# سنتز نانوذره‌های لیپیدی جامد و تأثیر سرمابان در پایداری اندازهٔ آن ها

پروانه پاکروان*+

گروه شیمی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران

**چکیده:** *نانوذره‌های لیپیدی جامد سامانه‌های حامل دارویی کلوئیدی را تشکیل می دهندکه جایگزینی برای حامل‌های کلوئیدی مانند امولسیون ها، لیپوزوم ها، و میکرو و نانوذره‌های پلیمری هستند. نانوذره‌های لیپیدی جامد به شکل کروی با قطر متوسط بین ۱ تا ۱۰۰۰ نانومتر هستند که در آب یا محلول فعال کننده سطحی آبی منتشر شده‌اند. برای سنتز این ذره‌ها از روش‌های بسیاری استفاده می‌شود. استفاده از روش های متنوع باعث شده داروهای گوناگون آب گریز و آب دوست در داخل نانوذره‌های لیپیدی بارگیری شوند. با این حال پایدار سازی فیزیکوشیمیایی نانوذارت لیپیدی برای مصرف طولانی مدت یکی از هدف‌های عمده در صنایع دارویی می‌باشد. در این مطالعه بررسی‌هایی در حضور و بدون حضور سرمابان برای پایدار نمودن نانوذره‌های لیپیدی مورد توجه قرار گرفته است. مطالعه نشان داد که غلظت ۱ درصد سوکروز باعث پایداری اندازه نانوذره‌ها پس از یک دوره نه ماهه می‌شود. همچنین مطالعه رهش آزمایشگاهی نشان داد که نانوذره‌های لیپیدی پایدار شده تغییر در پروفایل رهش را نشان نمی‌دهند.*

**واژه‌های کلیدی:** *نانوذره‌های لیپیدی؛ فعال کننده سطحی؛ پایدارسازی؛ سوکروز؛ سرمابان؛ انتقال دارو.*

**KEYWORDS:** *Lipid nanoparticles; Surfactant; Stabilization; Sucrose; Cryoprotectant; Drug delivery.*

## مقدمه

درحقیقت نانوفناوری پزشکی فن به‌کار گیری تدبیرهای نانوفناوری در حیطه پزشکی است که به موضوع‌هایی مانند سامانه‌های نوین دارورسانی، داروهای هوشمند، روش‌های تشخیص بیماری ها، معرفی فراورده‌ها و تجهیزهای نوین پزشکی مانند نانوروبات‌ها و بافت های مصنوعی می پردازد و هدف آن بهبود کیفیت زندگی با ایجاد تحول جدی و عظیم در بخش بهداشت و درمان است [۱، ۲]. در این میان سامانه‌های دارورسانی نانو با معرفی نانوذره‌های لیپیدی [۳]، نانوذره‌های پلیمری [۴]، نانو ذره‌های مغناطیسی [۵] و موردهای همانند کمک شایانی در نانوپزشکی بوده‌اند.

نانوذره‌های لیپیدی جامد از آغاز سال ۱۹۹۰ میلادی به عنوان عامل دارویی جایگزین برای انتقال دارو نسبت به سامانه‌های کلوئیدی معمول مانند لیپوزوم‌ها، امولسیون‌ها، میکرو ذره‌ها و نانوذره‌های پلیمری ایجاد شدند [۶ ، ۷]. این نانوذره‌ها از لیپیدهای جامد (لیپیدهایی که در دمای اتاق و دمای بدن جامد هستند) ساخته می‌شوند و توسط فعال کننده‌های سطحی پایدار می‌شوند [۸].

نانوذره‌های لیپیدی به طور معمول از هسته‌ی جامد آب گریز (تری گلیسریدهای بسیار خالص، مخلوط کمپلکس‌های گلیسرید، یا حتی موم‌ها که توسط تک لایه‌ی فسفولیپیدی یا سوفکتانت های پایدار کننده احاطه شده‌اند) تشکیل می‌شوند. هسته‌ی جامد می‌تواند دارای داروی حل شده یا پراکنده در بستر خود باشد، همچنین انتهای آب‌گریز فسفولیپید در بافت چربی قرار می‌گیرد [۹، ۱۰].

فایده‌هایی که در استفاده از این حامل‌ها به دست می‌آید می‌توان

*عهده دار مکاتبات

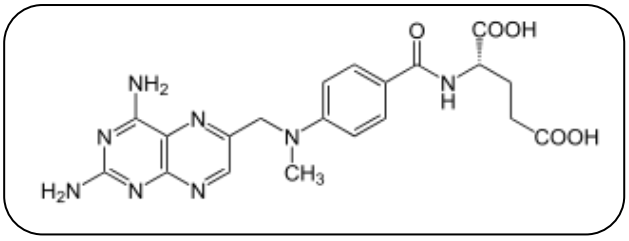
+E-mail: pakravanparvaneh20@gmail.com

به پایداری داروی افزایش یافته، نداشتن سمیت بدنی حامل، رها شدن کنترل شده ی دارو و استفاده نکردن از حلال‌های آلی در روش تهیه اشاره کرد. یک برتری عمده‌ی این حامل‌ها نسبت به نانوذره-های پلیمری این است که آن‌ها از ترکیب‌های لیپیدی زیست سازگار بدنی که سمیت مزمن و حاد را کاهش می‌دهند تشکیل می‌شوند [۱۲، ۱۱]. این نانوذره‌ها به طور مؤثری برای انتقال پروتئین‌ها و پپتیدها استفاده می‌شوند [۱۳].

