

بررسی روش‌های سنتز نانوکپسول‌ها به عنوان نانوحامل‌های دارویی

فرانک دهقانی، نفیسه فرهادیان، امیربی ریایی

دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده مهندسی، گروه مهندسی شیمی

چکیده

استفاده از روش‌های سنتزی دارورسانی در درمان بیماری‌ها با مشکلات متعددی از جمله آسیب رسانی به بافت‌های سالم، افزایش دوز مصرفی، هدررفت دارو و منقضی شدن آن در مدت زمان محدود مواجه است. بهبود اثربخشی دارو، ارتقاء فراهم زیستی، قابلیت هدف‌گیری بهتر سلول‌ها، رهایش کنترل شده دارو، افزایش قابلیت انحلال دارو و جذب بالاتر آن در بدن، کاهش اثرات جانبی و سمیت دارویی، کاهش دوز مصرفی و دفعات تجویز دارو از جمله مهم‌ترین مزایای نانوحامل‌های دارویی به عنوان سامانه‌های نوین دارورسانی در مقابل روش‌های سنتزی به شمار می‌روند. یکی از مهم‌ترین نانوحامل‌های دارویی که در این مقاله به شرح ساختار، روش‌های سنتز و تعیین خصوصیات آن پرداخته خواهد شد، نانوکپسول می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: نانوکپسول، رهایش دارو، اصلاح سطحی، بازده کپسولاسیون، بارگیری دارو

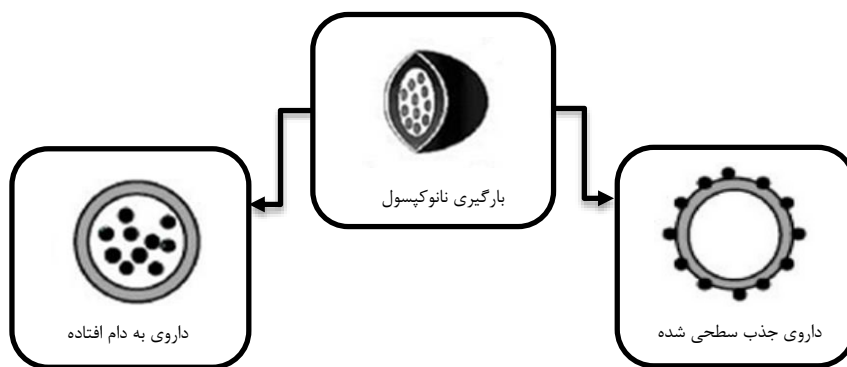
n.farhadian@um.ac.ir

۱- مقدمه

امروزه فناوری نانو در شاخه‌های گوناگون علمی از جمله نانوپزشکی کاربرد وسیعی دارد. نانوکپسول‌ها به عنوان یکی از پرکاربردترین نانوحامل‌های دارویی در درمان بیماری‌هایی نظیر سرطان معرفی شده‌اند. فرایند کپسوله کردن می‌تواند برای اهدافی همچون تبدیل داروهای مایع به حالت جامد، پایداری و محافظت از داروهای حساس به دما عوامل محیطی، ممانعت از تبخیر داروهای فرار، محافظت داروهای با واکنش پذیری بالا از حملات شیمیایی و رفع مشکل ناسازگاری داروها با یکدیگر مورد استفاده واقع شود. ساخت محصول نهایی باید با هدف ایجاد بیشترین اثر دارویی همراه با صرف حداقل انرژی و هزینه صورت گیرد. [۲]

۲- معرفی نانوکپسول

نانوکپسول‌ها دسته‌ای از نانوذرات با ساختارهایی حفره‌ای شکل هستند که در آنها ذرات ریز مایع یا جامد با یک لایه نازک پیوسته از موادی همچون پلیمرها، سرامیک، پروتئین و... در مقیاس نانو پوشش داده شده‌اند. در این میان نانوکپسول‌های پلیمری با پیوندهای کووالانسی قوی‌تری به یکدیگر متصل شده و بنابراین از استحکام خاصی برخوردارند. با توجه به محدودیت‌های عملیاتی در شیوه‌های تهیه، نانوکپسول‌ها می‌توانند مواد فعال را بر روی سطح یا چسبیده به غشاء پلیمری نیز با خود حمل کنند. اندازه ذرات این نانوحامل‌های دارویی در بازه ۱۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر متغیر می‌باشد. [۳، ۱] شکل ۱ شمایی از ساختار نانوکپسول را به طور کلی نمایش می‌دهد.



