

## مروری بر روش‌های نانوکپسوله کردن ترکیبات زیستی و بررسی مکانیزم رهایش آنها

آتنا عاشور، زهره بهرامی\*

دانشکده نانوفناوری، پردیس علوم و فناوری‌های نوین، دانشگاه سمنان، سمنان

### چکیده

امروزه استفاده از مواد زیستی چه به صورت مکمل دارو و چه به صورت غذاهای غنی شده مورد توجه قرار گرفته است. این مواد خواص مختلفی مانند ضدالتهابی، ضدسرطانی، ضد دیابتی، تقویت کننده سیستم ایمنی و ضد میکروبی را از خود نشان داده اند. اگر چه این ترکیبات از منابع طبیعی منشا می‌گیرند اما در برابر شرایط محیطی از پایداری کمی برخوردار هستند. کپسوله کردن یک روش موثر است که می‌تواند پایداری شیمیایی و بیولوژیکی ترکیبات زیستی را افزایش دهد و همچنین از آن‌ها در برابر واکنش‌های اجتناب ناپذیر محافظت کند. نانوکپسول‌ها در مقایسه با کپسول‌های میکرو نسبت سطح به حجم بالاتری دارند و برای کاربردهای زیستی درون تنی و برون تنی بسیار مورد توجه هستند. نانوکپسول‌های پلیمری می‌توانند از انواع پلیمرهای طبیعی یا مصنوعی تهیه شوند. ترکیبات زیست فعال کپسوله شده باید در مکان و زمان مناسب آزاد شوند. مکانیزم‌های آزادسازی متعددی برای ترکیبات زیست فعال محبوس شده پیشنهاد شده است که از آن جمله می‌توان به انتشار ساده، تورم و تجزیه اشاره کرد. رهایش تحت تاثیر شرایط محیطی مانند حلال، دما، فشار، فعل و انفعالات مولکولی، تغییر در اندازه منافذ و از هم پاشیدگی شبکه قرار دارد. در مقاله پیش رو مروری خواهیم داشت بر روش‌های نانوکپسوله کردن ترکیبات زیستی و بررسی مکانیزم رهایش آنها.

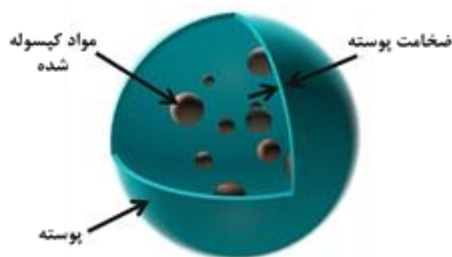
**واژه‌های کلیدی:** کپسوله کردن، نانوحامل‌ها، ترکیبات زیستی، رهایش، پوشش‌ها

ایمیل نویسنده مسئول: [Bahrani.zoh@semnan.ac.ir](mailto:Bahrani.zoh@semnan.ac.ir)

### ۱- مقدمه

کپسوله کردن به عنوان فرآیندی برای به دام انداختن یک ماده در داخل ماده دیگر تعریف می‌شود. کپسول‌ها به عنوان وسیله انتقال با قطر چند نانومتر تا چند میلی‌متر تولید می‌شوند. ماده‌ای که محصور می‌شود را می‌توان ماده هسته، عامل فعال، فاز داخلی یا فاز محموله نامید. ماده‌ای که برای کپسوله کردن استفاده می‌شود پوشش، پوسته، مواد حامل، مواد دیوار، فاز خارجی یا ماتریس نامیده می‌شود [۱]. شکل ۱ شمای کلی فرآیند کپسوله سازی را نشان می‌دهد. از دلایل اصلی محصور سازی می‌توان به جداسازی مواد ناسازگار، افزایش پایداری، حمل و نقل ایمن مواد سمی، آزادسازی کنترل شده و هدفمند ترکیبات فعال کپسوله شده و پوشاندن خواص ارگانولپتیک مانند رنگ، طعم و بوی مواد اشاره کرد [۲]. کپسوله سازی فرآیندهای تخریب مانند اکسیداسیون

یا هیدرولیز را کند می‌کند یا تا زمانی که محصول در محل مورد نظر تحویل داده شود از تخریب آن جلوگیری می‌کند. بنابراین، جزء فعال زیستی بدون تغییر باقی می‌ماند [۳].



شکل ۱. شمای کلی فرآیند کپسوله سازی

در مقاله پیش رو ضمن معرفی انواع کپسوله سازی و کاربردهای آن، مروری خواهیم داشت بر **دنیای نانو** روش‌های نانوکپسوله‌سازی و مکانیزم رهایش ترکیبات زیستی محصور شده در داخل آنها.

### ۳- کاربرد کیپسوله سازی

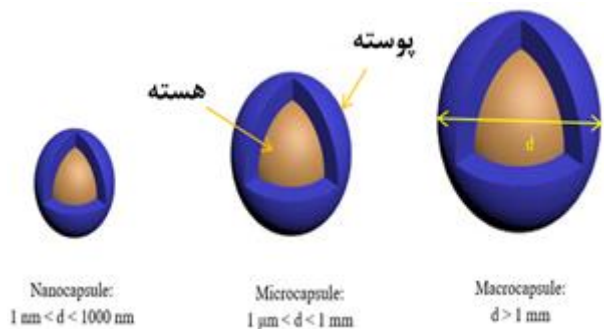
کاربردهای کیپسوله‌سازی در زمینه‌های مختلف مانند مواد غذایی، دارویی، آرایشی و بهداشتی و نانوالکترونیک مورد توجه است [۵]. صنایع غذایی از انواع مواد موثره مانند طعم‌دهنده‌ها، رنگ‌ها، مواد معدنی، ویتامین‌ها، مواد مغذی، ضد میکروبی‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها استفاده می‌کنند و به دلیل حساسیت این ترکیبات به عوامل محیطی از محصور شدن آنها با استفاده از سیستم‌های تحویل کمک گرفته می‌شود [۸]. مواد مورد استفاده برای کیپسوله سازی در بخش مواد غذایی عمدتاً بیومولکول‌های طبیعی هستند که باید از ماده فعال در برابر شرایط محیطی محافظت کرده و در عین حال با این مواد واکنش ندهند [۱].

