

## بررسی روش های سنتز نانوکپسول ها به عنوان نانوحامل های دارویی

فرانک دهقانی، نفیسه فرهادیان، امیربی ریایی

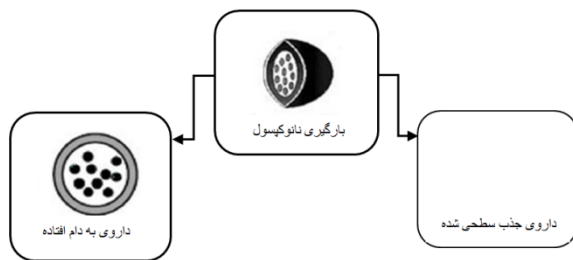
گروه مهندسی شیمی، دانشکده مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد

### چکیده

استفاده از روش های سنتی دارورسانی در درمان بیماری ها با مشکلات متعددی از جمله آسیب رسانی به بافت های سالم، افزایش دوز مصرفی، هدررفت دارو و منقضی شدن آن در مدت زمان محدود مواجه است. بهبود اثربخشی دارو، ارتقاء فراهم زیستی، قابلیت هدف گیری بهتر سلول ها، 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 مهم ترین مزایای نانوحامل های دارویی به عنوان سامانه های نوین دارورسانی در مقابل روش های سنتی به شمار می روند. یکی از مهم ترین نانوحامل های دارویی که در این مقاله به شرح ساختار، روش های سنتز و تعیین خصوصیات آن پرداخته خواهد شد، نانوکپسول می باشد.

**واژه های کلیدی:** نانوکپسول، رهایش دارو، اصلاح سطحی، بازده کپسولاسیون، بارگیری دارو.

n.farhadian@um.ac.ir



شکل ۱- ساختار نانوکپسول

### ۱- مقدمه

امروزه فناوری نانو در شاخه های گوناگون علمی از جمله نانوپزشکی کاربرد وسیعی دارد. نانوکپسول ها به عنوان یکی از پرکاربردترین نانوحامل های دارویی در درمان بیماری هایی نظیر سرطان معرفی شده اند. فرایند کپسوله کردن می تواند برای اهدافی همچون تبدیل داروهای مایع به حالت جامد، پایدارسازی و محافظت داروهای حساس به 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 [2].

### ۲- معرفی نانوکپسول

نانوکپسول ها دسته ای از نانوذرات با ساختارهایی حفره ای 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 شده اند. در این میان نانوکپسول های پلیمری با پیوندهای کووالانسی قوی تری به یکدیگر متصل شده و بنابراین از استحکام خاصی برخوردارند. با توجه به محدودیت های عملیاتی در شیوه های تهیه، نانوکپسول ها می توانند مواد فعال را بر روی سطح یا چسبیده به غشاء پلیمری با خود حمل کنند. اندازه ذرات این نانوحامل های دارویی در بازه ۱۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر متغیر می باشد [3,1]. شکل ۱ شمایی از ساختار نانوکپسول را به طور کلی نمایش می دهد.

### ۳- پلیمر در ساختار نانوکپسول

#### ۳-۱ انواع پلیمرها

ماده اصلی در سنتز نانوکپسول ها پلیمرها هستند که به دو دسته طبیعی و مصنوعی تقسیم می شوند. پلیمرهای طبیعی شامل کربوهیدرات ها و پروتئین ها می باشند. از مهم ترین پلیمرهای مصنوعی نیز می توان به پلی لاکتیک اسید، پلیلاکتیک-کو-گلیکولیک اسید و پلی اپسیلون کاپرولاکتون اشاره نمود. جرم مولکولی، نسبت کوپلیمری، میزان زیست سازگاری و سرعت تجزیه پذیری از خصوصیات فیزیکی و شیمیایی هر پلیمر محسوب می شوند [1,4].

