lipidnih nanočestica izrađenih od kompritola, stabilizovanih sa poloksamerom 188 (dijametar 400 nm)

**Figure 2** REM picture of solid lipid nanoparticles made from Compritol stabilized with poloxamer 188 (diameter 400 nm)

U drugoj fazi, kod tehnike hladne homogenizacije, rastvor lekovite supstance u otopljenom lipidu se prevodi pod dejstvom tečnog azota u čvrste lipidne mikročestice (u opsegu od 50-100  $\mu\text{m}$ ) koje se potom brzim mešanjem disperguju u hladnom vodenom rastvoru PAM, dajući presuspenziju. Presuspenzija se potom homogenizuje na, ili ispod sobne temperature u homogenizeru pod visokim pritiskom (u opsegu od 50 – 250 bara). Pritisak homogenizera dovoljno je veliki da usitni (rekonstitucija male čestice pod visokim pritiskom) lipidne mikročestice direktno do čvrstih lipidnih nanočestica. Ovim procesom minimizira se ili potpuno izbegava topljenje lipida, prema tome, minimizira se i gubitak hidrofilne lekovite supstance iz vodene faze (9).

Smatra se da je optimizacijom procesa homogenizacije i parametara formulacije moguće proizvesti čvrste lipidne nanočestice željenog opsega veličine, što se i zahteva za nosače lekovitih supstanci koji posreduju u ciljnoj isporuci. Pritisak u homogenizeru i broj ciklusa homogenizacije imaju presudan uticaj na distribuciju čestica po veličini i srednju veličinu dobijenih čestica. Uticaj promene koncentracije lipida i PAM na srednju veličinu čestica i polidisperzni indeks (PI) pri homogenizaciji na konstantnom pritisku i pri konstantnom broju ciklusa je neznatan (10).

Ostale metode za izradu čvrstih lipidnih nanočestica su:

- 1) izrada čvrstih lipidnih nanočestica od mikroemulzija
- 2) precipitacija lipidnih čestica
- 3) metoda ubrizgavanja (injektiranja) rastvarača
- 4) izrada SLN emulgovanjem – evaporacijom rastvarača ili difuzijom rastvarača (eng. preparation by solvent emulsification -evaporation or diffusion)
- 5) izrada SLN metodom dvostruke V/U/V emulzije
- 6) izrada SLN upotrebom mešača sa velikim brojem obrtaja i/ili ultra sonikacijom (eng. ultra sonication).

## **4. Karakteristike nanočestica kao nosača lekovitih supstanci**

### **4.1 Ugrađivanje lekovite supstance u čvrste lipidne nanočestice i stepen inkapsulacije**

Mnogo različitih lekovitih supstanci, u obliku slobodnih molekula ili u obliku kompleksa sa drugim molekulima može se ugraditi u SLN. Primeri lekovitih i kozmetički aktivnih supstanci za koje je pokušano ugrađivanje u čvrste lipidne nanočestice su: timolol, deoksikortikosteron, pilokarpin, timopentin, diazepam, progesteron, hidrokortizon, koenzim Q10, vitamin



E palmitat, aciklovir, prednizolon, tetrakain, etomidat, ciklosporin, UV filteri, nimesulid, oksazepam, kortizon, retinol, kamfotecin, piribedil. Veoma važna osobina sistema nosača o kojoj se mora doneti ispravan zaključak jeste stepen inkapsulacije (eng. *loading capacity*). Stepen inkapsulacije (izražava se u %) vezan je za lipidnu fazu, tj. predstavlja odnos ukupne količine lekovite supstance i ukupne količine lipidnog matriksa u koji se uklapa ta supstanca. Westesen i sar.(9) su utvrdili proučavajući inkorporaciju lekovite supstance u SLN, da uobičajene vrednosti za stepen inkapsulacije iznose 1–5 %.

Faktori koji određuju stepen inkapsulacije leka u lipidu su npr.:

- rastvorljivost leka u lipidnoj fazi
- efikasnost mešanja leka i otopljenog lipida
- fizičko-hemijska struktura „čvrstog” lipidnog matriksa
- polimorfno stanje lipidnog materijala (9).