نانوذره‌های لیپیدی جامد از هزینه‌های بالا که برای تهیه‌ی لیپوزوم‌ها مورد نیاز است جلوگیری می‌کنند. همچنین این حامل‌ها در مقایسه با سامانه‌هایی مانند لیپوزوم‌ها مشکل‌های ذخیره‌سازی و نشت کم‌تری دارند [۱۴]. آن‌ها به طور عمده از هسته جامد آب گریز، دارای تک لایه‌ای از پوشش فسفولیپیدی تشکیل می‌شوند، که هسته‌ی آن می‌تواند دارای داروی حل شده یا منتشر شده در شبکه چربی با دمای ذوب بالا و یک لایه فسفولیپید باشد. در نبود فسفولیپید از فعال کننده سطحی در فرایند تهیه نانوذره‌های لیپیدی استفاده می‌شود. تا به امروز دانشمندان مشتق‌های متفاوتی از فسفولیپید تهیه کرده‌اند و آن‌ها را به عنوان پوسته (لایه‌ی بیرونی) نانو حامل ها به کار برده اند [۱۵]. در این حالت فسفولیپید سنتز شده که دارای ویژگی دوگانه دوستی می‌باشد در لایه ی بیرونی نانوذره‌های لیپیدی جامد قرار می‌گیرد که در آن قسمت آب دوست فسفولیپید به سمت بیرون و سر آب گریز آن به سمت هسته‌ی داخلی قرار می‌گیرد. نانوذره‌های هسته ـ پوسته به روش‌های گوناگونی تولید می‌شوند و هر روزه روش تازه‌ای از تولید این مواد در مقاله‌ها منتشر می‌شود [۱۶].

متوتروکسات (شکل ۱) یک آنتاگونیست فولات می باشد که باعث مهار آنزیم هایی نظیر دی هیدروفولات ردوکتاز که در مسیر فولات نقش دارند می‌شود و باعث توقف سیکل سلولی در فازهای G1 و یا S می‌شود و در نتیجه باعث توقف رشد سلولی می‌شود [۱۷]. متوتروکسات از سال ۱۹۵۳ میلادی برای درمان انواع گوناگونی از سرطان‌ها مانند کوریوکارسینوم، لوسمی حاد لنفوبلاستیک، لوسمی منتژیال، لنفوم غیرهوچکین، تومورهای سر و گردن، سرطان پستان و دستگاه گوارش استفاده می‌شود و به دلیل خاصیت ضد التهابی و سرکوب کنندگی سامانه ایمنی برای درمان برخی از بیماری‌های خود ایمنی مانند آرتریت روماتوئید و پسوریازیس نیز کاربرد درمانی دارد [۱۸].

متوتروکسات به عنوان دارویی که به طور گسترده در درمان برخی از سرطان ها و بیماری‌های خود ایمن استفاده می‌شود [۱۹]. روش‌های گوناگونی به عنوان سامانه‌های انتقال دارو برای این دارو تا کنون طراحی شده‌اند [۲۰]. با این حال بیش‌تر حامل‌هایی




**شکل ۱ـ ساختار داروی متوتروکسات .**

که برای این دارو طراحی می شوند پایداری ذخیره سازی مناسب را از خود نشان نمی‌دهند.

با توجه به موارد گفته شده باید بیان نمود که نانوذره‌های لیپیدی جامد یکی از مناسب ترین حامل های دارویی می‌باشند. با این حال نشت دارو از این حامل ها در حالت های سوسپانسیون باعث استفاده از فرمولاسیون های پودری نانوذره‌های لیپیدی گشته است. از مشکل‌های نانوذره‌های در حالت پودری رشد اندازه ذره‌ها و تخریب آن‌ها طی فرایند خشک شدن انجمادی می‌باشد. در مطالعه حاضر نانوذره‌های لیپیدی با استفاده از روش به صرفه و مناسب تهیه و تأثیر سرمابان در پایداری اندازهٔ آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

## بخش تجربی

### مواد

تری پالمیتین گلیسرید از شرکت آلفا ایسر خریداری شد. پودر داروی متوتروکسات و سوکروز از شرکت سیگما آلدریچ خریداری شدند. پلی سوربات ۸۰ به صورت هدیه از شرکت باختر بیوشیمی ایران تهیه شد. دی کلرومتان، کلروفرم، استون، نمک‌های مورد استفاده برای تهیه بافر و مواد دیگر برای این آزمایش از شرکت مرک آلمان خریداری شدند.