در سال‌های اخیر، این فناوری در صنعت داروسازی، عمدتاً برای کنترل زمان مورد نیاز برای انتشار داروها مقبولیت گسترده‌ای به دست آورده است [۵]. تلاش‌های کنونی در زمینه تحویل دارو شامل توسعه تحویل هدفمند است که در آن دارو فقط در ناحیه هدف بدن آزاد می‌شود. فرآیند تحویل دارو به اندازه فعالیت واقعی دارو در تعیین اثر درمانی مهم است. برای اثر درمانی بهینه، مقدار مناسب دارو باید در زمان مناسب به مکان مناسب برسد. در نتیجه، فرمول‌های دارویی پیشرفته توسعه یافته‌اند که صرفاً یک دارو را با سرعت خاصی آزاد نمی‌کنند، بلکه دارو را به روشی آزاد می‌کنند که دانشمندان و مهندسان داروسازی طراحی کرده‌اند [۶].

اسانس‌ها (EOs)<sup>۱</sup> حاوی انواع مختلفی از ترکیبات شیمیایی مانند آلکالوئیدها، ایزوفلاون‌ها، فلاونوئیدها، مونوترپن‌ها، کاروتنوئیدها، اسیدهای فنولیک و آلدئیدها با خواص بیولوژیکی هستند و به دلیل کاربرد گسترده‌ترشان، توجهات را در عرصه تجاری به خود جلب کرده‌اند. با این حال، هنگامی که این ترکیبات در معرض شرایط محیطی سخت قرار می‌گیرند، می‌توانند از نظر شیمیایی ناپایدار شده و تخریب، تخییر و یا اکسید شوند [۹]. نانوکپسوله‌سازی اسانس‌ها می‌تواند موجب افزایش پایداری، رهایش کنترل شده و کاهش اثرات سمی و جانبی شود و فعالیت شیمیایی و بیولوژیکی آن‌ها را برای مدت زمان طولانی تری حفظ کند [۱۰].

### ۲- نانوکپسوله سازی

فرآیند کیپسوله‌سازی را می‌توان بر اساس اندازه ذرات به دست آمده به سه نوع کیپسول‌ها یا حامل‌های نانو (کمتر از یک میکرومتر)، میکرو (۱-۱۰۰۰ میکرومتر) و ماکرو (بیش از ۱۰۰۰ میکرومتر) طبقه‌بندی کرد (شکل ۲) [۴].

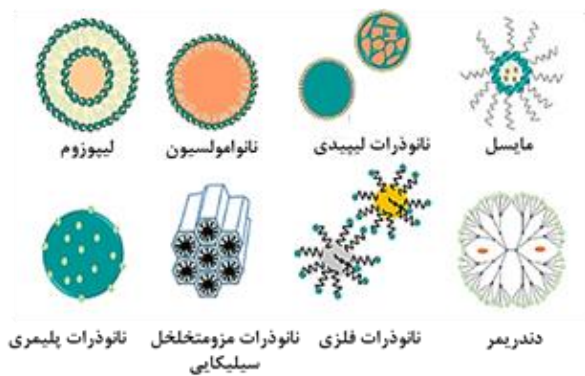


شکل ۲. انواع فرآیند کیپسوله سازی

نانوکپسوله‌سازی نشان‌دهنده پیشرفت قابل توجهی در زمینه کیپسوله‌سازی است که امکان تولید حامل‌های بسیار کوچک در مقیاس نانو را فراهم می‌کند. نانوکپسول‌ها علاوه بر اندازه ذرات کوچکشان، سطح ویژه بزرگی دارند. اندازه‌ی کوچک و مساحت سطح بالا موجب افزایش چسبندگی آنها به سلول‌ها و تحویل موثرتر مواد زیست فعال کیپسوله شده می‌شود [۵]. البته باید توجه داشت که مکانیزم آزادسازی تا حد زیادی به ترکیب و ساختار دیواره‌های کیپسول بستگی دارد [۶]. رسیدن به محدوده اندازه نانو، این ذرات را قادر می‌سازد تا حامل‌های بالقوه‌ای برای بسیاری از مولکول‌های بیولوژیکی مانند پروتئین‌ها، DNA و ویروس‌ها باشند. به همین دلیل نانوکپسوله‌ها کاربردهای بسیار مهمی در علوم زیستی مانند ژن درمانی، تحویل دارو، تصویربرداری، نشانگرهای زیستی، حسگرهای زیستی و تکنیک‌های جدید کشف دارو دارند [۷].

با وجود کاربردهای قابل توجه نانوکپسول‌ها، حوزه اصلی نگرانی مربوط به اندازه کوچک آنها است. زیرا نانوحامل‌ها می‌توانند از غشای یک سلول عبور کرده و باعث آسیب ژنتیکی و جهش ناخواسته شوند [۳].

<sup>1</sup> essential oils



کیسوله‌سازی برای محصولات کشاورزی، آفت‌کش‌های مصنوعی، کودها و سایر مواد شیمیایی کشاورزی نیز مفید است و محصولات تهیه شده با استفاده از کیسولاسیون طبیعی نه تنها از دست دادن حاصلخیزی خاک را متوقف می‌کنند بلکه به بهبود حاصلخیزی خاک نیز کمک می‌کنند. به دلیل نامشخص بودن شرایط محیطی مانند باران، گاهی اوقات عوامل موثر در کودها و سموم قبل از شروع بارندگی تجزیه می‌شوند و هیچ تاثیری در جوانه زنی و رشد نمی‌گذارند. مواد شیمیایی کشاورزی تهیه شده با استفاده از کیسولاسیون منجر به آزادسازی کنترل شده مواد فعال شده و می‌توانند در زمان مناسب مانند بارندگی در رشد تاثیرگذار باشند [۱۱، ۱۲].