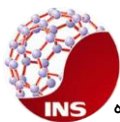
شکل ۱: ساختار نانوکپسول

۳- پلیمر در ساختار نانوکپسول

۳-۱- انواع پلیمرها

ماده اصلی در سنتز نانوکپسول‌ها پلیمرها هستند که به دو دسته طبیعی و مصنوعی تقسیم می‌شوند. پلیمرهای طبیعی شامل کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها می‌باشند. از مهم‌ترین پلیمرهای

مصنوعی نیز می‌توان به پلی‌لاکتیک اسید، پلی‌لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید و پلی‌اپسیلون کاپرولاکتون اشاره نمود. جرم مولکولی، نسبت کوپلیمری، میزان زیست‌سازگاری و سرعت تجزیه پذیری از خصوصیات فیزیکی و شیمیایی هر پلیمر محسوب می‌شوند. [۱، ۴]



(اتیل استات، پروپیلن کرینات، بنزیل الکل و دی کلرو متان)، دارو و روغن (غالباً تری گلیسیرید) و فاز آبی متشکل از ماده پایداریکننده و حلال (آب) خواهد بود. در این حالت غالباً از آب به عنوان فاز رقیق کننده استفاده می شود. فاز آلی تحت شرایط هم زدگی مناسب به فاز آبی اضافه شده و تشکیل امولسیون می دهد. در ادامه افزودن آب به سیستم باعث نفوذ حلال به درون فاز خارجی تر و تشکیل نانو کپسول ها می شود. حذف حلال می تواند با استفاده از تقطیر با توجه به نقطه جوش آن یا فیلتراسیون صورت گیرد. اگر ماده فعال آب دوست باشد، فاز آلی شامل پلیمر مورد استفاده، حلال آلی مناسب (متیلن کلراید یا استون) و فاز آبی حاوی دارو، ماده پایداریکننده و حلال (آب) است. مکانیسم سنتز نانو کپسول مشابه حالت اول است با این تفاوت که پس از تشکیل امولسیون، قبل از افزودن آب باید اتانول جهت مهاجرت حلال به درون فاز خارجی تر به سیستم افزوده شود. در مجموع ترکیب شیمیایی فاز آلی و آبی، غلظت پلیمر، نسبت روغن و پلیمر، اندازه قطرات امولسیون اولیه، حجم فاز آلی و آبی، مدت زمان و شدت هم زدن از عوامل موثر در کنترل اندازه ذرات در این روش محسوب می شوند. [۳،۴] شکل ۲ شمایی از این روش را نمایش می دهد.

۳-۴- روش امولسیون-تبخیر حلال

مراحل اجرای این روش مشابه سایر روش های امولسیونی به این صورت است که ابتدا پلیمر مناسب و دارو در یک حلال آلی فرار (اتیل استات، دی کلرومتان و کلروفرم) حل می شوند تا فاز آلی را تشکیل دهند. در ادامه فاز آبی به صورت محلولی از آب و پایداریکننده مناسب به منظور تشکیل امولسیون با فاز آلی مخلوط می شود. ساخت امولسیون در این مرحله با دستگاه هموژنایزر یا اولتراسونیک با سرعت بالا و به دو شکل (o/w) و (w/o) صورت می گیرد. سپس حذف حلال از محیط با تبخیر معمولی یا تحت فشار کاهش یافته منجر به شکل گیری نانو کپسول ها خواهد شد. جداسازی نانوذرات سنتز شده به وسیله اولتراسانتیفیوژ صورت گرفته و برای حذف مواد اضافی مانند سورفکتانت ها چندین مرتبه شست و شو با آب مقطر انجام می شود. در آخرین مرحله عملیات لیوفیلیزه کردن محصول را برای مصرف مهبی می کند. در این روش اندازه ذرات تحت تاثیر نوع و غلظت پایداری کننده، سرعت هموژنایزر و غلظت پلیمر می باشد. [۴]

۴-۴- روش امولسیون دو گانه

امولسیون های دوگانه سیستم های پیچیده ای با پراکندگی ناهمگون هستند و به دو دسته کلی آب/روغن/آب (w/o/w) و روغن/آب/روغن (o/w/o) تقسیم بندی می شوند. در این روش فاز پراکنده شونده خود یک امولسیون است. امولسیون های دوگانه معمولاً طی دو مرحله فرآیند امولسیون سازی با استفاده از دو سورفکتانت ساخته می شوند. در حالت w/o/w از یک سورفکتانت آب گریز برای پایداری فصل مشترک w/o و تشکیل امولسیون داخلی و یک سورفکتانت آب دوست برای پایداری فصل مشترک w/o/w و تشکیل امولسیون خارجی بهره گیری می شود.