#### ۳-۲ انتخاب پلیمر

با توجه به اینکه بازده سنتز نانوکپسول 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

#### ۲-۴ روش نفوذ امولسیون

تهیه نانوکپسول 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 (اتیل استات، پروپیلن کرینات، بنزین الکل و دی کلرو متان)، دارو و روغن (غالباً تری گلیسیرید) و فاز آبی متشکل از ماده پایدارکننده 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 یا 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 پایدارکننده و حلال (آب) است. مکانیسم سنتز نانوکپسول 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 [3,4]. 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 پایدارکننده مناسب به منظور تشکیل امولسیون با فاز آلی مخلوط می شود. ساخت امولسیون در این مرحله با دستگاه همزنایزر یا اولتراسونیک با سرعت بالا و به دو شکل (o/w) و (w/o/w) صورت می گیرد. سپس حذف حلال از محیط با تبخیر معمولی یا تحت فشار کاهش یافته منجر به شکل گیری نانوکپسول ها خواهد شد. جداسازی نانوذرات سنتز شده به وسیله اولتراسانتریفیوژ 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 مهیا می کند. در این روش اندازه ذرات تحت تاثیر نوع و غلظت پایدار کننده، سرعت همزنایزر و غلظت پلیمر می باشد [4].

#### ۴-۴ روش امولسیون دو گانه

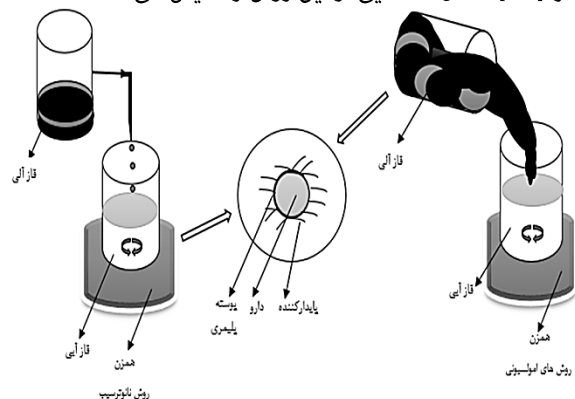
امولسیون های دوگانه سیستم های پیچیده ای با پراکندگی ناهمگون هستند و به دو دسته کلی آب/روغن/آب (w/o/w) و روغن/آب/روغن (o/w/o) تقسیم بندی می شوند. در این روش فاز پراکنده شونده خود یک امولسیون است. امولسیون های دوگانه معمولاً طی دو مرحله فرآیند امولسیون سازی با استفاده از دو سورفکتانت ساخته می شوند. در حالت w/o/w از یک

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 [2,3].

#### ۴-روش های سنتز نانوکپسول

##### ۱-۴ روش نانو ترسیب

در این روش که تحت عنوان جابجایی حلال یا رسوب گیری بین سطحی نیز شناخته می شود، سنتز نانوکپسول 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 پایدار 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 نانوکپسول 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 کلونیدی 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 نانوکپسول 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 نانوکپسول تشکیل می شود. در واقع شکل گیری نانوکپسول ها نتیجه تجمع پلیمر روی قطرات امولسیونی پایدار 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.



شکل ۲- روش نانوترسیب و نفوذ امولسیون در تولید نانوکپسول

رهایش دارو طولانی تر می شود. 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 می شود [3,9].

#### ۲-۶ مکانیسم های رهایش دارو

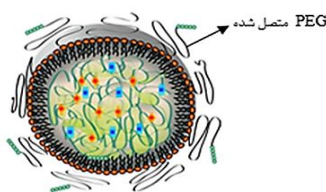
رایج ترین مکانیسم های رهاسازی دارو از درون پوسته پلیمری نانوکپسول ها را می توان به صورت ذیل بیان نمود:  
- هیدراسیون و نفوذ: در این روش نانوکپسول در اثر هیدراسیون حجیم شده و این فرایند تا حد انعطاف پوسته پلیمری اطراف نانو کپسول ادامه می-یابد. در ادامه ایجاد ترک در سطح غشاء پلیمری امکان نفوذ دارو از داخل آن و سپس از درون غشاء به سیستم بیولوژیکی بدن را فراهم می سازد.

