Archive of SID

Pharmaceutical Sciences, 2010, Vol.15, No4, Page 303- 314

علوم داروئی، ۱۳۸۸ دوره ۱۵، شماره ۴، ۳۱۴-۳۰۳

مروری بر روشهای تهیه نانوذرات دارویی

خسرو ادیب کیا[۱و۲]، محمد برزگر جلالی*[۱،۲]، علی نخودچی[۱،۴]، محمدرضا سیاهی شادباد[۱،۲]، یداله امیدی[۱،۲]، یوسف جوادزاده[۱،۳]، قباد محمدی[۵،۶]

[۱]مرکز تحقیقات نانوتکنولوژی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، [۲] دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، [۳] مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، [۴]دانشگاه گرینویچ، کنت، انگلیس، [۵] مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، [۶] دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران،

تاریخ دریافت: ۸۸/۲/۱۳ ، تاریخ پذیرش: ۸۸/۵/۱۰

A review on the methods of preparation of pharmaceutical nanoparticles

Adibkia K. [1.2], Barzegar-Jalali M. [1,2 *], Nokhodchi A., Siahi Shadbad MR., Omidi Y. [1, 2], Javadzadeh Y. [1, 3], Mohammadi G. [5, 6]

[1] Research Center of Pharmaceutical Nanotechnology, Tabriz University of Medical Sciences,Tabriz, Iran. [2] Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. [3] Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. [4]Medway School of Pharmacy, University of Greenwich, Kent, United Kingdom. [5] Biotechnology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. [6] School of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

Received: 3May 2009, Accepted: 1 Aug. 2009

Objectives: Nanotechnology will affect human being life impressively over the next decade in different fields, including medicine and pharmacy. Polymeric nanoparticles have been far and wide studied as particulate carriers in the pharmaceutical and medical fields since they show promise as drug delivery systems on account of their controlled and sustained- release properties, sub cellular size, biocompatibility with tissue and cells and enhancing the effectiveness of the loaded drugs. **Methods:** Numerous methods have been developed during the last two decades to formulate the pharmaceutical nanoparticles. These methods have been classified according to whether the particle formation implies a polymerization reaction or arises from a macromolecule or preformed polymer. **Results:** In the current review the most important methods of preparation are explicated, more than ever those that make use of preformed synthetic polymers. Furthermore, the methods which can be commercialized as well as pharmaceutical aspects are discussed briefly. **Conclusion:** Pharmaceutical nanoparticles can be prepared using different methods depending on the physicochemical properties of the drug and polymers.

Key words: *Pharmaceutical nanoparticles, Method of preparation, Commercialization, Pharmaceutical aspects, Review.*

زمینه و هدف: نانوتکنولوژی در دهه آینده تاثیرات گسترده ای را در زمینه های مختلف زندگی بشر از جمله داروسازی و پزشکی خواهد گذاشت. در سالهای اخیر توجه فراوانی به تهیه نانوذرات پلیمری به عنوان حامل داروها شده است چرا که نانوذرات به دلیل کنترل و آهسته نمودن رهش دارو، اندازه ذره ای کوچکتر از سلول، زیست سازگاری و نیز افزایش کارآیی درمانی دارو می تواند به عنوان یک سیستم دارورسانی بسیار موثر در نظر گرفته شود. **روشها:** روشهای زیادی جهت تهیه نانوذرات دارویی طراحی شده است که این روشها بسته به اینکه در روند تهیه از پلیمریزاسیون استفاده گردد و یا از پلیمر از پیش تهیه شده بهره برده شود طبقه بندی شده اند. **یافته ها:** در مقاله حاضر روشهای مهم تهیه نانوذرات دارویی به خصوص روشهای مبتنی بر پلیمر از پیش ساخته، شرح داده می شود. همچنین روشهای قابل صنعتی شدن تهیه نانوذرات دارویی و نیز جنبه های دارویی نانوذرات به اختصار بیان می گردد. **نتیجه گیری:** نانوذرات داروها می توانند بسته به ماهیت فیزیکوشیمیایی دارو و پلیمر به روشهای مختلفی فرموله گردند.