۳-۲- انتخاب پلیمر

با توجه به اینکه بازده سنتز نانو کپسول ها برای داروهای گوناگون با خواص فیزیکی و شیمیایی خاص در پلیمرهای مختلف متفاوت است، انتخاب پلیمر در این ساختارها از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشد. ماهیت آب گریزی یا آب دوستی ماده فعال، هدف اصلی از کپسوله کردن و کاربرد مورد نظر و نیز شرایط زیست محیطی حاکم بر محصول در طول مدت نگه داری و مصرف از مهم ترین عوامل موثر در انتخاب پلیمر مناسب به شمار می روند. سازگاری شیمیایی و بی اثر بودن نسبت به مواد فعال موجود در سیستم، قابلیت از هم گسیختگی به هنگام رهایش دارو، عدم جذب رطوبت، انعطاف پذیری، ثبات بالا و هزینه مناسب از ویژگی های مورد نیاز برای مواد پوشش دهنده می باشند. [۳،۲]

۴- روش های سنتز نانو کپسول

۱-۴- روش نانو ترسیب

در این روش که تحت عنوان جابجایی حلال یا رسوب گیری بین سطحی نیز شناخته می شود، سنتز نانو کپسول نیازمند فاز آلی و آبی است. فاز آلی شامل محلولی از پلیمر مناسب در یک حلال آلی (غالباً استون) یا مخلوطی از حلال های آلی (اتانول، استون، هگزان، متیلن کلراید)، روغن و دارو بوده و فاز آبی شامل حلال (آب) و پایداری کننده می باشد. باید توجه داشت که روغن مورد استفاده حلالیت بالایی در دارو و حلالیت پایینی در پلیمر داشته باشد و در ضمن سمی نباشد. استفاده از تری گلیسیرید به علت داشتن این ویژگی ها بسیار رایج است. برای تهیه نانو کپسول با این روش، فاز آلی به آرامی و قطره قطره به فاز آبی تزریق شده و هم زمان هم زده می شود تا یک سوسپانسیون کلوئیدی ایجاد شود. با ادامه فرآیند هم زدن به تدریج نانو کپسول ها ایجاد می شوند. اختلاف در کشش سطحی عامل اصلی در شکل گیری سریع نانو کپسول هاست. به این صورت که با دور شدن حلال از نواحی با کشش سطحی کمتر پلیمر میل به تجمع روی سطح روغنی پیدا کرده و در نتیجه نانو کپسول تشکیل می شود. در واقع شکل گیری نانو کپسول ها نتیجه تجمع پلیمر روی قطرات امولسیونی پایداری می باشد. طبیعت و غلظت پلیمر در فاز آلی، قطبیت حلال، طبیعت و غلظت سورفکتانت، نسبت فازهای آلی و آبی، سرعت اضافه کردن فاز آلی به آبی و سرعت هم زدن فاز آبی از عوامل موثر در کنترل اندازه ذرات در این روش می باشند. روش نانوترسیب برای کپسوله نمودن داروهای آب گریز مناسب است و محتوای دارویی نسبتاً بالایی را ایجاد می کند. در حالیکه این روش برای داروهای آب دوست به علت مهاجرت سریع دارو به داخل فاز آبی و در نتیجه از دست رفتن دارو بازده پایینی دارد. [3,4] شکل ۲ شمایی از این روش را نمایش می دهد.

۲-۴- روش نفوذ امولسیونی

تهیه نانو کپسول با این روش نیازمند سه فاز آلی، آبی و رقیق کننده می باشد. با این روش می توان هر دو نوع مواد فعال آب دوست و آب گریز را کپسوله نمود. در صورتی که ماده فعال آب گریز باشد، فاز آلی شامل پلیمر مورد استفاده، حلال آلی مناسب

می‌روند. با این وجود تکنیک‌هایی همچون فیلتراسیون، دیالیز و اوتراسانتریفیوژ امکان جداسازی موثری را برای نانوکپسول‌های کوچکی با اندازه ۸۰ تا ۱۵۰ نانومتر فراهم می‌سازد. در این موارد شیوه‌هایی همچون کروماتوگرافی ژل تراوایی کاربرد دارد. [۳]

۶- رهایش دارو

رهاسازی دارو از نانوکپسول‌های پلیمری یکی از مهمترین ویژگی‌های فرمولاسیون دارو در پلیمرمحسوب می‌شود. رهایش دارو می‌تواند به دو صورت انفجاری و کنترل شده رخ دهد.