کیسولاسیون در مهندسی عمران برای تهیه بتن‌های خود ترمیم شونده کاربرد دارد. بر اساس بررسی‌های انجام شده ترک خوردگی اصلی‌ترین علت کاهش طول عمر بتن است. بتن‌های خود ترمیم شونده با استفاده از فناوری کیسوله سازی تولید می‌شوند. در این تکنیک کیسول‌هایی با استفاده از موادی مانند محلول سیلیکات سدیم تهیه می‌شوند. هنگامی که به دلیل ترک خوردگی پاره می‌شوند، محلول سیلیکات سدیم در ماتریکس آزاد شده و با هیدروکسید کلسیم (مواد بتن) واکنش می‌دهد تا هیدرات سیلیکات کلسیم تشکیل شود که به ترمیم ترک بتن کمک می‌کند [۱۱].

با توجه به آنکه انتخاب روش کیسوله سازی و کاربرد نانوکپسول حاصل تحت تاثیر پوشش مورد استفاده برای این فرآیند است، در ادامه به معرفی انواع پوشش‌های پرکاربرد برای نانوکپسوله کردن می‌پردازیم.

#### ۴- پوشش‌های کیسوله سازی

همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است لیپوزوم‌ها، نیوزوم‌ها، میسل‌ها، نانوامولسیون‌ها، نانوذرات لیپیدی جامد، نانوذرات پلیمری، دندریمرها، نانوذرات فلزی و نانوذرات مزومتخلخل سیلیکایی از جمله موادی هستند که به عنوان پوشش در کیسوله سازی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۳]. در ادامه به اختصار به معرفی هریک از این پوشش‌ها می‌پردازیم.

شکل ۳. برخی از پوشش‌های مورد استفاده در کیسوله‌سازی لیپوزوم‌ها از دو لایه لیپیدی با فضای آبی داخلی تشکیل شده‌اند که می‌توانند برای ترکیب و تحویل چندین ترکیب فعال زیستی و داروها استفاده شوند. این حامل‌ها می‌توانند مواد بیوشیمیایی آبدوست و آبگریز را به صورت همزمان در خود محصور کنند [۷].

نیوزوم‌ها از نظر ساختاری شبیه لیپوزوم‌ها هستند. این ترکیبات دارای ساختاری لایه ای هستند که توسط سورفکتانت‌های غیریونی و کلسترول تشکیل شده‌اند. به دلیل ماهیت غیر یونی سمیت کمی دارند و از نظر اسمزی فعال و در مایعات داخلی پایدار هستند که منجر به محافظت بهتر از ترکیب زیستی محصور شده و در نهایت افزایش شاخص درمانی می‌شود [۱۴].

میسل‌ها عوامل نانوکپسوله سازی کروی کوچکی هستند که قطر آنها بین ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر است. ظرفیت بارگذاری مناسب و پایداری بیولوژیکی میسل‌ها می‌تواند برای آزادسازی موثر، تنظیم شده و هدفمند ترکیبات زیست فعال به کار گرفته شوند [۱۵]. میسل‌ها برای انتقال ترکیبات آبگریز نیز استفاده شده‌اند. این نانوذرات انحلال ترکیبات مختلف را افزایش داده و انتشار آن‌ها را در داخل یک سیستم اوتیکی طولانی‌تر می‌کنند. نانوکپسوله‌سازی مبتنی بر لیپوزوم و میسل اکنون توسط سازمان غذا و دارو (FDA)<sup>۲</sup> تایید شده است [۱۴].

نانوامولسیون‌ها توسط دو مایع غیرقابل اختلاط ایجاد می‌شوند. این حامل‌ها از ادغام یک فاز پراکنده، محیط پراکنده و همچنین یک امولسیفایر تشکیل می‌شوند. نانوامولسیون‌ها برای انتقال مواد رنگ‌زا، مولکول‌های طعم‌دهنده، آنتی‌اکسیدان‌ها و ترکیبات ضد میکروبی مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۱۶].

ترکیبات فنلی، اسانس‌ها، ویتامین‌ها و غیره استفاده کرده‌اند [۱۹].

دندریمرها نسل جدیدی از نانوذرات پلیمری هستند که جذب پوستی دارو‌ها یا ترکیبات زیست فعال را افزایش می‌دهند. دندریمرها از سه بخش هسته کانونی، بلوک‌های ساختمانی با چندین لایه داخلی دارای واحدهای تکرار شونده و گروه‌های عملکردی محیطی متعدد تشکیل شده‌اند [۱۳].

نانوذرات فلزی و اکسید فلزی با ابعادی بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر در کاربردهای زیست‌پزشکی مانند حسگرهای زیستی، انتقال ژن، برچسب‌گذاری سلولی و تحویل دارو بسیار مورد توجه هستند. پرکاربردترین نانو ذرات در دارورسانی عبارتند از: نقره (Ag)، اکسید آهن ( $Fe_3O_4$  و  $Fe_2O_3$ )، طلا (Au)، روی اکسید (ZnO) و مس (Cu) [۲۰].