### تهیه نانوذره‌ها

نانوذره‌های لیپیدی در این مطالعه با استفاده از روش همگن‌سازی ـ انرژی صوتی به‌دست آمدند [۲۱]. متوتروکسات به میزان ۵ میلی گرم و تری پالمیتین گلیسرید به میزان ۲۰ میلی‌گرم در کلروفرم حل شدند. سپس حلال از محیط در خلا جدا شد. مخلوط باقی مانده تا دمای ۷۰ °C بالاتر از دمای ذوب لیپید گرم شد (با توجه به این‌که دمای تجزیه شدن داروی متوتروکسات ۱۸۵ °C می باشد بنابراین در ۷۰ °C دارو پایدار می باشد). فاز آبی با استفاده از حل کردن پلی سوربات ۸۰ (۱٪) در درون آب دو بار تقطیر و گرم کردن آن تا دمای ذوب لیپید مذاب به دست آمد. فاز آبی داغ به فاز لیپیدی

افزوده شد و با استفاده از هموژنایزر مدل Diax 900 در سرعت ۱۰۰۰ دور بر دقیقه به مدت ۲ دقیقه همگن شد و مخلوط کلوئیدی به دست آمده به مدت ۱۵ دقیقه در برابر موج فراصوت قرار گرفت. سوسپانسیون ذره‌های نانو با سرد کردن فراورده تا دمای ۴ °C به‌دست آمد. پیش از خشک کردن انجمادی در خلاء محلول ۱ درصد سوکروز به محیط به عنوان سرمابان افزوده شد. نانوذره‌های لیپیدی بدون دارو هم به همان روش بالا تهیه شدند با این تفاوت که از دارو در تهیه‌ی نانوذره‌ها استفاده نشد و پیش از پودری نمودن نمونه سوسپانسیون به آن هم سرمابان مورد مطالعه افزوده شد. همچنین برای بررسی تأثیر سرمابان بر فرمولاسیون به‌دست آمده قسمت معینی از نمونه بدون حضور سرمابان انجمادی خشک شد.

### تعیین مقدار داروی بارگیری شده

برای اندازه‌گیری میزان بارگذاری دارو در نانوذره‌ها، نانوسوسپانسیون تهیه شده در دور بالا سانتریفیوژ و محلول رویی برای اندازه گیری داروی آزاد آنالیز شد. مقدار داروی موجود در هر محلول رویی با استفاده از دستگاه UV (شرکت شیمادزو، ژاپن) درطول موج ۳۰۲ نانومتر پس از رسم منحنی برازش به‌دست آمد که سرانجام با استفاده از معادله زیر و با تفریق داروی موجود در محلول رویی از داروی کل میزان بارگذاری دارو محاسبه شد (معادله (۱)):

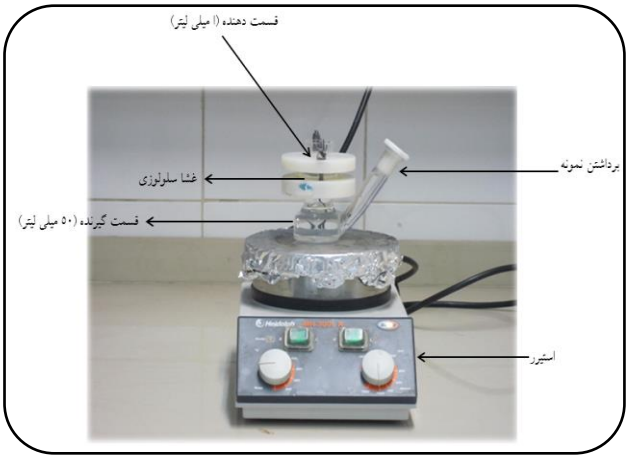
$$\text{مقدار داروی بارگیری شده } \% = \frac{\text{داروی موجود نانوذره}}{\text{مقدار داروی اضافه شده بر فرمولاسیون}} \times ۱۰۰$$

### تعیین اندازه‌ی ذره‌ها

قطر هیدرودینامیکی و شاخص بس‌پراکندگی نانوذره‌های لیپیدی به‌دست آمده در این مطالعه با استفاده از اسپکتروسکوپی همبستگی فوتون (NanoZS4700 nanoseries, Malvern Instruments, UK) اندازه گیری شدند. برای اندازه گیری اندازه‌ی ذره‌ها، سوسپانسیون ذره‌های نانو با آب یون‌زدایی شده تا غلظت ۰/۵ g/L رقیق شد. همچنین برای آنالیز اندازه ذره‌ها پس از دوره‌ی زمانی مشخص مقدار معینی از نمونه ذخیره سازی شده در آب دوبار تقطیر پراکنده شده و مورد ارزیابی قرار گرفت.

### تعیین اندازه‌ی ذره‌ها با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی

برای بررسی ریخت شناسی نانوذره‌ها، ازمیکروسکوپ الکترونی اسکنی روبشی مدل (Zeiss- EM 10C- Germany) با ولتاژ




**شکل ۲ـ سل دیفوزیون مورد استفاده برای تعیین برون تن رهش دارو.**

شتاب دهنده ۲۶ kV استفاده شد. بدین منظور نخست نمونه بر روی دیسک آلومینیومی قرار گرفت. به دلیل نارسانا بودن نمونه ها، برای هدایت پذیری، سطح نمونه‌ها با لایه نازکی از طلا در حد انگستروم توسط دستگاه پاشش طلا و در حضور پلاسمای آرگون پوشش داده شده. سپس عکس‌برداری از سطح آنها توسط دستگاه اسکن میکروسکوپ الکترونی صورت گرفت.