۶-۱- عوامل موثر بر سرعت رهایش دارو

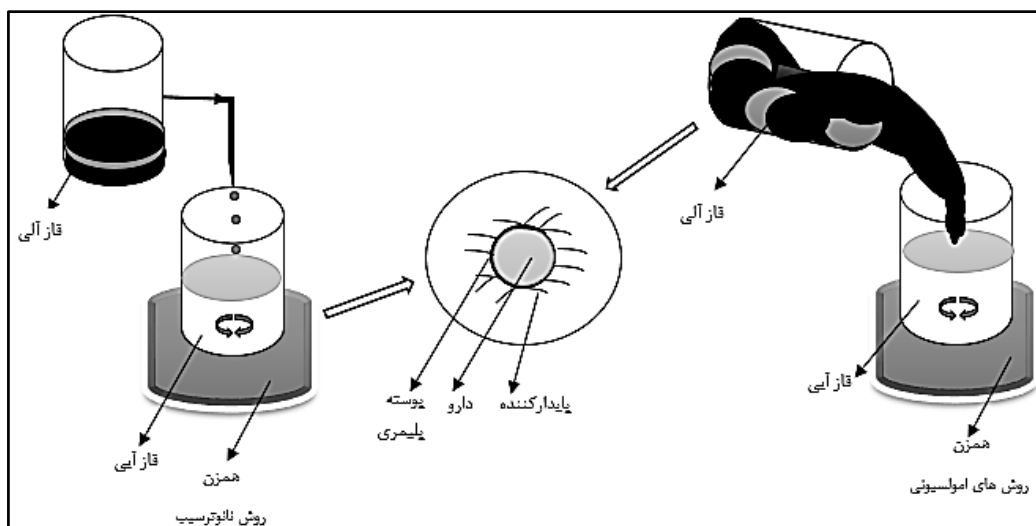
غلظت و خواص فیزیکی و شیمیایی دارو، نوع و غلظت پلیمر، وزن مولکولی و تجزیه پذیری پلیمر، اندازه نانوکپسول ها، pH محیط، بارگیری دارو، دما و زمان تماس از مهم ترین فاکتورهای موثر بر سرعت رهایش دارو محسوب می‌شوند. ذرات بزرگتر نسبت به ذرات کوچکتر، رهاسازی اولیه انفجاری کمتر و رهاسازی کنترل شده طولانی تری دارند. علاوه بر این بارگیری زیاده‌تر دارو موجب انفجار بزرگتر و رهایش سریع تر آن می‌شود. وقتی از پلیمرهایی با قابلیت ایجاد پیوند با دارو مانند PLGA که حاوی گروه‌های کربوکسیلی آزاد است استفاده می‌شود، رهاسازی انفجاری کمتر شده و در برخی حالات حتی از بین می‌رود و رهایش دارو طولانی تر می‌شود. با افزایش وزن مولکولی پلیمر توانایی از هم گسیختگی آن کاهش یافته و سرعت رهایش دارو کمتر خواهد شد. افزایش دما و زمان تماس ذرات با محیط آزادسازی، غالباً موجب افزایش سرعت رهایش دارو می‌شود. [۳،۴]

اما در حالت o/w/o ابتدا سورفکتانت آب دوست و سپس آب گریز مورد استفاده قرار می‌گیرد. تهیه نانوکپسول در این روش نیز همانند دو روش قبل نیازمند فاز آلی و آبی می‌باشد. امولسیون اولیه و ثانویه با روش اولتراسونیک تشکیل می‌شود. در ادامه حذف حلال با روش تبخیر یا استخراج تحت خلا صورت گرفته و نانوکپسول‌ها تشکیل می‌شوند. به طور کلی نوع و غلظت سورفکتانت داخلی و خارجی، ترکیب فازهای آلی و آبی و شرایط تهیه امولسیون‌ها از عوامل موثر در کنترل اندازه ذرات در این روش می‌باشند. [۳،۴]