- واکنش های آنزیمی: در صورتی که پوسته پلیمری با آنزیم های تولید شده در اثر واکنش های آنزیمی بدن همخوانی داشته باشد، 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 [4,1,9].

#### 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 [5,6,8]. 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

سورفکتنت آب گریز برای پایداری فصل مشترک w/o و تشکیل امولسیون داخلی و یک سورفکتنت آب دوست برای پایداری فصل مشترک w/o/w و تشکیل امولسیون خارجی بهره گیری می شود. اما در حالت w/o ابتدا سورفکتنت آب دوست و سپس آب گریز مورد استفاده قرار می گیرد. تهیه نانوکپسول در این روش نیز همانند دو روش قبل نیازمند فاز آلی و آبی می باشد. امولسیون اولیه و ثانویه با روش اولتراسونیک تشکیل می شود. در ادامه حذف حلال با روش تبخیر یا استخراج تحت خلا صورت گرفته و نانوکپسول ها تشکیل می شوند. به طور کلی نوع و غلظت سورفکتنت داخلی و خارجی، ترکیب فازهای آلی و آبی و شرایط تهیه امولسیون ها از عوامل موثر در کنترل اندازه ذرات در این روش می باشند [3,4].

۱) روش های امولسیونی علی رغم کاربردهای متعدد با معایبی از قبیل بازده نسبتاً پایین و استفاده از حلال های سمی همراه هستند. همچنین در این روش ها اغلب دارو به صورت انفجاری رها شده و یا رهایش به صورت کامل صورت نمی گیرد. برای داروهایی مانند انسولین که زمان و مقدار رهایش آنها باید به دقت کنترل شود، رهایش تناوبی به رهایش پیوسته ارجحیت دارد. اما این روش ها قادر به رهایش تناوبی نیستند [3,4].

#### ۵- جمع آوری و خالص سازی نانوکپسول ها

نانوکپسول های ابتدایی بدست آمده از پلیمرها می توانند آلوده به حلال ها، نمک ها، پایدارکننده ها و دیگر ترکیباتی باشند که به منظور تضمین خلوص مورد نظر جهت کارایی درون بدن بایستی حذف شوند. به همین منظور انتخاب های مختلفی جهت تغلیظ، خالص سازی و پایدار ساختن سیستم های نانوکپسولی وجود دارد که می توان به صورت مستقل یا ترکیبی از آنها استفاده نمود. تبخیر تحت فشار کاهش یافته، شستشو با آب، اولتراسانتریفیوژ، دیالیز و فیلتراسیون از جمله کاربردی ترین روش ها به شمار می روند. با این وجود تکنیک هایی همچون فیلتراسیون، دیالیز و اولتراسانتریفیوژ امکان جداسازی موثری را برای نانوکپسول های کوچکی با اندازه ۸۰ تا ۱۵۰ نانومتر فراهم می سازد. در این موارد شیوه هایی همچون کروماتوگرافی ژل تراوایی کاربرد دارد [3].

#### ۶- رهایش دارو

رهاسازی دارو از نانوکپسول های پلیمری یکی از مهمترین ویژگی های فرمولاسیون دارو در پلیمر محسوب می شود. رهایش دارو می تواند 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 فاکتور های موثر بر سرعت رهایش دارو محسوب می شوند. ذرات بزرگتر نسبت به ذرات کوچکتر، رهاسازی اولیه انفجاری کمتر و رهاسازی کنترل شده طولانی تری دارند. علاوه بر این بارگیری زیادتر دارو موجب انفجار بزرگتر و رهایش سریع تر آن می شود. وقتی از پلیمرهایی با قابلیت ایجاد پیوند با دارو مانند PLGA که حاوی گروه های کربوکسیلی آزاد است استفاده می شود، رهاسازی انفجاری کمتر شده و در برخی حالات حتی از بین می رود و