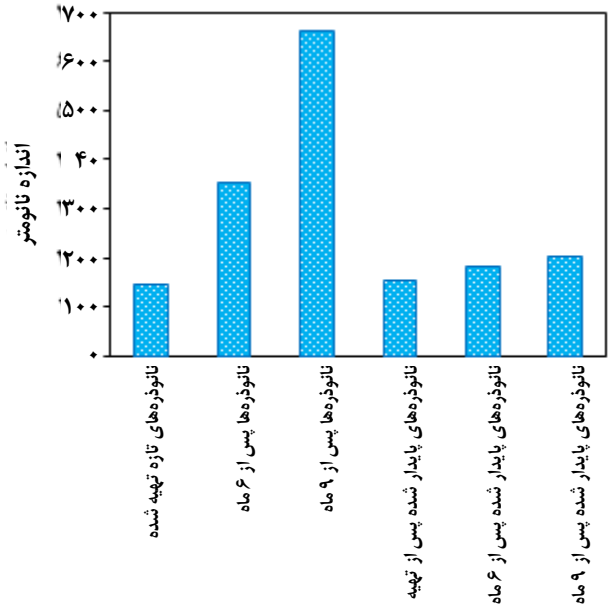
### بررسی آزاد سازی دارو از نانوذره‌ها در شرایط برون تن

برای مطالعه آزاد سازی دارو از نانوذره‌ها در شرایط برون تن از روش دیالیز با استفاده از سل دیفوزیون[۱] ساخت شرکت اشک شیشه تهران، (شکل ۲) و غشا سلولز استات (۱۲،۰۰۰–۱۴،۰۰۰ قطع وزن مولکولی) استفاده شد. برای این منظور بافر فسفات با pH برابر با ۷/۴ به عنوان محیط فیزیولوژیکی برای آزاد سازی دارو استفاده شد.

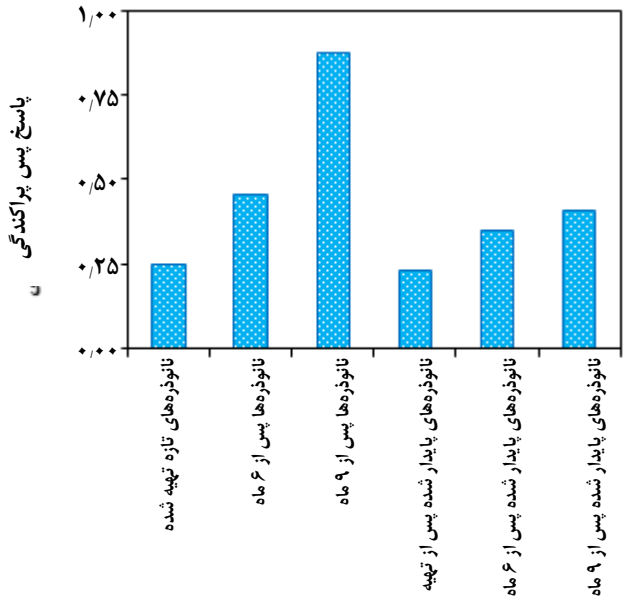
برای انجام هر آزمایش مقدار ۱۰ میلی گرم از نانوذرات تهیه شده در محیط مورد مطالعه به طور کامل پراکنده شده و به قسمت دهنده سل دیفوزیون افزوده شد. به قسمت گیرنده هم ۵۰ میلی لیتر از بافر تهیه شده افزوده شد. سل دیفوزیون به مدت تعیین شده بر روی همزن مغناطیسی با ۷۰۰ دور بر دقیقه و درون آون با دمای ۳۷ درجه سلسیوس قرار داده شد.

در فاصله‌های زمانی معین، ۱ میلی لیتر از محلول قسمت گیرنده برداشته و بی‌درنگ با همان حجم از محیط بلانک تازه جایگزین شد. نمونه‌های برداشته شده به کمک دستگاه UV و با توجه به نمودار برازش به‌دست آمده از دارو در محیط مورد نظر تعیین مقدار شدند.

(۱) diffusion cell




**شکل ۳- نمودار اندازه نانوذره‌های لیپیدی مورد مطالعه در بازه های زمانی معین.**




**شکل ۴- نمودار شاخص بس پراکندگی نانوذره‌های لیپیدی.**

برای یافتن درصد داروی آزاد شده در هر زمان از معادله (۲) استفاده شد:

$$\text{درصد داروی آزاد شده} = \frac{\text{مقدار داروی آزاد شده از مقدار نانوذره}}{\text{مقدار داروی انباشته شده در همان مقدار نانو ذره}} \times ۱۰۰$$