واژه های کلیدی: ***نانوذرات دارویی، فرمولاسیون، روشهای قابل صنعتی شدن، مرور.***

*نویسنده مسئول: محمد برزگر جلالی، استاد، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ، تبریز، ایران. تلفن: ۳۳۹۲۶۱۵-۰۴۱۱ ، نمابر: ۳۳۴۴۷۹۸-۰۴۱۱

Corresponding Author: Mohammad Barzegar-Jalali, professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Tel: +98-411-3392615; Fax: +98-411-3344798; E-mail: Mahbaeja@gmail.com

www.SID.ir

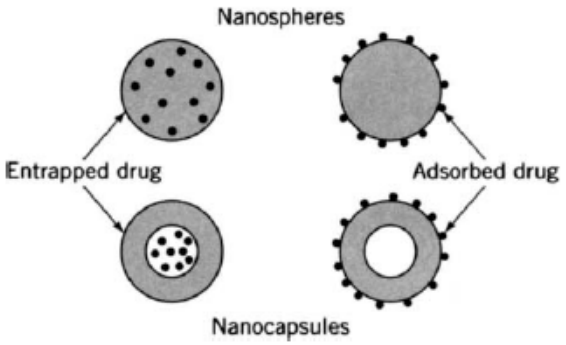
Archive of SID

۱- مقدمه

در سالهای اخیر توجه به سیستمهای دارورسانی نوین نظیر نانوداروها به منظور درمان بیماریها، به طور چشمگیری افزایش داشته است. جهت رسانیدن دوز مناسب دارو به محل اثر و اجتناب از عوارض جانبی داروها، دنیای داروسازی به حاملها و فرمولاسیونهای مناسبی نیاز دارد. در این راستا، استفاده از حاملهای کلوئیدی نظیر لیپوزومها و نانوذرات از روشهای بسیار مناسب جهت نیل به هدف مذکور می باشد. مشخص شده است که سیستمهای دارورسانی که بر اساس نانوذرات طراحی می شوند، اثر درمانی بیشتر، سمیت کمتر، راحتی و پذیرش بیمار و نیز تجمع دارو در محل اثر را به دنبال خواهد داشت (۱-۳). امروزه نانوذرات مصارف گسترده ای پیدا کرده اند که میتوان به موارد چندی اشاره کرد: دارورسانی پوستی، به عنوان حامل عوامل ضد میکروبی و ضد سرطانی، حامل داروهای پپتیدی و پروتئینی مثل انسولین و نیز به عنوان حامل داروهای ضد التهاب و تنفسی. در اواخر دهه ۶۰ قرن بیستم میلادی Markle و Speiser اولین نانوذرات را در داروسازی، به منظور تهیه واکسنها علیه کزاز و دیفتری فرموله کردند (۴). اولین مقاله مروری در مورد نانوذرات در داروسازی توسط Jorg Kreuter آلمانی در سال ۱۹۷۸ منتشر شد (۵). امروزه مقالات مروری زیادی در زمینه نانوذرات دارویی در مجلات معتبر به چشم می خورد. در این مقالات نانوذرات را از جنبه های مختلف از قبیل تهیه آنها با بهره گیری از حامل های خاص از قبیل PLGA و یا کیتوزان، مطالعه رهش دارو از نانوذرات و نیز موارد مختلف درمانی آنها مرور گردیده اند(۶-۱۵). در مقاله حاضر روشهای تهیه نانوذرات دارویی شرح داده شده و همچنین روشهای قابل صنعتی شدن تهیه نانوذرات دارویی و جنبه های دارویی نانوذرات به اختصار بیان می گردد.

۲- روشهای تهیه نانوذرات

در تهیه نانوذرات از مواد ماکرومولکولی که می توانند طبیعی و یا سنتتیک باشند استفاده می شود. بسته به روش تهیه، دو نوع مختلف از نانوذرات یعنی نانوسفرها (nanospheres) و نانوکپسولها (nanocapsules) حاصل می شوند. نانوسفرها ساختمان ماتریکسی دارند که دارو در داخل آنها پخش و یا روی سطح آنها ادزوربه شده است (۱۶).



شکل ۱. ساختار شماتیک انواع نانوذرات دارویی

روشهای متعددی جهت تهیه نانوذرات وجود دارد که امکان تغییرات عمده در ساختمان، ترکیب و خصوصیات فیزیکوشیمیایی آنها را فراهم می آورد. انتخاب روش تهیه نانوذرات به طبیعت پلیمر و دارو، محلولیت دارو و فعالیت بیولوژیکی آن و نیز محدوده اندازه ذره ای مورد نظر بستگی دارد. در انتخاب مواد اولیه مورد نیاز جهت تهیه نانوذرات ویژگی هایی از قبیل زیست سازگاری (biocompatibility)، دگراداسیون، روش تجویز فرمولاسیون نهایی و رهش مورد نظر دارو باید مد نظر قرار گیرند(۱۷). چنانکه قبلا ذکر گردید Speiser اولین کسی بود که نانوذرات را در داروسازی فرموله کرد. او روش پلیمریزاسیون در محل (In situ polymerization) را جهت تهیه واکسن کزاز و دیفتری به کار برد(۱۷). بعدها روش مذکور پیشرفتهای زیادی کرد و نیز روشهای دیگری نیز جهت فرمولاسیون نانوذرات طراحی گردیدند. در این مقاله به شرح روشهای مختلف تهیه نانوذرات پرداخته می شود. هرچند این روشها جهت تهیه نانوسفرها طراحی شده اند ولی در برخی موارد نیز منجر به تولید نانوکپسول ها گردیده اند.