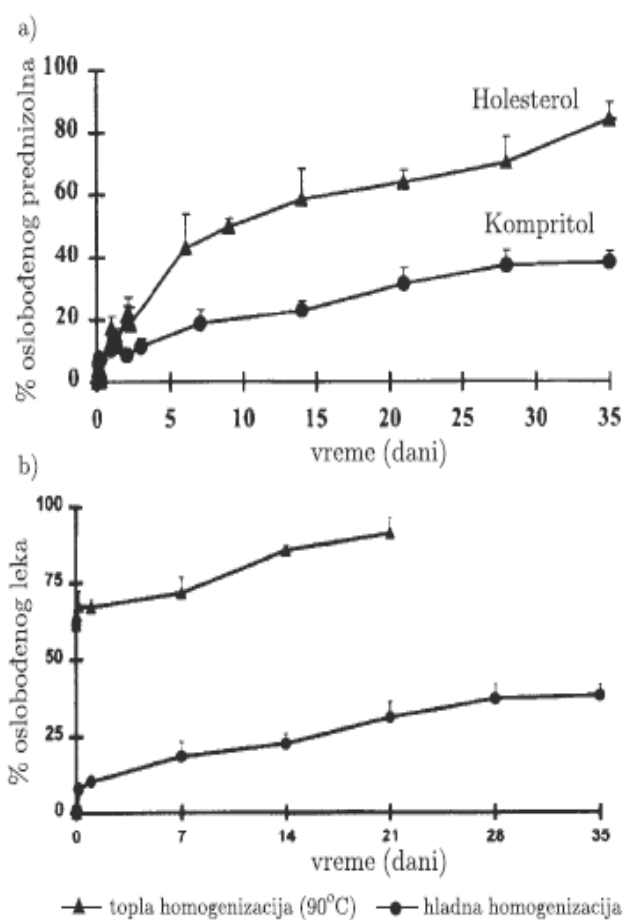
Hemijska priroda lipida takođe je važna, zbog toga, što lipidi koji u velikoj meri formiraju kristalne čestice sa savršenom kristalnom rešetkom (npr. trigliceridi iste masne kiseline) pokazuju tendenciju otpuštanja inkorporirane lekovite supstance (10). Kompleksniji lipidi koji postoje u obliku smeše mono-, di- i triglicerida, kao i lipidi koji sadrže masne kiseline različite dužine lanaca, formiraju manje savršenu kristalnu rešetku sa mnogim nedostacima koja omogućava čvršće vezivanje lekovite supstance za nosač. Stepen inkapsulacije lekovitom supstancom kod SLN određen je i polimorfnim oblikom čvrstog lipidnog matriksa. Lipidni matriks, koga čine kristalne rešetke sa većim sadržajem energije, tj. sa manje uređenom rešetkom ( $\alpha$ , heksagonalni oblik i  $\beta$ , ortotrombni oblik) imaju veći stepen inkapsulacije. Tokom čuvanja može doći do polimorfne promene iz  $\alpha$  u  $\beta$  oblik, kod koga je kristalna rešetka više uređena, sa manjim sadržajem energije, pa se inkorporirana lekovita supstanca lakše oslobađa iz SLN. Generalno, transformacija je sporija kod triglicerida dugog lanca nego kod onih sa kratkim lancem. Optimalni SLN nosači mogu se proizvesti kontrolisanim putem, kada se određena frakcija  $\alpha$  oblika obrazuje i sačuva za duži vremenski period (tzv. „inteligentan sistem za isporuku leka”) (9).

## **4.2 Oslobađanje ugrađene lekovite supstance iz čvrstih lipidnih nanočestica**

U literaturi postoji veliki broj podataka o inkorporiranju leka u SLN, a malo podataka o oslobađanju i mehanizmima oslobađanja leka. Najviše podataka o mehanizmu oslobađanja, u in vitro uslovima, model lekova kao što su tetrakain, etomidat i prednizolon dali su Mehnert-a i sar. (9). Pokazano je da oslobađanje lekovite supstance iz čvrstih lipidnih nanočestica ne zavisi ili