## نتیجه ها و بحث

### بررسی بارگیری دارو، اندازه و شاخص بس‌پراکندگی نانوذره‌ها

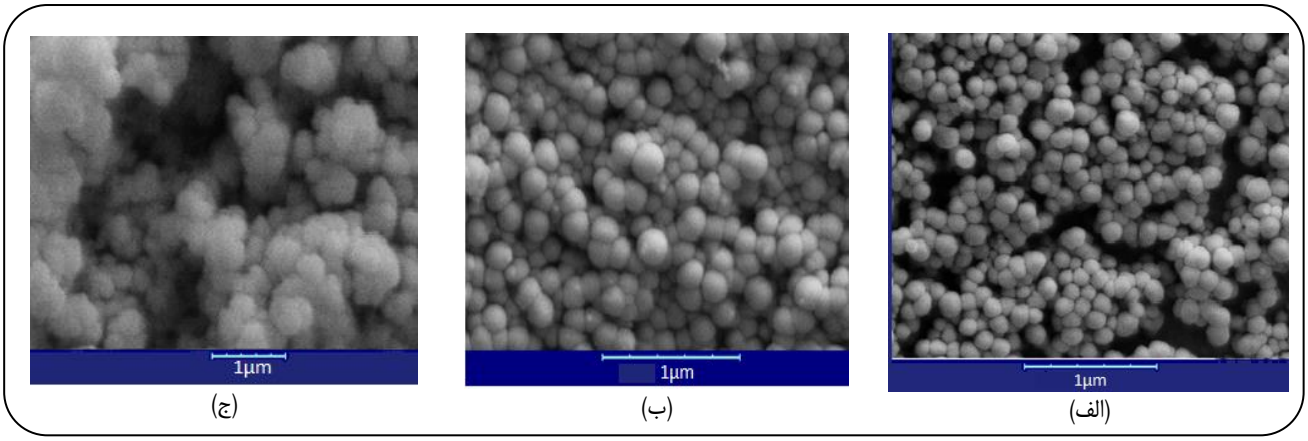
میزان بارگیری دارو برای داروی متوتروکسات ۸۴/۵۲٪ به‌دست آمده که نشان دهنده بازده بارگیری مناسب نانوذره لیپیدی می‌باشد. برای بررسی اندازه و شاخص بس پراکندگی از دستگاه زتاسایزر مالورن استفاده شد. برای این کار اندازه نانوذره‌های لیپیدی پس از سنتز و پس از دوره زمانی مورد مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت. اندازه‌ی متوسط ذره‌ها که در این روش برای نانوذره‌ها بدون دارو به دست آمد ۱۰۷ نانومتر است. اندازه‌ی متوسط ذرات که برای نانوذره‌های بارگیری شده توسط دارو به دست آمد ۱۴۵/۳ نانومتر است که افزایش اندازه‌ی ذره‌ها به دلیل بارگیری کردن دارو قابل انتظار بود. از داده‌های اندازه مشخص است که با استفاده از روش تهیه‌ی همگن کردن و سپس در معرض انرژی صوتی قرار دادن، ذره‌ها در مقیاس اندازه‌ی نانوذره‌های لیپیدی به‌دست می‌آیند [۲۲،۲۳]. نانوذره‌های لیپیدی جامد حامل‌های کلوئیدی با اندازه‌ی بین ۵۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر هستند که از لیپیدهای زیستی که در فاز آبی پراکنده شده‌اند تشکیل می‌شوند [۲۴، ۲۵].

شاخص بس پراکندگی نسبتی است که اطلاعاتی در مورد همگن بودن توزیع اندازه‌ی ذره‌ها در سامانه داده شده می‌دهد، به طور ایده‌آل این شاخص باید کم‌تر از ۰/۳ باشد [۲۶]. فرمولاسیون بدون داروی تهیه شده در این مطالعه دارای شاخص ۰/۳۴۷ و نانوذره‌ها تهیه شده در حضور دارو دارای شاخص ۰/۲۴۵ هستند که نشان‌دهنده‌ی توزیع اندازه‌ی باریک برای هر دو است.

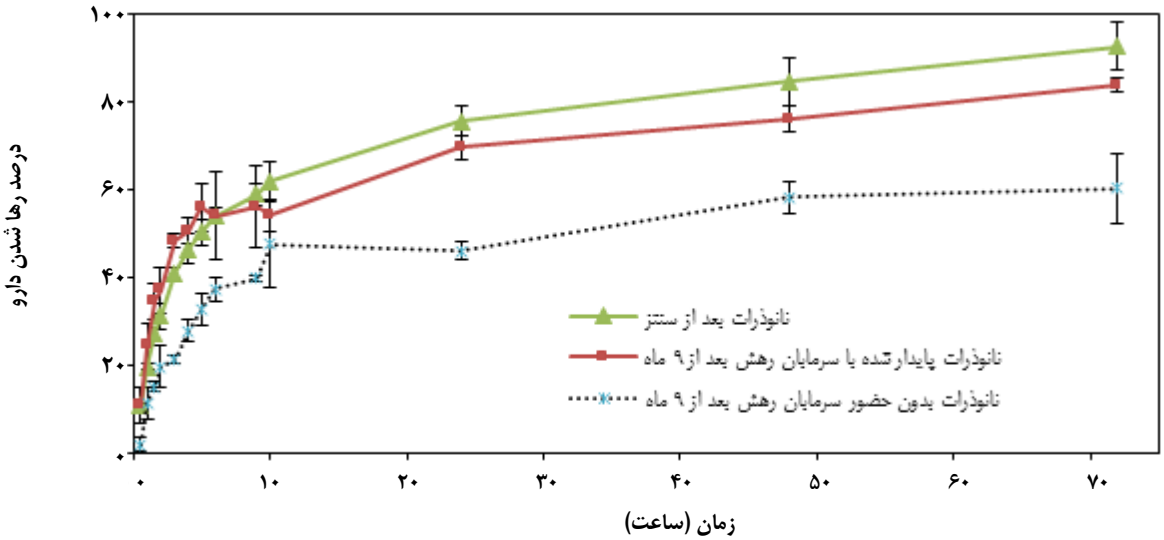
شکل های ۳ و ۴ آنالیز اندازه نانوذرات بارگیری شده با داروی ضد سرطان متوتروکسات را در بازه زمانی شش ماهه و نه ماهه نشان می‌دهد. همان‌گونه که شکل ها نشان می‌دهد استفاده از سرمابان منجر به ثابت بودن بازه‌ی اندازه ذره‌ها و شاخص بس پراکندگی آن‌ها شده است.