۲-۱: پلیمریزاسیون در محل

بسته به محلولیت مونومر مورد استفاده جهت پلیمریزاسیون، دو روش به منظور تهیه نانوسفرها بر اساس روش پلیمریزاسیون در محل ارائه شده است. در صورتیکه مونومر در فاز ناحلال امولسیونه شود متد پلیمریزاسیون به روش امولسیفیکاسیون (emulsification polymerization) استفاده می شود و اگر مونومر در حلال حل شود در حالیکه این حلال برای پلیمر به وجود آمده نقش ناحلال را داشته باشد و آن را رسوب دهد، از متد پلیمریزاسیون به روش دیسپرسیون (dispersion polymerization) بهره برده می شود (۱۷).

www.SID.ir

Archive of SID

۱-۱-۲: پلیمریزاسیون به روش امولسیفیکاسیون

طبیعت فاز پیوسته در امولسیون بیانگر نوع فرایند امولسیفیکاسیون می باشد. در صورتیکه فاز پیوسته آبی باشد (امولسیون روغن در آب) پلیمریزاسیون با فرایند امولسیفیکاسیون معمول و اگر فاز پیوسته آلی باشد (امولسیون آب در روغن) پلیمریزاسیون با فرایند امولسیفیکاسیون معکوس صورت خواهد گرفت. در هر دو مورد مونومر در فاز ناحلال توسط سورفکتانت امولسیونه گردیده و میسلهای مونومری متورم و نیز قطرات مونومری پایدار به وجود می آیند. واکنش پلیمریزاسیون در حضور آغازگر فیزیکی و یا شیمیایی صورت می پذیرد و توسط حذف مونومر و یا آغازگر متوقف می شود. دارو می تواند در مرحله پلیمریزاسیون و یا بعد از اتمام آن اضافه گردد. بدین ترتیب دارو می تواند در داخل توده ماتریکسی پخش و یا روی ناسفرهای تهیه شده ادزوربه گردد (۱۷).

۱-۱-۲-۱: پلیمریزاسیون به روش امولسیفیکاسیون در فاز پیوسته آلی

در این روش مونومرهای بسیار محلول در آب پس از انحلال در آب، در فاز پیوسته آلی به کمک سورفکتانت امولسیونه می شوند. از آنجائیکه مونومرهای محلول در آب به دلیل ضریب توزیع بسیار پایین قادر به نفوذ در فاز آلی نمی باشند، لذا نانوذرات از طریق جوش خوردن میسلهای ریز به وجود می آیند. نانوذرات تهیه شده به این روش، ریزتر و توزیع اندازه ذره ای باریکتری نسبت به روش معمول امولسیفیکاسیون دارند (۱۷). اولین بار Birrenbach و Speiser در دهه ۷۰ میلادی، نانوذرات ایمونوگلوبولین G را به این روش تهیه کردند. آنها مونومرهای محلول در آب آکریلامید و ایمونوگلوبولین G انسانی را پس از انحلال در آب در حضور کراس لینکر N,N'- متیلن بیس آکریلامید و مقادیر زیاد از سورفاکتانت های آنیونی بیس -۲ – اتیل هگزیل سدیم سولفوسوکسینات و پلی اکسی اتیلن -۴- لوریل اتر در هگزان امولسیونه کردند. پلیمریزاسیون بر اثر تابش نور مرئی یا UV و یا اشعه گاما شروع و منجر به تشکیل نانوسفرهای پلی آکریلامید حاوی ایمونوگلوبین G شد (۱۸).