روش‌های امولسیون‌ی علی‌رغم کاربردهای متعدد با معایبی از قبیل بازده نسبتاً پایین و استفاده از حلال‌های سمی همراه هستند. همچنین در این روش‌ها اغلب دارو به صورت انفجاری رها شده و یا رهایش به صورت کامل صورت نمی‌گیرد. برای داروهایی مانند انسولین که زمان و مقدار رهایش آنها باید به دقت کنترل شود، رهایش تناوبی به رهایش پیوسته ارجحیت دارد. اما این روش‌ها قادر به رهایش تناوبی نیستند. [۳،۴]

۵- جمع‌آوری و خالص‌سازی نانوکپسول‌ها

نانوکپسول‌های ابتدایی بدست آمده از پلیمرها می‌توانند آلوده به حلال‌ها، نمک‌ها، پایدارکننده‌ها و دیگر ترکیباتی باشند که به منظور تضمین خلوص مورد نظر جهت کارایی درون بدن بایستی حذف شوند. به همین منظور انتخاب‌های مختلفی جهت تغلیظ، خالص‌سازی و پایدار ساختن سیستم‌های نانوکپسولی وجود دارد که می‌توان به صورت مستقل یا ترکیبی از آنها استفاده نمود. تبخیر تحت فشار کاهش یافته، شستشو با آب، اولتراسانتریفیوژ، دیالیز و فیلتراسیون از جمله کاربردی‌ترین روش‌ها به شمار



شکل ۲: روش نانو ترسیب و نفوذ امولسیون‌ی در تولید نانو کپسول

۶-۲- مکانیسم‌های رهایش دارو

رایج‌ترین مکانیسم‌های رهاسازی دارو از درون پوسته پلیمری نانوکپسول‌ها را می‌توان به صورت ذیل بیان نمود:
- هیدراسیون و نفوذ: در این روش نانوکپسول در اثر هیدراسیون حجیم شده و این فرایند تا حد انعطاف پوسته پلیمری اطراف نانو

کپسول ادامه می‌یابد. در ادامه ایجاد ترک در سطح غشاء پلیمری امکان نفوذ دارو از داخل آن و سپس از درون غشاء به سیستم بیولوژیکی بدن را فراهم می‌سازد.
- واکنش‌های آنزیمی: در صورتی که پوسته پلیمری با آنزیم‌های تولید شده در اثر واکنش‌های آنزیمی بدن همخوانی داشته باشد،

هدف تاثیرگذار است. اهمیت این فاکتور به شیوه مصرف دارو (اعم از خوراکی، وریدی) بستگی دارد. در مصرف خوراکی محدودیت چندان برای اندازه ذرات وجود ندارد در حالیکه در روش وریدی به منظور عبور نانو ذرات از سدود خونی اندازه آنها لزوما باید کمتر از ۲۰۰ نانومتر باشد. اندازه نانوذرات با روش TEM و DLS قابل تعیین است.

۲-۸- پتانسیل زتا

پتانسیل زتا به عنوان معیاری از بار سطحی نانوذرات شناخته شده و در نانوکپسول ها بیشتر به طبیعت شیمیایی پلیمر و ماده پایدارکننده وابسته است. به طور مثال زمانی که در ساختار نانوکپسول پلیمرهایی با گروه عاملی انتهایی کربوکسیل به همراه پایدارکننده غیریونی وجود داشته باشد، بار سطحی ایجاد شده منفی خواهد بود. در مقابل حضور پلیمرهای کاتیونی همراه با پایدارکننده غیریونی موجب ایجاد بار سطحی مثبت می شود. استفاده از پلیمرها و پایدار کننده های آنیونی به علت جذب سطحی آنها بر روی نانوکپسول مقدار پتانسیل زتا را منفی تر می نماید. به طور کلی مقدار بار سطحی کمتر از ۱۰- میلی ولت (در بازه ۲۵- تا ۳۰- میلی ولت) پایداری مناسبی را به جهت ایجاد سد بالای انرژی بین نانوذرات ایجاد می کند. روش DLS علاوه بر اندازه ذرات قادر به تعیین مقدار پتانسیل زتا (بار سطحی نانوذرات) نیز می باشد. [۳]

۳-۸- مورفولوژی سطح نانوکپسول ها

شکل هندسی ذرات، نحوه قرارگیری آنها در مجاورت یکدیگر و اندازه ذرات در ساختار نانوکپسول ها و بسیاری از سایر نانوحامل های دارویی تحت عنوان مورفولوژی شناخته شده و توسط تست TEM و SEM قابل تعیین است. شکل های ۴ و ۵ نمونه ای از این تستها را نمایش می دهند.