نانوذرات مزومتخلخل سیلیکایی (MSN) در اوایل دهه ۱۹۹۰ کشف شدند. این نانوذرات دارای مزایایی زیادی برای کاربرد به عنوان حامل دارو و ترکیبات زیست فعال هستند که از آن جمله می‌توان به مساحت سطح و حجم حفره زیاد، پایداری شیمیایی و حرارتی بالا، امکان اصلاح سطح و تنظیم اندازه حفرات و عدم سمیت اشاره کرد [۲۰]. نانوحامل‌های مغناطیسی به ما این امکان را می‌دهند که مکان عامل درمانی را ردیابی کنیم، به طور مداوم روند درمانی را کنترل کنیم و در نهایت اثربخشی درمان را ارزیابی کنیم. هدفگیری فعال نانو حامل‌های مغناطیسی را می‌توان از طریق میدان‌های مغناطیسی خارجی یا با اصلاح سطوح آنها با لیگاندهایی که می‌توانند با نشانگرهای زیستی خاص تعامل داشته باشند، انجام داد [۲۱].

### ۵. روش‌های کپسوله سازی

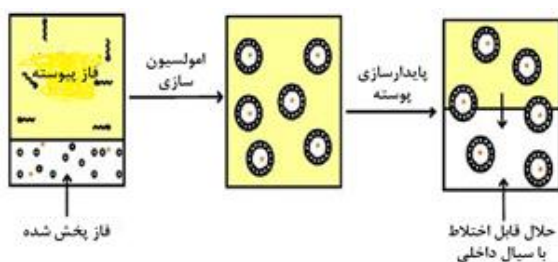
انتخاب روش کپسوله سازی مناسب بسیار مهم است. افزایش، حفظ یا کاهش فعالیت زیستی به برهمکنش‌های ایجاد شده بین گروه‌های عاملی ترکیب کپسوله شده و نانومواد محصور کننده بستگی دارد. تکنیک‌های مختلفی برای نانوکپسوله سازی توسعه یافته است. در تکنیک‌های مبتنی بر رویکرد بالا به پایین (امولسیون سازی، امولسیون‌سازی - تخخیر حلال) کاهش اندازه ذرات و همچنین شکل‌دهی ساختار حاصل می‌شود. در روش‌های

نانوذرات لیپیدی حاوی قطرات لیپیدی هستند که با مواد سطحی پوشش داده شده و در یک محیط آبی پراکنده شده‌اند. فاز لیپیدی یا به طور جزئی یا کامل جامد می‌شود و در نتیجه توانایی آنها برای محافظت از مواد شیمیایی آسیب پذیر زیست فعال را افزایش می‌دهد. نانوذرات لیپیدی را می‌توان برای تحویل از طریق مسیرهای دهانی، تزریقی و ترانس درمال به کار برد. [۱۴]. اگر چه به دلیل هزینه کم، نرخ آزادسازی بهینه، زیست تخریب پذیری و ایمنی بسیار مورد توجه هستند اما در مقایسه با لیپوزوم‌ها و نانوامولسیون‌ها کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۷].

در بین همه نانوحامل‌ها، نانوحامل‌های مبتنی بر پلیمر و لیپید از جذابیت خاصی برخوردار هستند. هر دو نوع، حلالیت را افزایش داده، سمیت را کاهش می‌دهند، رهایش را طولانی می‌کنند و تحویل هدفمند دارو را ممکن می‌سازند. علی‌رغم وجود این ویژگی‌های مشترک، نانوذرات پلیمری با کنترل دقیق ویژگی‌های ذرات و سهولت اصلاح سطح، از پایداری بالاتری برخوردار هستند [۱۸]. نانوذرات پلیمری، ذرات کلونیدی متشکل از مواد درشت مولکول از منابع مصنوعی یا طبیعی هستند. پلیمرهای مصنوعی که معمولاً برای ساخت نانوذرات پلیمری استفاده می‌شوند عبارتند از: پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید) (PLGA)، پلی (اتیلن گلیکول)، پلی (بوتیل سیانواکریلات)، اتیل سلولوز، سلولز استات فتالات، و پلی (وینیل الکل) [۱۳].

نانوذرات پلی‌ساکاریدی به عنوان حامل‌هایی مناسب برای ترکیبات دارویی شناخته شده‌اند که موجب انتشار کنترل شده، هدفمند و طولانی مدت دارو‌ها در بدن میزبان می‌شوند. با توجه به طبیعت آمفیپاتیک‌شان تمایل زیادی نسبت به غشاهای مخاطی موجود در دستگاه گوارش و تنفسی دارند، در نتیجه موجب سهولت انتقال ترکیبات دارویی می‌شوند [۱۴]. کیتوزان به عنوان یک پلی‌ساکارید زیست فعال، به دلیل ویژگی‌های شیمیایی و بیولوژیکی منحصر به فردش مانند چند کاتیونی بودن، زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری، به‌طور گسترده به‌عنوان حامل مورد استفاده قرار گرفته است. دانشمندان نانو ساختارهای مختلفی مانند نانوذرات، نانو هیپروژل‌ها، نانوالیاف و نانوکامپوزیت‌ها را از کیتوزان تولید کرده و با موفقیت به عنوان نانوحامل برای محصور کردن طیف متنوعی از ترکیبات فعال زیستی مانند