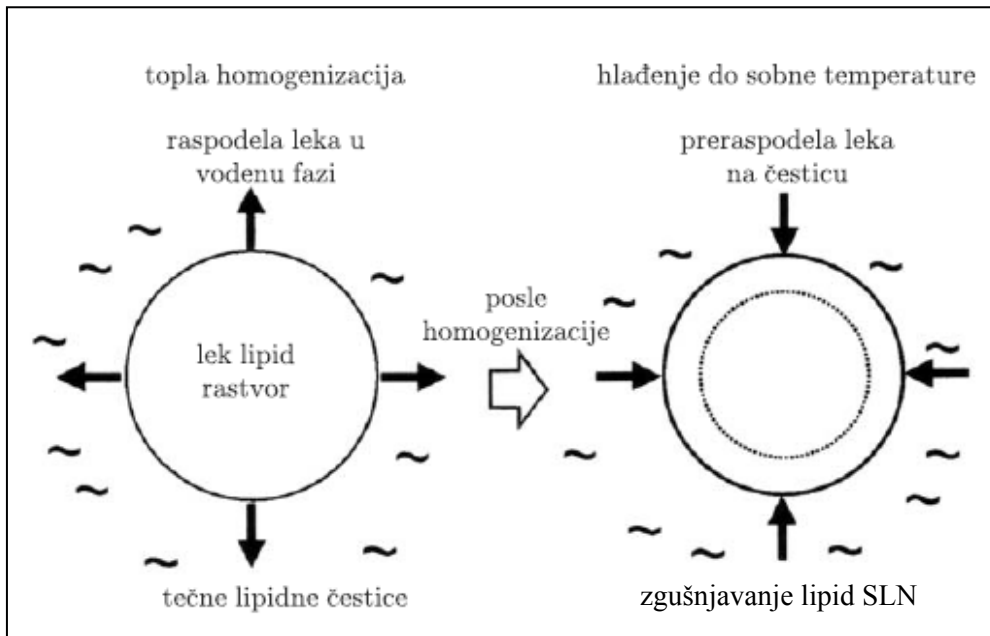
veoma malo zavisi od veličine čestica, a da su dominantni sledeći faktori: priroda lipidnog matriksa, koncentracija PAM i parametri procesa proizvodnje (9).

Prikazani primer profila oslobađanja lekovite supstance (Slika 3) može biti protumačen efektom raspodele lekovite supstance između otopljene lipidne faze i vodenog rastvora PAM u toku proizvodnje čestica tehnikom tople homogenizacije (Slika 4).



**Slika 3**  
**(a)** In vitro profili oslobađanja prednizolona iz SLN izrađenih od različitih lipida (kompritol, holesterol), proizvedenih identičnom tehnikom (tehnik tople homogenizacije pod visokim pritiskom);  
**(b)** In vitro profili oslobađanja prednizolona iz kompritol SLN proizvedenih tehnikom tople homogenizacije (gore) i tehnikom hladne homogenizacije (dole)

**Figure 3**  
**In vitro release profiles of prednisolone from SLN made from different lipids (compritol, cholesterol), but produced with the identical method (hot homogenisation technique);**  
**(b) In vitro release profiles of prednisolone from compritol SLN produced by the hot homogenization technique (upper) and by the cold homogenization technique (lower)**



**Slika 4** Particioni efekti lekovite supstance u toku proizvodnje SLN tehnikom tople homogenizacije pod visokim pritiskom. Levo: raspodela leka iz lipidne u vodenu fazu na povišenoj temperaturi. Desno: preraspodela leka u lipidnu fazu u toku hlađenja proizvedene U/V nanoemulzije

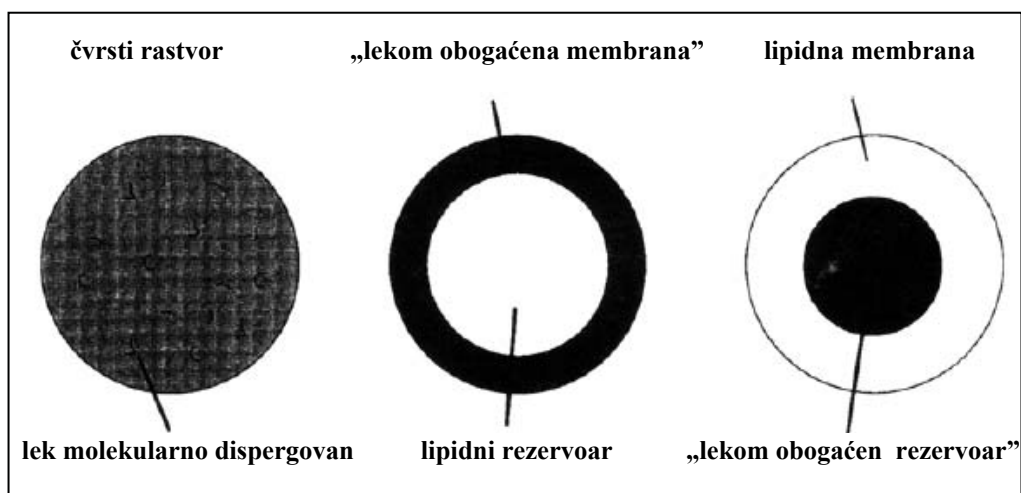
**Figure 4** Partitioning effects on drug during the production of SLN by the hot homogenization technique. Left: Partitioning of drug from the lipid phase to the water phase at increased temperature. Right: Re-partitioning of the drug to the lipid phase during cooling of the produced O/W nanoemulsions