۴-۸- pH محیط

میزان pH نهایی اطراف نانوکپسول های تشکیل شده عمدتاً در بازه ۳ تا ۷/۵ قرار می گیرد. این ویژگی می تواند تعیین کننده پتانسیل زتا و بر مبنای آن پایداری محصول، کنترل کننده اندازه ذرات و نیز موثر در میزان بارگیری دارو باشد. تعیین آن با دستگاه pH متر صورت می گیرد. افزایش pH با کاهش میزان یونیزاسیون دارو منجر به کاهش حلالیت آن و نهایتاً افزایش بارگیری دارو خواهد شد. با بیشتر شدن pH دافعه نانوذرات نیز افزایش یافته و در نتیجه اندازه آنها کاهش می یابد. [۳،۷]

۵-۸- ضخامت پوسته پلیمری اطراف نانوکپسول

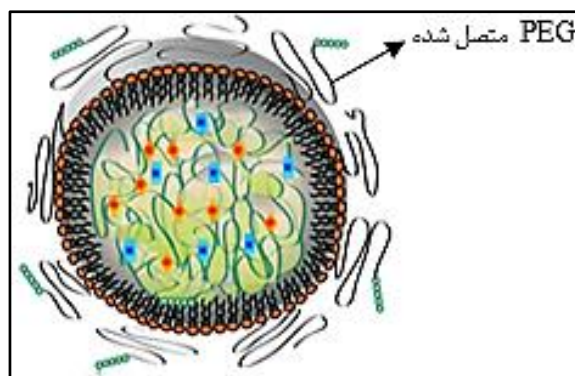
پوسته پلیمری نقش اساسی را در محافظت از دارو و رهاسازی آن ایفا می کند. تعیین ضخامت نانوکپسول ها با روش TEM انجام می شود. این ویژگی تابع روش ساخت نانوکپسول، نوع و غلظت پلیمر می باشد. به نحوی که با افزایش غلظت پلیمر، میزان ضخامت پوسته نانوکپسول نیز افزایش می یابد. [۳]

این واکنش ها باعث ایجاد ترک در غشاء پلیمری شده و موجب پراکندگی دارو در محیط بدن می گردد.

- مجاورت با اشعه مادون قرمز : اشعه مادون قرمز می تواند در عمق بدن انسان جذب شده و به گرما تبدیل شود. مواد حساس به گرما، خاصه پوسته پلیمری در اثر گرما منبسط شده و از هم پاشیده می شود. این عملکرد در واقع همان رهاسازی دارو می باشد. [۴،۹]

۷- اصلاح سطحی

بدن ذرات آب گریز را به عنوان یک ذره بیگانه شناسایی کرده و به سرعت آنها را از جریان خون حذف می کند. به همین منظور در صورتی که پایداری طولانی مدت دارو در بدن مورد نیاز باشد، فرایند اصلاح سطحی جهت جلوگیری از فاگوسیت شدن و شناسایی ذره ضرورت دارد. شیوه های گوناگونی برای اصلاح سطحی پیشنهاد شده است که مهمترین آن ها پوشش سطح نانوذرات با مولکول هایی است که با ایجاد یک لایه آب دوست در سطح نانوذره موجب محافظت آن از فاگوسیت شدن و افزایش مدت زمان گردش پایدار در داخل بدن می شوند. PEG (پلی اتیلن گلیکول) کاربردی ترین ترکیب مورد استفاده در فرایند اصلاح سطحی می باشد. یک پلیمر غیر یونی و آب دوست که زیست سازگاری فوق العاده ای داشته و از طریق پیوند کووالانسی، آمیخته شدن در حین تهیه نانوذره یا جذب سطحی می تواند به سطح نانوذره متصل شود. مولکول هایی نظیر PEO (پلی اتیلن اکساید) و PVP (پلی وینیل پیرولیدین) نیز به منظور اصلاح سطحی مورد استفاده قرار می گیرند. [۵،۶،۸] شکل ۳ شمایی از یک نانوکپسول را همراه با اتصال گروه PEG نمایش می دهد.



شکل ۳: اصلاح سطحی با اتصال PEG به سطح نانوکپسول

۸- تعیین مشخصات نانوکپسول های نهایی

خصوصیات فیزیکی و شیمیایی نانوحامل های دارویی تعیین کننده عملکرد آنها در محیط بیولوژیکی بدن می باشند. برای این منظور آنالیزهای متفاوتی وجود دارد که در ادامه به آنها اشاره می شود.