بلوک‌های ساختمانی اولیه، مانند یون‌ها و اتم‌ها سنتز می‌شوند. مهم‌ترین روش‌های شیمیایی عبارتند از امولسیون، سوسپانسیون، رسوب‌گذاری، سل-ژل و پلیمریزاسیون. در این روش‌ها نانوکپسول‌هایی با خلوص و یکنواختی بالا، اندازه ذرات کوچک، توزیع اندازه بهتر، همگنی شیمیایی خوب و واکنش پذیری بیشتر سنتز می‌شوند. اکثر روش‌های شیمیایی بر اساس تشکیل امولسیون است. امولسیون سوسپانسیونی از قطرات کوچک (با قطر کمتر از ۱۰۰۰ نانومتر) یک مایع است که در مایع دوم مخلوط نمی‌شود و معمولاً توسط یک امولسیفایر پایدار می‌شود. امولسیون‌ها شامل امولسیون‌های معمولی، امولسیون‌های چند لایه، میکرو امولسیون‌ها، نانو امولسیون‌ها، امولسیون‌های لیبیدی جامد یا امولسیون‌های دوگانه هستند. به طور کلی، کپسوله کردن با استفاده از روش‌های «امولسیون‌سازی» ابتدا شامل ایجاد یک امولسیون از هسته مایع در یک فاز پیوسته با استفاده از فرایندهای تکان دادن، هم زدن، همگن‌سازی یا اسپری کردن است. در مرحله دوم، از طریق پلیمریزاسیون آلی پوسترهای در اطراف هسته اولیه تشکیل می‌شود. کنترل بر روی خواص سیستم‌های نانوکپسوله‌سازی مبتنی بر امولسیون را می‌توان با تنظیم فاز پراکنده و همچنین ساختار امولسیون‌ها به دست آورد [۲]. شمای کلی این روش در شکل ۵ نشان داده شده است.

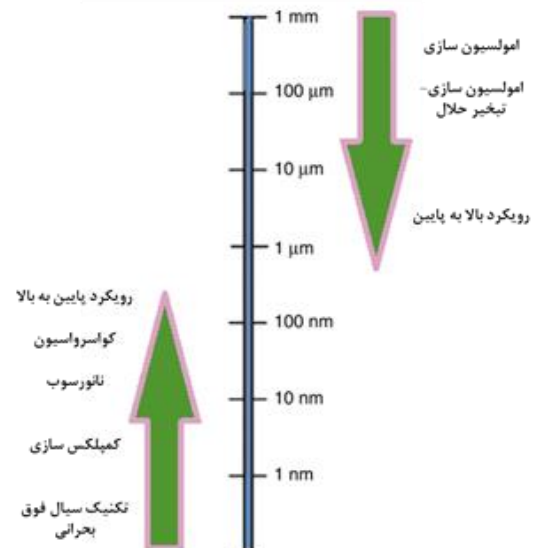


شکل ۵. شمای کلی روش امولسیون سازی

## ۲-۵- روش های فیزیکوشیمیایی

روش‌های فیزیکوشیمیایی فرایندهایی هستند که از هر دو روش شیمیایی و فیزیکی در طول نانوکپسوله‌سازی استفاده می‌کنند. به عنوان مثال، «نانو کپسوله‌سازی وارونگی فاز» (PIN) روشی بسیار کارآمد برای کپسوله‌سازی داروها، پروتئین‌ها

مبتنی بر رویکرد پایین به بالا (کوآسرواسیون<sup>۴</sup>، نانورسوب، کمپلکس‌سازی) تولید ذرات متکی بر خودآرایی یا خودسازماندهی مولکول‌ها است (شکل ۴). روش‌های امولسیون‌سازی و کوآسرواسیون برای کپسوله‌سازی ترکیبات زیستی آبدوست و چربی دوست استفاده می‌شوند. کمپلکس‌سازی، امولسیون‌سازی-تبخیر حلال و نانورسوب عمدتاً برای ترکیبات چربی دوست قابل استفاده هستند [۲۲]. روش‌های رایج‌تر دیگر را می‌توان در سه خانواده اصلی طبقه‌بندی کرد: فرایندهای کپسوله‌سازی شیمیایی، فیزیکوشیمیایی و فیزیکی-مکانیکی. فرایندهای شیمیایی و فیزیکوشیمیایی شامل آن دسته از روش‌هایی است که در آن واکنش‌های شیمیایی در تشکیل نانوکپسول نقش دارند. در مقابل، در روش‌های فیزیکی-مکانیکی، هیچ واکنش شیمیایی در تشکیل نانوکپسول دخیل نیست و معمولاً فقط شکل‌گیری صورت می‌گیرد [۲]. در ادامه این روش‌ها به تفصیل مورد بررسی قرار می‌گیرند.



شکل ۴. روش‌های کپسوله‌سازی با دو رویکرد بالا به پایین و پایین به بالا

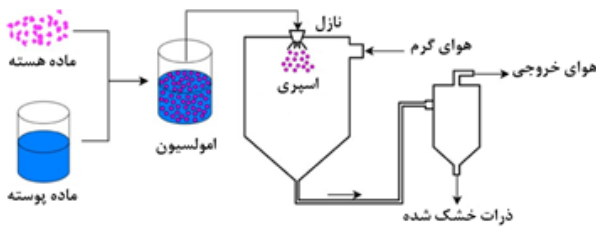
## ۱-۵- روش های شیمیایی

روش‌های شیمیایی، تکنیک‌هایی هستند که در آنها نانوکپسول‌ها از طریق فرایندهای هسته‌زایی و رشد

<sup>5</sup>Phase Inverse Nanocapsulation

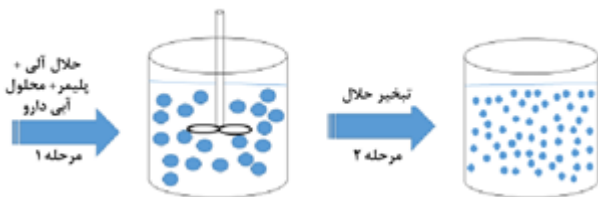
<sup>4</sup> Coacervation

سیکلون (دمای خروجی) مکیده می شوند. ذرات خشک شده جداسازی و جمع آوری می شوند. راندمان روش خشک کردن اسپری در کپسولاسیون تحت تأثیر تعدادی از پارامترها، از جمله نرخ جریان خوراک، مواد پوشش، دمای خوراک و دمای ورودی/خروجی قرار دارد [۲۴]. شکل ۷ شماتیکی از این روش را نشان می دهد.