Količina lekovite supstance koja se raspodeli u vodenu fazu povećava se sa povećanjem rastvorljivosti leka u toj fazi, dakle, na višoj temperaturi i pri višim koncentracijama PAM. U toku hlađenja proizvedene U/V nanoemulzije, rastvorljivost supstance u vodenoj fazi kontinuirano se smanjuje sa sniženjem temperature vodene faze, tj. dolazi do preraspodele leka u lipidnu fazu. Kada se dostigne temperatura rekristalizacije lipida, počinje da se formira čvrst lipidni rezervoar, u kome je smeštena lekovita supstanca, prisutna na datoj temperaturi u lipidnoj fazi. U toku rekristalizacije, rezervoar nije pristupačan za sve lekovite supstance, kao posledica toga lekovita supstanca se koncentriše u još uvek tečnom spoljašnjem omotaču SLN i/ili na površini čestice. Lekovita supstanca iz spoljašnjeg omotača i sa površine čestice oslobađa se „pulsno” (brzo) dok je oslobađanje supstance ugrađene u rezervoar odloženo. Prema tome, opseg

iznenadnog oslobađanja može biti kontrolisan preko rastvorljivosti supstance u vodenoj fazi u toku proizvodnje, podešavanjem temperature i koncentracije PAM. Pokazano je da viša temperatura i viša koncentracija PAM povećavaju mogućnost pojave iznenadnog oslobađanja, dok proizvodnjom na sobnoj temperaturi izbegava se raspodela leka u vodenu fazu i potom preraspodele u lipidnu fazu, tako da nema „pulsnog” oslobađanja (Slika 3b). Izbegavanje ili minimiziranje „pulsnog” oslobađanja može se postići proizvodnjom čvrstih lipidnih nanočestica bez PAM ili uz primenu onih PAM koje ne solubilizuju lekovitu supstancu (9).

U literaturi se opisuju tri modela za ugrađivanje lekovite supstance u nosač, kao što je prikazano na Slici 5:

- model čvrstog rastvora
- model rezervoar sa membranom („lekom obogaćena membrana”)
- model rezervoar sa membranom („lekom obogaćen rezervoar”).



**Slika 5** Tri modela ugrađivanja lekovite supstance

- model čvrstog rastvora, levo;
- model rezervoar membrana sa "lekom obogaćena membrana", sredina;
- model rezervoar membrane sa "lekom obogaćen rezervoar", desno)

**Figure 5** Three drug incorporation models

- solid solution model (left),
- core-shell models with drug-enriched shell (middle) and
- drug-enriched core (right))

### 4.3 Karakterizacija čvrstih lipidnih nanočestica

Male veličine čestica i kompleksnosti sistema u koje su uključeni i dinamički fenomeni čine karakterizaciju SLN složenom. Parametri koji imaju direktan uticaj na stabilnost i kinetiku oslobađanja, a koje treba uzeti u razmatranje pri karakterizaciji SLN su: 1) veličina čestica i zeta potencijal; 2) stepen kristalizacije i lipidna modifikacija; 3) istovremeno postojanje (koegzistencija) dodatnih koloidnih struktura (micele, liposomi, superohlađeni rastopi, lek-nanočestice) i dinamički fenomeni (9).