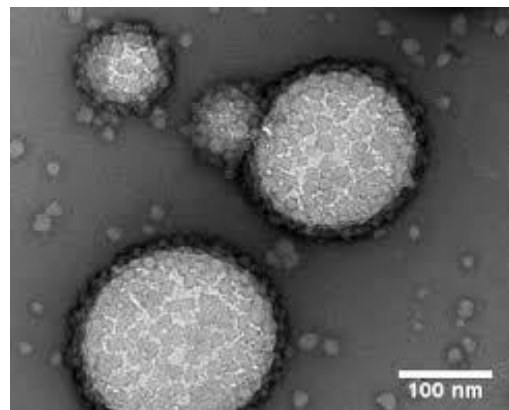
۱-۸- اندازه نانو کپسول ها

اندازه ذرات نانوحامل ها در میزان جذب و نفوذ آنها در بافت

دارو و میزان اولیه آن مقدار داروی بارگیری شده درون نانوذرات را به دست خواهد داد. با تقسیم این مقدار بر جرم نانوذرات بازیابی شده میزان بارگیری دارو مشخص می شود. به کمک تست DSC می توان میزان نانوذرات خالی و محتوی دارو را مشاهده و معین نمود. [۳،۷]

۸-۸- بازده به دام افتادن دارو

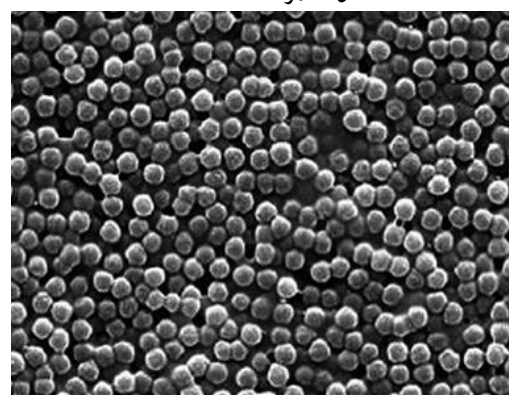
نسبت جرم داروی درون نانوذرات به جرم داروی مورد استفاده در فرمولاسیون تحت عنوان بازده به دام افتادن دارو شناخته می شود. به منظور دستیابی به این فاکتور میزان داروی بارگیری شده بر اساس تئوری تعیین بارگیری دارو مشخص شده و بر مقدار کل دارو تقسیم می شود. [۳،۷]



شکل ۴: نمونه تست TEM

۸-۹- گروه عاملی سطح نانوکپسول ها

گروه عاملی سطح نانوذرات در میزان نفوذ درون سلولی و جذب آنها تاثیرگذار است. تعیین آن از طریق روش های FTIR و XRD امکان پذیر است. [۳]



شکل ۵: نمونه تست SEM

۸-۱۰- رهایش دارو

به منظور بررسی میزان رهایش دارو، محیط بافری که به لحاظ pH مانند محل رهایش دارو درون بدن اعم از معده، روده کوچک، روده بزرگ و... می باشد، شبیه سازی شده و با کمک تست UV یا HPLC مقدار داروی رهاشده از درون نانوذرات به این محیط ها در زمان های مقرر اندازه گیری شده و نتایج به صورت نمودار رهایش دارو بر حسب زمان گزارش می گردد.

۸-۱۱- پایداری نانوکپسول ها

نانوحامل های دارویی باید دارای پایداری قابل قبولی در طول مدت زمان مصرف باشند. نوع و غلظت دارو، نوع پلیمر و جرم مولکولی آن و شرایط محیطی حاکم در زمان ساخت و نگه داری محصول از عوامل موثر در میزان پایداری نانوکپسول ها محسوب می شوند. پایداری نانوذرات به دست آمده با اعمال تغییر دما سنجیده می شود. با افزایش دما تا مقادیر بالاتر از ۴۰°C احتمالاً ساختار پلیمری ضعیف شده، مهاجرت ماده فعال از درون نانوکپسول رخ داده و ناپایداری ظاهر می گردد. [۳]