### ریخت شناسی و اندازه ذره‌ها با استفاده از میکروسکوب الکترونی روبشی

در این مطالعه برای بررسی بیش‌تر اندازه ذره‌ها و اثبات نتیجه‌های به دست آمده ازاسپکتروسکوپی همبستگی فوتونی PCS از دستگاه SEM استفاده شد. همان‌گونه که در شکل ۵ دیده می‌شود اندازه ذره‌های که با استفاده از سرمابان‌ها به دست آمده‌اند پس از مدت ذخیره‌سازی ۹ ماهه در بازه‌ی نانومتر باقی مانده‌اند در حالی که ذره‌های بدون سرمابان در مدت ذخیره سازی منعقد شده و اندازه آن‌ها بزرگ‌تر شده است.




**شکل ۵ ـ آنالیز میکروسکوب الکترونی روبشی از نانوذره‌های لیپیدی: الف) نانوذره‌های لیپیدی یک روز پس از تهیه، ب) نانوذره‌های لیپیدی پایدار شده با سوکروز ۱ درصد وزنی ۹ ماه پس از تهیه و ج) نمونه نانو ذره ذخیره سازی شده بدون حضور سرمابان ۹ ماه بعد از تهیه (ذخیره سازی در ظروف در بسته و دمای ۴ °C).**




**شکل ۶ ـ پروفیل رهش دارو از نانوذره‌های لیپیدی تهیه شده و مورد مطالعه.**

## رهش دارو از نانوذره‌ها

الگوی آزاد سازی دارو از نانوذره‌های با استفاده از سل دیفوزیون مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت. غشا سلولوزی بین فاز گیرنده و دهنده در سل دیفوزیون قرار داده شد. برای محیط گیرنده از بافر فسفات با pH برابر۷/۴ استفاده شد. برای بررسی آزاد سازی دارو ۵۰ میلی لیتر از بافر فسفات به قسمت گیرنده و ۱ میلی لیتر از سوسپانسیون نانوذره‌ها به قسمت دهنده سل افزوده شود. در فاصله‌های زمانی معین از قسمت مشخص نمونه برداری صورت گرفته و از محلول تازه به داخل سل به همان مقدار افزوده می‌شود. نمونه‌ها برای اندازه‌گیری مقدار داروی آزاد شده با استفاده از دستگاه UV در طول موج ۳۰۹ نانومتر مورد آنالیز قرار می‌گیرند.

مقدار جذب به‌دست آمده با استفاده از منحنی برازش و قرار گیری در معادله خط به مقدار میکرو گرم تبدیل و برای رسم منحنی آزاد سازی دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد. آزمایشات آزاد سازی دارو سه بار تکرار شده و نمودار میانگین آن‌ها رسم شد.

برای توسعه یک سامانه نانوی موفق، رها شدن دارو از نانوذره‌ها و اندازه آن‌ها از فاکتورهای مورد توجه و مهم هستند. به طور معمول سرعت رها شدن دارو به پارامترهای انحلال پذیری دارو و انتشار دارو در میان شبکه نانوذره بستگی دارد.

به تقریب در همه‌ی موردها پدیده‌ی نفذپذیری به وسیله‌ی مرحله‌های حلالیت و انتشار کنترل می‌شود. در حالت نانو گوی‌ها، در موردی که دارو به‌طور یک شکل توزیع شده است، رها شدن به وسیله‌ی پخش یا فرسایش

شبکه در شرایط سینیتیک صورت می‌گیرد. حال اگر نانوذره‌ها دارای توزیع اندازه همگن و مناسب باشند فرایند رهش دارو از آن‌ها مناسب‌تر خواهد بود. همان‌گونه که شکل ۶ نشان می‌دهد فرایند رها شدن دارو از نانوذره‌های لیپیدی تازه تهیه شده و نانوذره‌های پایدار شده پس از ۹ ماه دارای پروفیل همانند می‌باشند. این حالت تغییر نیافتن ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی حامل را پس از ۹ ماه اثبات می‌کند. در حالی که نانوذره‌های بدون سرمابان پس از ۹ ماه رهش داروی غیر کامل را نشان می‌دهند.

روش همگن‌سازی با برش بالا و در معرض انرژی صوتی قرار دادن یک روش پراکنده کردن است که برای تولید نانو پراکنش‌های لیپیدی جامد استفاده می‌شود. هر دو روش به طور گسترده و آسان استفاده می‌شوند. بیش‌تر حضور میکروذره‌ها در کیفیت پراکنش به دست آمده تاثیر گذار است. پارامترهایی که در این فرایند بر روی اندازه‌ی ذره‌ای و پتانسیل زتا مؤثر هستند زمان تعلیق‌سازی، سرعت به هم زدن و شرایط سرد کردن می‌باشند.

همگن‌سازی با استفاده از در معرض انرژی صوتی قرار دادن نیز یک روش بسیار پر کاربرد جهت تولید نانوذره‌های لیپیدی است. در این روش از موج فراصوت برای تولید نانوذره‌ها استفاده می شود [۱۱]. روش همگن‌سازی با برش بالا و در معرض انرژی صوتی قرار دادن بیش‌تر به عنوان روش‌های تکمیلی با هم برای تولید نانوذره‌های لیپیدی استفاده می‌شوند [۲۷].