#### 4.3.1 Određivanje veličine čestica i zeta potencijala

Foton korelaciona spektroskopija (PCS) i laserska difraktometrija (LD) su tehnike izbora za rutinska merenja veličine SLN. PCS meri fluktuacije intenziteta raspršene svetlosti uzrokovane pokretanjem čestica. Metoda se koristi za merenje prečnika čestica od nekoliko nanometara do oko 3  $\mu\text{m}$  i pogodna je za karakterizaciju nanočestica, ali nije pogodna za određivanje veličine većih mikročestica. Mikročestice se mogu vizuelizovati LD merenjima. Metoda je zasnovana na merenju zavisnosti ugla difrakcije svetlosti od radijusa čestica (Fraunhofer spektar). Manje čestice uzrokuju intenzivnije raspršivanje svetlosti pri višim uglovima, u poređenju sa većim česticama. Prednost LD u odnosu na druge metode jeste mogućnost određivanja širokog opsega veličina čestica, od nanometarskih do milimetarskih. Razvojem PIDS (eng. *phase-sensitive-intensity-difference-scattering*) tehnologije u velikoj meri je povećana osetljivost LD za merenje veličina čestica manjeg dijametra. Međutim, i dalje se za karakterizaciju SLN preporučuje korišćenje PCS i LD istovremeno. Smatra se da obe metode „ne mere” veličinu čestica, nego detektuju efekte raspršene svetlosti (eng. *light scattering effects*) koji se zatim koriste za izračunavanje veličine čestica (9).

Tokom poslednjih godina učinjen je veliki napredak u razvoju FFF metode (eng. *field flow fractional method*) koja se bazira na separaciji čestica na osnovu: mase (eng. *sedimentation-FFF*) veličine (eng. *cross-flow-FFF*) naelektrisanja čestica (eng. *electric-flow-FFF*). Kombinacijom različitih FFF-separacionih postupaka dobijaju se pouzdani rezultati. Prednost FFF nad PCS posebno se odnosi na mogućnost razlikovanje malih čestica. Osim toga, FFF omogućava separaciju čestica koje se potom mogu podvrgnuti karakterizaciji. Zbog prednosti FFF i razvoja komercijalnih proizvodnih linija, smatra se da će ova metoda u budućnosti postati ključno „oruđe” za karakterizaciju koloidnih disperzija, poput SLN (9).

Merenjem zeta potencijala omogućava se predviđanje stabilnosti koloidnih disperzija u toku čuvanja (9).

### 4.3.2 Stepen kristalizacije i lipidna modifikacija

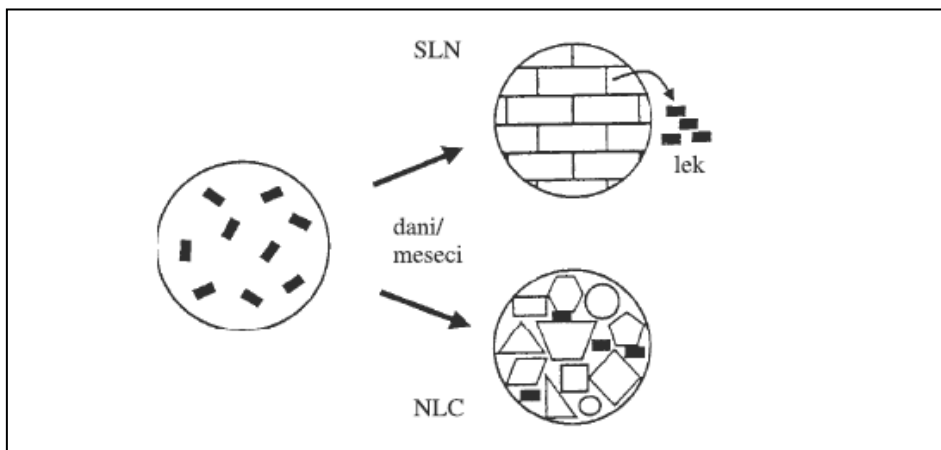
Karakterizacija stepena lipidne kristalizacije i modifikacije lipida su značajni parametri za utvrđivanje osobina SLN, jer su u korelaciji sa stepenom ugrađivanja i brzinom oslobađanja lekovite supstance. Zavisno od ovih parametara stabilnost se povećava, a brzina ugrađivanja lekovite supstance se smanjuje sledećim redosledom:

superohlađeni rastopi <  $\alpha$  modifikacija <  $\beta'$  modifikacija <  $\beta$  modifikacija.

Diferencijalna skenirajuća kalorimetrija (eng. *differential scanning calorimetry*), DSC i metoda skretanja X zraka (eng. *X-ray scattering*) široko su se koristile za istraživanje karakteristika lipida. DSC merenja se baziraju na različitim tačkama topljenja i entalpijama topljenja koje imaju različite lipidne strukture. Pomoću „X-ray scattering” moguće je odrediti rastojanje unutar lipidne rešetke (9).