طولی نکشید که پلیمریزاسیون به روش امولسیفیکاسیون در فاز پیوسته آلی به منظور تهیه نانوسفرهای پلی آلکیل سیانوآکریلات به کار گرفته شد. به این منظور دارو در مقدار اندکی آب یا متانول حل و در فاز آلی مانند هگزان یا ایزواکتان توسط مقادیر زیاد سورفکتانت امولسیونه گردید. سپس مونومرهای آلکیل سیانوآکریلات در فاز آلی حل شد. اگر چه در ابتدا محققین براین باور بودند که در اثر پلیمریزاسیون سطحی نانوکپسول به جای نانوسفر حاصل خواهد شد ولی بعدها تصاویر میکروسکوپ الکترونی تشکیل نانوسفرها را ثابت کرد(۱۷). نانوسفرهای داروهای بسیار هیدروفیل از قبیل دوکسوروبیسین، متیلن بلو و فلورسین و همچنین لیپوفیل نظیر تریامسینولون استات با پلی آلکیل سیانوآکریلات، به این روش تهیه گردیده است(۱، ۱۷، ۱۹، ۲۰). عیب عمده این روش، وجود مقادیر زیاد سورفکتانت های سمی در فاز پیوسته به همراه نانوذرات تهیه شده بود که باید با شستشوی دقیق خارج گردند. لذا فرایند کلی تهیه نانوذرات دارو بسیار وقت گیر و مشکل بود. بنابراین سعی گردید تا نانوسفرهای پلی آلکیل سیانوآکریلات در فاز پیوسته آبی فرموله گردند (۱۷).

۱-۱-۲-۲: پلیمریزاسیون به روش امولسیفیکاسیون در فاز پیوسته آبی

در این روش سورفاکتانت در مقدار جزئی به عنوان پایدارکننده ذرات پلیمریزه به کار می رود. این روش اولین بار توسط Couvreur در سال ۱۹۸۲ جهت تهیه نانوسفرهای زیست تخریب پذیر پلی آلکیل سیانوآکریلات به کار برده شد. نانوسفرهای پلی آلکیل سیانوآکریلات توسط امولسیونه کردن مونومرهای نامحلول در آب آلکیل سیانوآکریلات در فاز آبی اسیدی حاوی دارو و سورفاکتانت غیر یونی نظیر پلوکسامر ۱۸۸ یا پلی سوربات ۲۰ و یا پایدارکننده های استری نظیر دکستران ۷۰ تهیه می گردند. پلیمریزاسیون در اثر نفوذ مولکولهای مونومر به داخل فاز آبی صورت می گیرد. پس از اتمام پلیمریزاسیون، سوسپانسیون ذرات توسط هیدروکساید سدیم خنثی شده و توسط گلوکوز ایزوتون می گردند. برخلاف سایر روشهای پلیمریزاسیون که به شرایط خاص و وجود آغازگر نیاز است، در این روش پلیمریزاسیون توسط یونهای هیدروکساید موجود در آب، در دمای اتاق و درحال به هم زدن صورت می پذیرد. در این روش pH محیط تعیین کننده سرعت پلیمریزاسیون می باشد و به منظور جلوگیری از پلیمریزاسیون سریع و تشکیل ذرات آگلومره، pH محیط باید اسیدی باشد. در pH های زیر ۳، ذرات ۲۰۰ نانومتری با توزیع اندازه ای باریک حاصل می شوند و حتی ذرات ریزتر هم می توانند توسط افزودن سولفور دی اکساید به عنوان مهار کننده پلیمریزاسیون تهیه گردند (۱۷). علاوه بر پلی آلکیل سیانوآکریلات نانوسفرهای پلی متیلیدن مالونات 2.1.2 نیز به منظور تهیه فرم تزریقی نانوداروها امیدوارکننده به نظر می رسند (۲۱-۲۳). برخی مواد دیگر هم مانند پلی وینیل پیریدین و پلی گلوتارآلدئید با روش مذکور جهت تهیه نانوسفرها به کار گرفته شده اند (۱۷).

www.SID.ir

Archive of SID

۲-۱-۲: پلیمریزاسیون به روش دیسپرسیون

همانطور که قبلا ذکر شد در روش پلیمریزاسیون به روش دیسپرسیون، مونومر در فاز آبی حل می شود. این فاز برای پلیمری که قرار است تشکیل شود ناحلال بوده و آن را رسوب می دهد. در این متد وجود سورفاکتانت و یا پایدارکننده جهت تشکیل نانوسفرهای پایدار ضروری نمی باشد (۱۷). این متد برای اولین بار در اواسط دهه ۷۰ میلادی توسط Kreuter و Speiser جهت تهیه نانوسفرهای آهسته زیست تخریب پذیر پلی متیل متاکریلات به کار برده شد. در این روش مونومرهای محلول در آب متیل متاکریلات در فاز آبی حل شده و توسط اشعه گاما و یا آغازگر شیمیایی مانند آمونیوم و یا پتاسیم پراکسو دی سولفات به همراه حرارت (۶۵°C) پلیمریزه می شوند. در مواردی که از آغازگر شیمیایی استفاده شود باید اکسیژن محیط با نیتروژن جایگزین گردد تا مانع روند پلیمریزاسیون نشود (۲۴). نانوسفرهای پلی متیل متاکریلات به دلیل خصوصیات زیست تخریب پذیری و زیست سازش پذیری، جهت فرمولاسیون واکسنها بسیار ایده آل می باشند (۲۵، ۲۶). اخیرا نانوفیبرهای نقره به این روش تهیه و اثرات ضدمیکروبی آن بررسی شده است(۲۷).