شکل ۷. شماتیک روش خشک کردن با اسپری

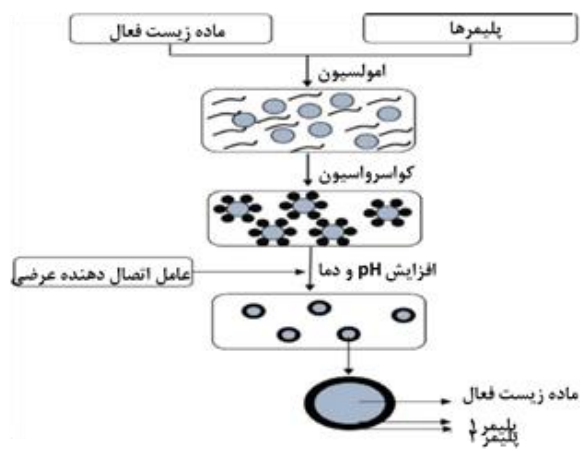
تبخیر حلال/ استخراج با حلال روشی مبتنی بر انحلال یک پلیمر در یک حلال آلی غیر قابل اختلاط با آب، مانند دی کلرومتان یا کلروفرم است که در آن مواد هسته حل یا پراکنده می شوند. سپس مخلوط به صورت قطره ای به محلول آبی اضافه می شود تا قطرات پلیمری کوچک حاوی مواد محصور شده تشکیل شود و سپس حلال حذف می شود (شکل ۸) [۲۵].



شکل ۸. مراحل روش تبخیر حلال

پاشش الکتریکی یک روش ساده از پایین به بالا برای ساخت کپسول هایی با قطر زیر میکرومتر است. همان طور که در شکل ۹ دیده می شود، این یک روش متمایز کردن مایع با استفاده از نیروهای الکتریکی است. در "پاشش الکتریکی"، مایعی که از یک نازل مویرگی خارج می شود، با ننگ داشتن نازل در پتانسیل الکتریکی بالا، تحت فشار برشی الکتریکی قرار می گیرد که باعث می شود مایع به صورت قطرات ریز پراکنده شود [۲].

یا DNA در نانوکره های پلیمری زیست تخریب پذیر است. "کواسرواسیون" نمونه دیگری از روش های فیزیکی شیمیایی است. همان طور که در شکل ۶ مشاهده می شود این روش شامل سه مرحله اصلی است: (۱) تشکیل امولسیون روغن در آب که در آن قطرات روغنی مواد هسته در محلول آبی پلیمر پراکنده می شوند. (۲) تشکیل پوشش ناشی از تغییر در فاز آبی (۳) تثبیت پوشش با عملیات حرارتی [۲۳].

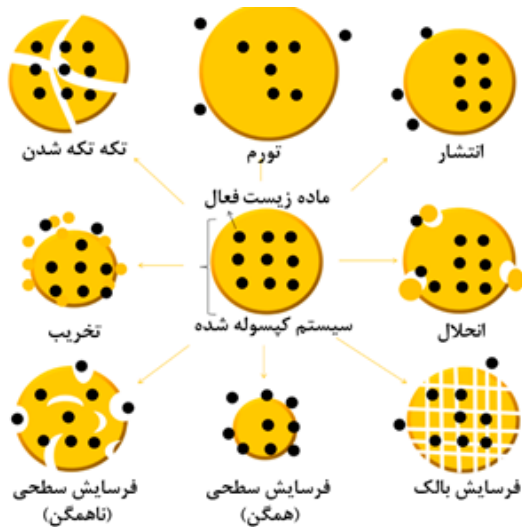


شکل ۶. مراحل مختلف روش کواسرواسیون

### ۳-۵- روش های فیزیکی مکانیکی

مهم ترین روش های فیزیکی-مکانیکی برای محصور کردن گونه های مورد نظر در مقیاس نانومتر عبارتند از:

۱. خشک کردن با اسپری
۲. تبخیر با حلال/ استخراج با حلال
۳. تکنیک های مبتنی بر کپسوله سازی الکتریکی (الکتروپاشی) [۲]. خشک کردن با اسپری به دلیل هزینه کم، سادگی، انعطاف پذیری، محافظت بهتر و راندمان کپسوله سازی می تواند به عنوان یک تکنیک جهانی کپسوله سازی در نظر گرفته شود. مکانیسم خشک کردن با اسپری شامل اتمی شدن محلول خوراک در یک دستگاه اتمایزر است. خوراک با عبور از دستگاه اتمایزر به داخل محفظه خشک کن متمایز می شود. هوای گرم شده در حال خشک کردن (در دمای مجاز) به موازات قطرات متمایز شده در حال گردش است که منجر به خشک شدن ناگهانی این قطرات می شود. ذرات خشک شده به پایین محفظه فرود می آیند و در آنجا توسط



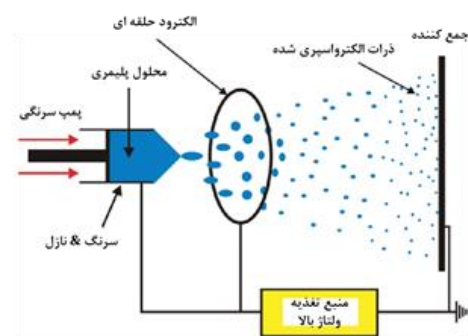
شکل ۱۰. مکانیزم‌های مختلف رهایش ماده زیست فعال کپسوله شده

در مکانیزم تورم، رهایش به دلیل جذب حلال به وسیله حامل اتفاق می‌افتد. سرعت رهایش در این مکانیزم تحت تأثیر سرعت تورم و مدت زمان مورد نیاز برای نفوذ ماده کپسوله شده درون سیستم متورم قرار دارد. مکانیزم تخریب معمولاً در حامل‌های پلیمری دیده می‌شود. زنجیره‌های پلیمری در این نوع از حامل‌ها تحت تأثیر شرایط فیزیولوژیکی و یا میکروارگانیسم‌ها تجزیه و یا تخریب می‌شوند. چنانچه حامل تحت شرایط محیطی مانند فشار، تنش برشی، تغییرات pH و فعالیت آنزیمی تجزیه شود، مکانیزم رهایش تکه تکه شدن خواهد بود [۲۶].