### 4.4 Nanostrukturirani lipidni nosači (eng. *nanostructured lipid carriers, NLC*) – nova generacija čvrstih lipidnih nanočestica

Usled promena u uredenosti, odnosno energije kristalne rešetke, dolazi do otpuštanja inkorporirane lekovite supstance iz SLN. Kada se lipidni matriks transformiše iz modifikacije kristalne rešetke sa većim sadržajem energije ( $\alpha$ ,  $\beta'$ ) u modifikaciju kristalne rešetke sa manjim sadržajem energije, tj. sa većom uredenošću ( $\beta$ ) dolazi do otpuštanja inkorporirane lekovite supstance. Ovaj fenomen posebno je izražen kada se koriste lipidi velike čistoće, npr. tristearin. U cilju izbegavanja ovog fenomena za proizvodnju SLN generalno su korišćeni manje čisti čvrsti lipidi. Krajem 90-ih godina prošlog veka razvijeni su nanostrukturirani lipidni nosači (eng. *nanostructured lipid carriers, NLC*) da bi se prevazišli neki nedostaci čvrstih lipidnih nanočestica. NLC omogućavaju veći stepen inkapsulacije lekovite supstance, u odnosu na SLN (zbog tečnih lipida koji ulaze u njihov sastav); sprečavaju oslobađanje aktivne supstance u toku čuvanja; omogućavaju veću fleksibilnost u oslobađanju lekovite supstance, zbog spoljašnjih čvrstih lipida. Tehnologija koja je razvijena pruža mogućnost proizvodnje lipidnih suspenzija sa čvrstim sadržajem od 30 do 80 %. Tehnologijom se mogu dobiti tri različita tipa nanostrukture: 1) „imperfektan” tip; 2) amorfni tip; 3) multipli tip. NLC (tip1 SLN) se proizvode kontrolisanim mešanjem veoma različitih čvrstih i tečnih lipida (ulja), što vodi stvaranju nesavršenosti u strukturi kristalne rešetke, u poređenju sa klasičnim SLN (Slika 6) (12).



**Slika 6 Formiranje savršenih lipidnih kristala u SLN (gore, "zid od cigle") i kristalne rešetke sa mnogim nesavršenostima u NLC**  
**Figure 6 Formation of a perfect lipid crystal in SLN (upper, "brick wall") and crystal lattice with many imperfections in NLC**

Drugi pristup dobijanja novijih nanostrukture podrazumeva izbegavanje kristalizacije. Čvrsti i tečni lipidi (ulja) pomešaju se u takvim odnosima da čestice hlađenjem ne kristališu, već da ostanu u amorfnom stanju (tip 2 SLN, amorfni tip). Za većinu lekovitih supstanci rastvorljivost u tečnim lipidima (uljima) je veća nego u čvrstim lipidima. Na ovoj činjenici zasniva se tip 3 SLN, koje nastaju stvaranjem tečnih uljanih nanopregradica unutar čvrstih lipidnih nanočestica (tip 3 SLN, multipli tip) (12).

Primenom pomenutih pristupa moguće je povećati kapacitet opterećenja sistema sa lekovitom supstancom, npr. retinola, od 1 % u SLN do 5 % u novom sistemu nosača (12).

## 5. Primena čvrstih lipidnih nanočestica

### 5.1 SLN za oralnu primenu

Oralna primena SLN moguća je u obliku vodene disperzije, ili alternativno posle prevođenja u tradicionalne lekovite preparate (farmaceutske oblike) npr. tablete, pelete, kapsule ili praškove. Za proizvodnju tableta, vodena disperzija SLN može se koristiti umesto tečnih sredstava za granulaciju u procesu granulacije. Čvrste lipidne nanočestice mogu se transformisati u prašak, npr. postupkom sušenja raspršivanjem i dodati u smešu praškova za tabletiranje. SLN disperzija može biti korišćena kao vlažeće sredstvo u procesu ekstruzije.

SLN u obliku praškova mogu poslužiti za punjenje čvrstih želatinskih kapsula ili alternativno, mogu se proizvoditi direktno u tečnom polietilenglikolu (PEG 600) i puniti u meke želatinske kapsule. SLN disperzije, osušene raspršivanjem ili liofilizacijom u vidu praška mogu se puniti u kesice za praškove (9).

Primer lekovite supstance formulisane u obliku SLN je ciklosporin. Step en inkapsulacije ciklosporina u lipidu (Imwitor 90) je 20 %. SLN su stabilizovane smešom Tagat S i natrijum-holata (9).