پایداری ذخیره‌سازی جنبه‌های فیزیکی و شیمیایی و نگه‌داری اندازه‌ی اولیه ذره‌ها، جلوگیری از واکنش‌های تخریبی مانند هیدرولیز را شامل می‌شود. همچنین ذره‌های لیپیدی باید به تغییر دمایی که در طول حمل و نقل روی می‌دهد مقاوم باشند [۲۸].

انتقال به شکل جامد از واکنش‌های هیدرولیز جلوگیری می‌کند. به هر حال دو انتقال در حین فرمولاسیون صورت می گیرد که نیاز به افزودنی‌هایی را به فرمولاسیون برای دوری از مشکل‌ها ضروری می‌کند.

انتقال اول از شکل محلول آب دار به پودر شامل سرد کردن نمونه و خارج کردن آب تحت خلاء است، که باعث مشکل‌هایی مانند تغییر غلظت و pH می‌شود. انتقال دوم دوباره حل کردن فرمولاسیون پودری است [۲۹].

افزایش سرمابان ها برای کاهش تراکم نانوذرات لیپیدی و منتشر شدن بهتر فراورده‌های پودری ضروری است. عامل‌های سرمابان عمومی سوربیتول، مانوز، تری‌هالوز، گلوکز و پلی وینیل پیرولیدین هستند. سرمابان‌ها با گروه های سرقطبی سورفکتانت‌ها واکنش می‌دهند و به عنوان نوعی از قشرهای آبگیری ساختگی به کارمی‌روند. در این رویدادها میانگین اندازه‌ی ذره‌ها بدون تغییر باقی می‌ماند و سرد کردن سریع منجر به بلورهای کوچک و ناهمگن و بهبود تشکیل مواد خشک بی‌شکل و کاهش اثر سرد کنندگی می‌شود.

## نتیجه‌گیری

نانوذره‌های لیپیدی جامد سامانه‌های حامل دارویی کلوئیدی با برتری‌های فیزیکو شیمیایی بالا هستند که برای انتقال دارو به طور گسترده استفاده می‌شوند. با این حال یکی از عیب‌های این نانوذره‌ها پایداری فیزیکوشیمیایی آن‌ها در استفاده های پودری می‌باشد. در مطالعه اخیر نانوذره لیپیدی بارگیری شده با داروی ضد سرطان متوتروکسات با میزان بارگیری ۸۴/۵۲ ٪ تهیه و ارزیابی شدند. مطالعه‌های میکروسکوپ الکترونی تهیه نانوذره‌ها در بازه‌ی مناسب را اثبات کرد. دراین مطالعه غلظت ۱ درصد سوکروز باعث پایداری اندازه نانوذره‌ها پس از یک دوره نه ماهه شد. مطالعه‌های رهش آزمایشگاهی نشان داد که نانوذره‌های لیپیدی پایدار شده تغییر نیافتن پروفیل رهش را نشان می‌دهند.

## قدردانی

نویسنده این مقاله، مراتب قدردانی خود را از حمایت‌های مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان در انجام این پروژه صمیمانه ابراز می کند.

*تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۱ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۲/۱۷*

## مراجع

[1] De Jong W. H., Borm P. JA., Drug Delivery and Nanoparticles: Applications and Hazards, *Int. J. Nanomedicin.*, **3**(2): 133-149 (2008).

[۲] معادی ت.، قهرمان زاده ر.، یوسفی م.، محمدی ف.، تهیه نانوذره‌های نقره توسط عصاره چهار گونه گیاهی و بررسی ویژگی‌های ضد میکروبی آن، *نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران*، (۴)۳۳، ۱تا ۹، (۱۳۹۳)

[3] Liu D., Jiang S., Shen H., Qin S., Liu J., Zhang Q., Li R., Xu, Q., Diclofenac Sodium-Loaded Solid Lipid Nanoparticles Prepared by Emulsion/Solvent Evaporation Method, *J. Nanopart. Res.*, 13(6): 2375-2386 (2011).

[4] Han J., Zhao D., Li D., Wang X., Jin Z., Zhao K., Polymer-Based Nanomaterials and Applications for Vaccines and Drugs. *Polym.*, **10**(1): 31-45 (2018).

[5] He Q., Liu J., Liang J., Liu X., Ding Z, Tuo D., Li W., Sodium Acetate Orientated Hollow/Mesoporous Magnetite Nanoparticles: Facile Synthesis, Characterization and Formation Mechanism, *Appl. Sci.*, **8**(2): 292-307 (2018).

[6] Abdelbary G., Fahmy R.H., Diazepam-Loaded Solid Lipid Nanoparticles: Design and Characterization, *AAPS Pharm. Sci. Tech*., **10**(1): 211-219 (2009).

[7] Kheradmandnia S., Vasheghani-Farahani., Nosrati M., The Effect of Process Variables on the Propertiesof Ketoprofen Loaded Solid Lipid Nanoparticlesof Beeswax and Carnauba Wax, *Iran. J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **29**(4): 181-187 (2010).

[8] Wissing S.A., Kayser O., Müller R.H., Solid Lipid Nanoparticles for Parenteral Drug Delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev*., **56**(9): 1257-1272 (2004).

[9] Kaur I. P., Bhandari R., Bhandari S., Kakkar V., Potential of Solid Lipid Nanoparticles in Brain Targeting, *J. Control. Release*., **127**(2): 97-109 (2008).

[10] Mehnert W., Mäder K., Solid Lipid Nanoparticles: Production, Characterization and Applications, *Adv. Drug Ddeliv. Rev*., **47**(2): 165-196 (2001).