با توجه به تنوع موجود در مکانیزم‌های رهایش، می‌توان بر اساس کاربرد مورد نظر طراحی سامانه رهایشی را به گونه‌ای انجام داد که رهایش ماده موثره با مکانیزم خاصی انجام شود. به عنوان مثال، در تولید شوینده‌ها از انحلال دیواره پوسته برای آزادسازی آنزیم کپسوله شده به منظور حذف لکه‌ها استفاده می‌کنند و یا در صنعت داروسازی با هدف رهاسازی پایدار و کنترل شده، محصولات نانو کپسوله شده برای رهایش از طریق مکانیزم تخریب یا انتشار در پوسته طراحی می‌شوند [۲].

#### ۷. جمع بندی و چشم اندازی به آینده

اگر چه استفاده از فناوری نانو برای کپسوله کردن ترکیبات فعال زیستی، موجب بهبود پایداری و افزایش فعالیت زیستی آنها شده اما نگرانی‌هایی در رابطه با ایمنی و سمیت این نانو مواد وجود دارد. به



شکل ۹. شماتیک روش پاشش الکتریکی

#### ۶. رهایش مواد محصور در کپسول

آزادسازی ماده زیست فعال محصور شده در حامل‌ها به عوامل مختلفی مانند نوع ماده فعال زیستی، ماهیت سیستم تحویل و شرایط محیطی دارد. انتشار مواد محصور شده می‌تواند به صورت کنترل شده و کنترل نشده انجام شود [۱۱]. همان‌طور که در شکل ۱۰ نشان داده شده است، به طور کلی رهایش می‌تواند از طریق مکانیزم‌هایی مانند انتشار، انحلال، تورم، فرسایش، تخریب و تکه تکه شدن انجام شود [۲۶]. متداول‌ترین مکانیزم رهایش، انتشار است که می‌تواند بر اساس گرادیان غلظتی موجب هدایت ماده فعال موثره از داخل حامل به سمت محیط پیرامونی شود. طراحی سیستم‌های کپسوله کردن که مکانیزم رهایش در آنها انحلال است در مقایسه با سایر سیستم‌ها ساده‌تر است. در این نوع از سیستم‌ها انحلال حامل و یا کپسوله کردن ماده زیست فعال همراه با یک ترکیب قابل انحلال عامل تحریک کننده برای رهایش است. مکانیزم فرسایش به دو صورت انجام می‌شود: (۱) فرسایش سطحی که در آن تخریب فقط در قسمت خارجی حامل اتفاق می‌افتد و (۲) فرسایش بالک که در آن تمامی قسمت‌های حامل تخریب می‌شود. فرسایش سطحی می‌تواند به صورت همگن و ناهمگن انجام شود.

- Crops and Products, 2022. **186**: p. 115198.
4. Rashwan, A.K., et al., *Potential micro-/nano-encapsulation systems for improving stability and bioavailability of anthocyanins: An updated review*. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2023. **63**(19): p. 3362-3385.
  5. Alu'datt, M.H., et al., *Encapsulation-based technologies for bioactive compounds and their application in the food industry: A roadmap for food-derived functional and health-promoting ingredients*. Food Bioscience, 2022. **50**: p. 101971.
  6. Gupta, S. and P. Kumar, *Drug delivery using nanocarriers: Indian perspective*. Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences, 2012. **82**: p. 167-206.
  7. Ferreira, C.D. and I.L. Nunes, *Oil nanoencapsulation: development, application, and incorporation into the food market*. Nanoscale research letters, 2019. **14**: p. 1-13.
  8. Santos, M.B. and E.E. Garcia-Rojas, *Recent advances in the encapsulation of bioactive ingredients using galactomannans-based as delivery systems*. Food Hydrocolloids, 2021. **118**: p. 106815.
  9. Tavares, L., et al., *Rheological and structural trends on encapsulation of bioactive compounds of essential oils: A global systematic review of recent research*. Food Hydrocolloids, 2022. **129**: p. 107628.
  10. Zhu, Y., et al., *Encapsulation strategies to enhance the antibacterial properties of essential oils in food system*. Food Control, 2021. **123**: p. 107856.

همین دلیل توسعه و تجاری سازی این نانوحامل‌ها مستلزم تحقیقات بیشتری است. افزون بر این، استفاده از روش‌های تولید مناسب که بتوان با حفظ کیفیت، راندمان تولید قابل قبولی نیز داشت یک چالش مهم و اساسی به شمار می‌آید. امید است که در آینده ای نه چندان دور پیشرفت‌های زیادی برای رفع این محدودیت‌ها حاصل شود.