Cilj SLN formulacija je da kombinuju prednosti starih i novih Sandimmun formulacija, to znači da ostvare dobro reproduktivne produžene nivoe u krvi (kao nova Sandimmun mikroemulzija) i ne ispoljavaju pojavu koncentracija koje mogu biti nefrotoksične (9).

### **3.2 Primena čvrstih lipidnih nanočestica na kožu**

Područje velikih mogućnosti za primenu SLN su proizvodi za lečenje, zaštitu i negu kože odnosno, farmaceutski i kozmetički preparati. Prednosti SLN u kozmetičkim i farmaceutskim preparatima za primenu na kožu u odnosu na konvencionalne oblike su: čvrsto stanje matriksa; sposobnost zaštite hemijski nestabilnih sastojaka od degradacije (retinol, koenzim Q10); mogućnost modifikovanog oslobađanja; formiranje filma na koži (koji deluje okluzivno i poboljšava penetraciju inkorporiranih supstanci) (9).

Adhezivnost je glavna osobina veoma finih čestica, to znači i nanočestica različitih vrsta. Slično liposomima, SLN formiraju adhezivne filmove na koži. Ranije se pretpostavljalo da SLN formiraju filmove gusto pakovanih sfera, dok najnoviji rezultati ukazuju da pod pritiskom, pri aplikaciji, sfere formiraju koherentan film. Tako formirani lipidni film može da obnovi zaštitni lipidni sloj na koži i ostvari okluzivni efekat. SLN nemaju dodatni okluzivni efekat kada se dodaju u formulacije koje su same po sebi u velikoj meri okluzivne (npr. vazelin ili noćni kremovi tipa V/U). Povećanje okluzivnosti može se ostvariti dodatkom SLN prikladnog sastava u U/V dnevne kreme. Time se povećava efekat vlaženja kože bez suvišnog sjaja (9).

Nova oblast primene SLN je u kremama za zaštitu od UV zračenja. Poznato je da UV filteri mogu da penetriraju u kožu i izazovu iritaciju, a ovi neželjeni efekti mogu se izbeći ili umanjiti uklapanjem UV filtera i fizičkih blokatora (titan dioksid) u matriks SLN. Iznenadujuć je bio nalaz da SLN same po sebi imaju efekat zaštite od UV zračenja, zbog svog čestičnog karaktera, slično titan-dioksidu, one rasipaju i odbijaju UV svetlost. Potvrđeno je da UV filteri i SLN u kombinaciji pokazuju sinergistički efekat. Pokazano je da su UV filteri efikasniji nakon ugrađivanja u SLN, i da su redukovani neželjeni efekti UV zračenja (9).



Ciklosporin (CsA) se dugo vremena primenjivao oralno, kao imunski inhibitor, pre svega u oblasti transplantacije organa, a takođe i kod nekih kožnih bolesti, poput psorijaze vulgaris i atopijskog dermatitisa. Neželjeni efekti dugoročne sistemske primene ciklosporina, poput nefrotoksičnosti i hepatoksičnosti, predstavljaju veliki problem. Formulacije sa CsA koji je inkapsuliran u SLN za primenu na kožu, pružaju mogućnost lokalizacije CsA u ciljnom tkivu ( 13 ).

Intenzivno se istražuju mogućnosti primene čvrstih lipidnih nanočestica u lekovitim preparatima za parenteralnu i pulmonalnu aplikaciju.

## **Zaključak**

Primenom čvrstih lipidnih nanočestica postiže se selektivnije delovanje ugrađenih lekovitih supstanci, sa manje neželjenih efekata, a u skladu sa zahtevima terapije, može se ostvariti usporeno/kontrolisano oslobađanje u organizmu. Čvrste lipidne nanočestice, kao partikularni sistemi nosača, proizvode se homogenizacijom pod visokim pritiskom, koja omogućava proizvodnju na industrijskom nivou. Hidrofilne i lipofilne lekovite supstance, mogu se ugraditi u SLN, što predstavlja značajno svojstvo ovih nosača. SLN sistemi su sa uspehom primenjeni i u farmaceutskoj industriji (Skye PharmaAG, Muttentz, Švajcarska - homogenizacija pod visokim pritiskom; Vectorpharma, Trieste, Italija - mikroemulziona tehnika), što je bio preduslov za uvođenje novih formulacija sa SLN na farmaceutsko tržište.