[11] Cirri M., Mennini N., Maestrelli F., Mura P., Ghelardini C., di Cesare Mannelli L., Development and in Vivo Evaluation of an Innovative "Hydrochlorothiazide-In Cyclodextrins-in Solid Lipid Nanoparticles" Formulation with Sustained Release and Enhanced Oral Bioavailability
for Potential Hypertension Treatment in Pediatrics, *Int. J. Pharm*., **521**(1): 73-83 (2017).

[12] Li S., Zhao B., Wang F., Wang M., Xie S., Wang S., Han C., Zhu L., Zhou W., Yak Interferon-Alpha Loaded Solid Lipid Nanoparticles for Controlled Release, *Res. Vet. Sci*., **88**(1): 148-153 (2010).

[13] Martins S., Sarmento B., Ferreira D.C., Souto E.B., Lipid-Based Colloidal Carriers for Peptide and Protein Delivery–Liposomes Versus Lipid Nanoparticles, *Int. J. Nanomedicine*, **2**(4): 595-607 (2007).

[14] Wong H.L., Bendayan R., Rauth A.M., Li Y., Wu X.Y., Chemotherapy with Anticancer Drugs Encapsulated in Solid Lipid Nanoparticles, *Adv. Drug Deliv. Rev*., **59**(6): 491-504 (2007).

[15] Garcia-Fuentes M., Alonso M.J., Torres D., Design and Characterization of a New Drug Nanocarrier Made from Solid–Liquid Lipid Mixtures, *J. Colloid Interface Sci*., **285**(2): 590-598 (2005).

[16] Shah R., Eldridge D., Palombo E., Harding I., Optimisation and Stability Assessment of Solid Lipid Nanoparticles Using Particle Size and Zeta Potential, *J. Phys. Sci*., 25(1): 59-75 (2014).

[17] Mazur A.J., Nowak D., Mannherz H.G., Malicka-Błaszkiewicz M., Methotrexate Induces Apoptosis in CaSki and NRK Cells and Influences the Organization of Their Actin Cytoskeleton, *Eur. J. Pharmacol*., **613** (1): 24-33 (2009).

[18] Kosasih A., Bowman B.J., Wigent R. J., Ofner C.M., Characterization and in Vitro Release of Methotrexate from Gelatin/Methotrexate Conjugates Formed Using Different Preparation Variables, *Int. J. Pharm*., **204** (1): 81-89 (2000).

[19] Yousefi G.H., Foroutan M., Zarghi A., Shafaati A., Synthesis and Characterization of Methotrexate Polyethylene Glycol Esters as a Drug Delivery system, *Chem. Pharm. Bull.*, **58**(2): 147-153 (2010).

[20] Shukla R., Thomas T.P., Desai A.M., Kotlyar A., Park S.J., Baker J.R., HER2 Specific Delivery of Methotrexate by Dendrimer Conjugated Anti-HER2 mAb, *Nanotechnol.*, **19**(29): 295102 (2008).

[21] Kashanian S., Azandaryani A.H., Derakhshandeh K., New Surface-Modified Solid Lipid Nanoparticles Using N-Glutaryl Phosphatidylethanolamine as the Outer Shell, *Int. J. Nanomedicine*., **6**: 2393-2401 (2011).

[22] Stella B., Peira E., Dianzani C., Gallarate M., Battaglia L., Gigliotti C.L., Boggio E., Dianzani U., Dosio, F., Development and Characterization of Solid Lipid Nanoparticles Loaded with a Highly Active Doxorubicin Derivative, *Nanomaterials*, **8**(2): 110-126 (2018).

[23] Chuang S.Y., Lin C.H., Huang T.H., Fang, J.Y., Lipid-Based Nanoparticles as a Potential Delivery Approach in the Treatment of Rheumatoid Arthritis, *Nanomaterials*, **8**(1): 42 (2018).

[24] Naseri N., Valizadeh H., Zakeri-Milani P., Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Structure, Preparation and Application, *Adv. Pharm. Bull.*, **5**(3): 305-313 (2015).

[25] Chaudhary H., Puri N., Kumar V., Solid Lipid Nanoparticles: an Innovative Nano-Vehicles for Drug Delivery, *Nanosci. Nanotechnol.-Asia*, **4**(1): 38-44 (2014).

[26] Pathak P., Nagarsenker M., Formulation and Evaluation of Lidocaine Lipid Nanosystems for Dermal Delivery, *AAPS Pharm. Sci. Tech*., **10**(3): 985-992 (2009).

[27] Zhao Y., Chang Y.X., Hu X., Liu C.Y., Quan L.H., Liao Y.H., Solid Lipid Nanoparticles for Sustained Pulmonary Delivery of Yuxingcao Essential Oil: Preparation, Characterization and In Vivo Evaluation, *Int. J. Pharm*., **516**(1): 364-371(2017).

[28] Cavalli R., Caputo O., Carlotti M.E., Trotta M., Scarnecchia C., Gasco M.R., Sterilization and Freeze-Drying of Drug-Free and Drug-Loaded Solid Lipid Nanoparticles, *Int. J. Pharm*., **148**(1): 47-54 (1997).

[29] Subedi R.K., Kang K.W., Choi H.K., Preparation and Characterization of Solid Lipid Nanoparticles Loaded with Doxorubicin, *Eur. J. Pharm. Sci*., **37**(3): 508-513 (2009).