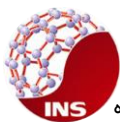
۹- نتیجه گیری

بکارگیری نانوکپسول ها به عنوان یک نانوحامل دارویی می تواند در درمان انواع بیماری ها بویژه تومور و سرطان موثر واقع شود. انتخاب دقیق نوع مواد و روش مورد استفاده در تهیه نانوذرات بر روی بازده و کارایی محصول دارویی در بدن تاثیر بسزایی دارد. تاکنون داروهای پرکاربرد متعددی به ویژه در دسته داروهای ضدسرطانی در ساختار نانوکپسول قرار گرفته اند که از میان آنها می توان به دوکسوروبیسین، پکلیتاکسل، انسولین، تاموکسیفن، کورکومین و... اشاره نمود. مطالعات صورت گرفته حاکی از آن است که قرارگیری این داروها در ساختار نانوکپسول افزایش زیست دسترس پذیری، جذب بالاتر دارو، زمان انقضای طولانی تر،

بازده کپسولاسیون به صورت نسبت جرم نانوذرات بازیابی شده به مجموع جرم مواد پلیمری، دارو و مواد جانبی بیان می شود. میزان بازده به ماهیت دارو و قطبیت آن، نوع پلیمر و پایداریکننده بستگی دارد. در مورد داروهای آب دوست میزان بازده کپسولاسیون حداکثر ۱۰ درصد می باشد در حالیکه این مقدار برای داروهای آب گریز به بیش از ۸۰ درصد افزایش می یابد. زمانی که پلیمر مورد استفاده دارای گروه عاملی آب دوست در ساختار خود باشد، این گروه ها میل به ورود به فاز آبی داشته و موجب نشت دارو از درون نانوکپسول به فاز آبی و به دنبال آن کاهش بازده خواهند شد. [3,7]

۸-۷- میزان بارگیری دارو

میزان بارگیری دارو به شکل نسبت جرم داروی درون نانوذرات به جرم نانوذرات بازیابی شده تعریف می شود. تعیین این ویژگی به کمک تست UV و در موارد پیچیده تر با روش HPLC صورت می گیرد. نانوکپسول های به دست آمده به وسیله حلالی که قابلیت انحلال داروی بارگیری نشده را داشته باشد، شسته می شوند. پس از شستشو بر روی محلولی که حاوی حلال و داروی مازاد بوده و فاقد نانوذرات حاوی دارو می باشد، یکی از دو تست مذکور صورت گرفته و با توجه به میزان جذب ایجاد شده در حداکثر طول موج مربوط به دارو و تطابق آن با منحنی استاندارد دارو غلظت داروی بارگیری نشده تعیین می گردد. تفاضل مقدار مازاد



Opinion in Solid State and Materials Science.2002;6:319-327.

7. ThirumalaGovender ,SnjezanaStolnik , Martin C. Garnett , LisbethIllum , Stanley, S. Davis. PLGA nanoparticles prepared by nanoprecipitation- drug loading and release studies of a water soluble drug. Journal of Controlled Release.1998;57;171-185.

8. Maria Teresa Peracchia ,RuxandraGref , Yoshiharu Minamitake , AviDomb , Noah Lotan5, Robert Langer. PEG-coated nanospheres from amphiphilic diblock and multiblock copolymers_ Investigation of their drug encapsulation and release characteristics. Journal of Controlled Release.1996; 46:223-231.

9. Susanne Fredenberg ,MarieWahlgren , Mats Reslow , Anders Axelsson. The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid) - based drug delivery systems—A review.International Journal of Pharmaceutics.2011; 415: 34- 52.

کاهش دوز مصرفی دارو، رهایش کنترل شده در بافت و عضو هدف و به طور کلی بهبود عملکرد مواد دارویی در محیط بدن را به دنبال داشته است.

۱۰- منابع

1. www.nano.ir
2. NitikaAgnihotri ,Ravinesh Mishra , ChiragGoda , Manu Arora. Microencapsulation – A Novel Approach in Drug Delivery. Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences. 2012; 2(1):1-20.
3. C.E. Mora – Huertas, H. Fessi, A. Elaissari. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. International Journal of Pharmaceutics.2009; 385:113-142.
4. Nagavarma B V N, Hemantk.s.Yadav, AyazA ,Vasudhal.S , Shivakumar H.G. Different Techniques For Preparation Of Polymeric Nanoparticles. Asian J Pharm Clin Res.2012; 3(5):16-23.
5. AvneshKumari ,Sudesh Kumar Yadav, Subhash C. Yadav. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.2010; 75:1-18.
6. M.L. Hans, A.M. Lowman. Biodegradable nanoparticles for drug delivery and targeting. Current