Opimizacijom oblika, sastava, površinskih svojstava nanočestica, otvaraju se mogućnosti za oblikovanje različitih materijala, ne samo u farmaceutskoj i kozmetičkoj industriji, nego i u drugim sferama života (npr. industrija deterdženata).

## Literatura

1. Müller RH, Rühl D, Runge SA. Biodegradation of solid lipid nanoparticles as a function of lipase incubation time. *Int Pharm J* 1996;144:115-121.
2. Sanjeeb KS and Labhasetwar W. Nanotech approaches to drug delivery and imaging. Elsevier Science Ltd 2003; 8 Suppl 24: 1112-20.
3. Šentjerc M, Ahlin P, Štrancar J, Kristl J. Investigation of solid lipid nanoparticles by EPR, [www.cmbi.org.pl/sentjerc.htm](http://www.cmbi.org.pl/sentjerc.htm)
4. Schwarz C, Mehnert W, Lucks JS, Müller RH. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery. I. Production, characterization and sterilization. *J Controlled Rel* 1994;30: 83-96.
5. Müller RH, Maassen S, Schwarz C, Mehnert W. Solid lipid nanoparticles (SLN) as potential carrier for human use: interaction with human granulocytes. *J Controlled Rel* 1997;47:261-9.
6. Wissing SA, Müller RH. Solid lipid nanoparticles (SLN) as sunscreens: advantages over conventional emulsion based systems. *Proced. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 28 2001; Controlled Release Society, inc. 5187.
7. Wissing SA, Müller RH. In vitro and in vivo skin permeation of sunscreens from solid lipid nanoparticles (SLN<sup>TM</sup>), supercooled melts and emulsions. *Proceedings 4th World Meeting ADRITELF /APGI/ APV.* April 2002; 1135-6.
8. Jores K, Mehnert W, Bunjes H, Drechsle M, Mäder K. From solid lipid nanoparticles (SLN) to nanospoons. Visions and reality of colloidal lipid dispersions. *Proceedings International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology Nuremberg 15-18 March 2004*; 439-40.
9. Müller RH, Mader K, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for drug delivery - a review of the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm* 2000;50: 161-77.
10. Patravole VB, Ambarhane AV. Study of Solid Lipid Nanoparticles with respect to particle size distribution and drug loading. *Pharmazie* 2003;58: 392-5.
11. Westesen K, Bunjes H, Koch MHJ. Physicochemical characterization of lipid nanoparticles and evaluation of their drug loading capacity and sustained release potential. *J Controlled Rel* 1997;48: 223-36.
12. Mehnert V, Mühlen zur A, Dingler A, Weyhers H, Müller RH. Solid lipid nanoparticles (SLN) - ein heuartigol Wirkstoff - Carrier für Kosmetika und Pharmazeutical. II. Wirkstoff-Inkorporation, Freisetzung und Sterilizierbarkeit. *Pharm Ind* 1997; 511- 4.
13. Rudtke M, Müller RH. Novel concept of topical cyclosporine delivery with supersaturated SLN<sup>TM</sup> creams, *Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 28, 470-471, 2001.

# **Solid lipid nanoparticles – properties and applications**

**Jela Milić, Andjelka Kovačević,  
Snežana Savić, Gordana Vuleta**

Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology,  
Faculty of Pharmacy, Belgrade

---

## **Summary**

Solid lipid nanoparticles (SLN) introduced in 1991 represent an alternative carrier system to traditional colloidal carriers (emulsions, liposomes and polymeric micro- and nanoparticles). Obtained diameters are generally below 1  $\mu\text{m}$ . They are made of biodegradable lipids. Application of SLN in pharmaceutical formulations effect tissue targeting of many drugs and controlled release drugs (solid matrix leads to a decrease in diffusional mobility and accordingly to sustained release rates). Many different drugs have been incorporated in SLN. Amount of drug which is incorporated in system dependent of a loading capacity which perform important point of carrier system. Characterization of SLN is a serious challenge due to the small size of the particles (vesicles) and the complexity of the system, which includes also microhydrodynamic phenomena. Disadvantages of SLN such as inherent low incorporation rate due the crystalline structure of solid lipid can be overcome by oil loaded solid nanolipids (also described as nanostructured lipid carriers, NLC). Specifically technology offers three different types of nanostructures: the „imperfect” type, the amorphous type and the multiple type.

**Keywords:** solid lipid nanoparticles – characterisation, applications;  
nanostructured lipid carriers

---