### 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.

#### ۸-۱ اندازه نانو کپسول ها

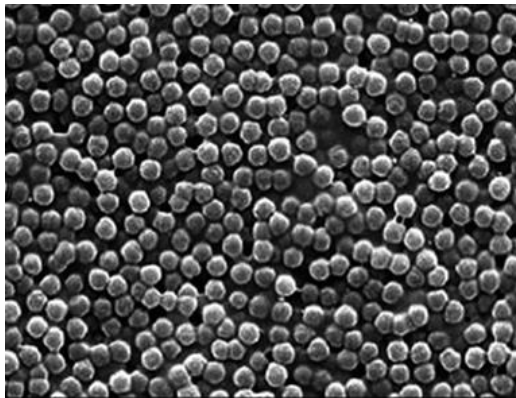
اندازه ذرات نانوحامل ها در میزان جذب و نفوذ آنها در بافت هدف تاثیرگذار است. اهمیت این فاکتور به شیوه مصرف دارو (اعم از خوراکی، وریدی) بستگی دارد. در مصرف خوراکی محدودیت چندان برای اندازه ذرات وجود ندارد در حالیکه در روش وریدی به منظور عبور نانو ذرات از سدود خونی اندازه آنها لزوماً باید کمتر از ۲۰۰ نانومتر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

#### ۸-۲ 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 [3].

#### ۸-۳ 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.



شکل ۵- نمونه تست SEM

#### 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 [3,7].

#### ۵-۸ ضخامت پوسته پلیمری اطراف نانوکپسول

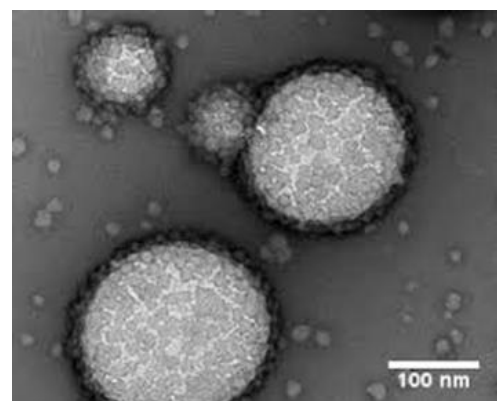
پوسته پلیمری نقش اساسی را در محافظت از دارو و رهاسازی آن ایفا می کند. تعیین ضخامت نانوکپسول ها با روش TEM انجام می شود. این ویژگی تابع روش ساخت نانوکپسول، نوع و غلظت پلیمر می باشد. به نحوی که با افزایش غلظت پلیمر، میزان ضخامت پوسته نانوکپسول نیز افزایش می یابد [3].

#### ۶-۸ بازده کپسولاسیون

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 پایدارکننده 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].

#### ۷-۸ 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



شکل ۴- نمونه تست TEM



هدف و به طور کلی بهبود عملکرد مواد دارویی در محیط بدن را به دنبال داشته است.

#### ۱۰- مراجع

1. www.nano.ir
2. Nitika Agnihotri, Ravinesh Mishra, Chirag Goda, 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, Ayaz A, Vasudhal.S, Shivakumar H.G. Different Techniques For Preparation Of Polymeric Nanoparticles. Asian J Pharm Clin Res. 2012; 3(5):16-23.
5. Avnesh Kumari, 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 Opinion in Solid State and Materials Science. 2002; 6:319–327.
7. Thirumala Govender, Snjezana Stolnik, Martin C. Garnett, Lisbeth Illum, 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, Ruxandra Gref, Yoshiharu Minamitake, Avi Domb, Noah Lotan, 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, Marie Wahlgren, 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.

در حداکثر طول موج مربوط به دارو و تطابق آن با منحنی استاندارد دارو غلظت داروی بارگیری نشده تعیین می گردد. تفاضل مقدار مازاد 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 [3,7].

#### 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 [3,7].

#### ۹-۸ 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 XRD و FTIR امکان پذیر است [3].

#### ۱۰-۸ 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 رهائیده 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.

#### ۱۱-۸ 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 [3].

#### 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، کاهش دوز مصرفی دارو، رهایش کنترل شده در بافت و عضو