بازار جهانی نانوکپسول‌ها در سال ۲۰۱۵، ۱/۹ میلیارد دلار گزارش شده و پیش بینی می‌شود تا سال ۲۰۲۵ نرخ رشد سالانه ۷/۹٪ را تجربه کند. یکی از فاکتورهای اصلی رشد این بازار، سرمایه‌گذاری شرکت‌های مختلف در تحقیق و تجاری سازی نانوکپسول‌ها است. شرکت‌هایی مانند BioDelivery Cerulean، CARLINA، Camurus، Sciences NanoSphere، NanoNutra، Pharma Inc. Health Science و L'Oreal از پیشگامان این صنعت به شمار می‌آیند. محصولات تجاری مختلفی مانند DaunoXomo و Combindex، Abraxane، بازار آمده اند ولی محصولات بسیاری همچنان در دست تولید هستند. آمریکای شمالی پیشتاز بازار نانوکپسول‌ها است. پیش بینی می‌شود آسیا و اقیانوسیه نیز رشد سود آوری را تا سال ۲۰۲۵ داشته باشند. ژاپن به عنوان یک کشور توسعه یافته در تلاش است تا این مواد را در کاربردهای متعددی مانند کشاورزی، مهندسی ژنتیک و لوازم آرایشی به کار گیرد. چین و هند هم با فعالیت‌های تحقیقاتی، برگزاری سمپوزیوم‌ها و کنفرانس‌ها برآیند تا در آینده نزدیک سهمی از این بازار کسب نمایند.

#### ۸. منابع

1. Pandit, J., M. Aqil, and Y. Sultana, *Nanoencapsulation technology to control release and enhance bioactivity of essential oils*, in *Encapsulations*. 2016, Elsevier. p. 597-640.
2. Cano-Sarabia, M. and D. Maspoch, *Nanoencapsulation*, in *Encyclopedia of Nanotechnology*, B. Bhushan, Editor. 2014, Springer Netherlands: Dordrecht. p. 1-16.
3. Guía-García, J.L., et al., *Micro and nanoencapsulation of bioactive compounds for agri-food applications: A review*. Industrial



20. Carvalho, S.G., et al., *Advances and challenges in nanocarriers and nanomedicines for veterinary application*. International journal of pharmaceutics, 2020. **580**: p. 119214.
21. Zhu, J., J. Wang, and Y. Li, *Recent advances in magnetic nanocarriers for tumor treatment*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023. **159**: p. 114227.
22. Pisoschi, A.M., et al., *Nanoencapsulation techniques for compounds and products with antioxidant and antimicrobial activity-A critical view*. European journal of medicinal chemistry, 2018. **157**: p. 1326-1345.
23. Oprea, I., et al., *Nano-encapsulation of citrus essential oils: Methods and applications of interest for the food sector*. Polymers, 2022. **14**(21): p. 4505.
24. Bakshi, R.A., et al., *Bioactive constituents of saffron plant: Extraction, encapsulation and their food and pharmaceutical applications*. Applied Food Research, 2022. **2**(1): p. 100076.
25. Javadzadeh, Y., et al., *Preparation and physicochemical characterization of naproxen-PLGA nanoparticles*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2010. **81**(2): p. 498-502.
26. Boostani, S. and S.M. Jafari, *A comprehensive review on the controlled release of encapsulated food ingredients; fundamental concepts to design and applications*. Trends in Food Science & Technology, 2021. **109**: p. 303-321.
11. Sonawane, S.H., et al., *Current overview of encapsulation. Encapsulation of Active Molecules and Their Delivery System*, 2020: p. 1-8.
12. Ayyaril, S.S., et al., *Recent progress in micro and nano-encapsulation techniques for environmental applications: A review*. Results in Engineering, 2023: p. 101094.
13. Aljuffali, I.A., et al., *Nanoencapsulation of tea catechins for enhancing skin absorption and therapeutic efficacy*. AAPS PharmSciTech, 2022. **23**(6): p. 187.
14. Deb Pal, A., *Nanoencapsulation Systems for Bioactive Compounds*. Nanotechnology in Functional Foods, 2022: p. 61-86.
15. Weisany, W., et al., *Targeted delivery and controlled released of essential oils using nanoencapsulation: A review*. Advances in Colloid and Interface Science, 2022. **303**: p. 102655.
16. Aswathanarayan, J.B. and R.R. Vittal, *Nanoemulsions and their potential applications in food industry*. Frontiers in Sustainable Food Systems, 2019. **3**: p. 95.
17. Mukherjee, S., S. Ray, and R. Thakur, *Solid lipid nanoparticles: a modern formulation approach in drug delivery system*. Indian journal of pharmaceutical sciences, 2009. **71**(4): p. 349.
18. Han, H., et al., *Polymer-and lipid-based nanocarriers for ocular drug delivery: Current status and future perspectives*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2023: p. 114770.
19. Akbari-Alavijeh, S., R. Shaddel, and S.M. Jafari, *Encapsulation of food bioactives and nutraceuticals by various chitosan-based nanocarriers*. Food Hydrocolloids, 2020. **105**: p. 105774.



## A review of the methods of nanoencapsulation of biological compounds and the investigation of their release mechanism

Atena ashour, Zohreh Bahrami\*

Department of Nanotechnology, Faculty of New Sciences and Technologies, Semnan University, Semnan, Iran

**Abstract:** Today, the use of biological materials, both in the form of drug supplements and in the form of enriched foods, has been considered. These substances have shown various properties such as anti-inflammatory, anticancer, antidiabetic, immune system booster, and antimicrobial. Although these compounds originate from natural sources, they have little stability against environmental conditions. Encapsulation is an effective method that can increase the chemical and biological stability of biological compounds and also protect them from inevitable reactions. Compared with microcapsules, nanocapsules have a higher surface-to-volume ratio and are of great interest for in vivo and ex vivo biological applications. Polymeric nanocapsules can be prepared from natural or synthetic polymers. Encapsulated bioactive compounds should be released at the right time and place. Several release mechanisms have been proposed for trapped bioactive compounds, including simple diffusion, swelling, and decomposition with diffusion. Release under the influence of environmental conditions such as solvent, temperature, pressure, molecular interactions, changes in pore size, and network disintegration.

**Keywords:** encapsulation, nanocarriers, biological compounds, release, coatings

\*[Bahrami.zoh@semnan.ac.ir](mailto:Bahrami.zoh@semnan.ac.ir)