۲-۲: دیسپرسیون پلیمر از پیش تهیه شده

در روشهای پلیمریزاسیون امکان پیش بینی وزن مولکولی پلیمر به دلیل پیچیدگی محیط پلیمریزاسیون وجود ندارد در حالیکه وزن مولکولی پلیمر در خصوصیاتی نظیر توزیع نانوذرات در بدن و نیز رهش دارو تاثیر می گذارد. از طرفی مونومرهای فعال و همچنین یونهای هیدروژن موجود در روند پلیمریزاسیون، ممکن است موجب مهار فعالیت دارو شود. از همه مهمتر حذف بقایای سمی مونومرها، مولکولهای سورفکتانت و آغازگرها در روند پلیمریزاسیون مستلزم صرف زمان زیادی بوده و بنابراین از دیدگاه صنعتی مقرون به صرفه نمی باشد. با توجه به محدودیت های ذکر شده برای روشهای پلیمریزاسیون و همچنین جهت تهیه نانوذرات غیر سمی با خصوصیات زیست تخریب پذیری، روشهای جدیدی که در آنها از پلیمر آماده استفاده می شود مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته اند. این پلیمرها می توانند ماکرومولکولهای طبیعی (بیوپلیمرها) و یا پلیمرهای سنتتیک باشند (۱۷).

۱-۲-۲: نانوسفرهای تهیه شده توسط ماکرومولکولهای طبیعی

پروتئین هایی از قبیل آلبومین، لگومین و ویسیلین و همچنین پلی ساکاریدهایی نظیر آلژینات و آگارز جهت تهیه نانوسفرها مورد مطالعه قرار گرفته اند (۱۷، ۲۸، ۲۹). این بیومواد با توجه به خصوصیات زیست تخریب پذیری و زیست سازش پذیری ذاتی که دارند مورد توجه فراوان قرار گرفته اند. از میان مواد ذکر شده از آلبومین و ژلاتین بیشتر از بقیه بیومواد استفاده شده است. دو روش اصلی جهت تهیه نانوسفرها از ماکرومولکولهای طبیعی بیان شده است:

۱-۱-۲-۲: روشهای مبتنی بر امولسیفیکاسیون

روش امولسیفیکاسیون اولین بار در سال ۱۹۷۲ توسط Scheffel و همکارانش به منظور تهیه نانوسفرهای آلبومین معرفی شد. در این روش محلول آبی آلبومین در دمای اتاق در یک روغن گیاهی مانند روغن پنبه دانه امولسیونه گردیده و توسط دست و یا هموژنایزر با فشار بالا (high pressure homogenizer) و یا توسط امواج اولتراسونیک هموژنیزه می گردد. سپس امولسیون تشکیل شده قطره قطره به داخل مقدار زیاد روغن از پیش حرارت داده شده (۱۲۰°C <) در حال به هم زدن افزوده می شود. این عمل موجب تبخیر سریع فاز آبی امولسیون و دناتوره شدن غیر قابل برگشت آلبومین می گردد. آلبومین دناتوره شده به صورت ذرات جامد نانوسفر کوآگوله می شود. در نهایت سوسپانسیون نانوذرات در دمای اتاق و یا حمام آب یخ سرد شده و به منظور حذف روغن، نانوسفرها چندین بار توسط حلال آلی مانند اتانل، استن و یا اتر شستشو داده می شوند. طولانی بودن مرحله شستشو و نیز استفاده از حرارت بالا که می تواند موجب تخریب داروهای حساس به حرارت گردد، از معایب عمده این روش می باشد. لذا بعدها جهت حذف عامل محدود کننده حرارت، از عوامل شیمیایی مانند فرمالدئید به عنوان کراس لینکر به جای حرارت بهره برده شد(۱۷، ۳۰). نانوسفرهای ژلاتین و آگارز هم توسط روش امولسیفیکاسیون تهیه گردیده اند. بدین منظور امولسیون آب در روغن تا دمای°C ۵-۰ زیر دمای ژله ای شدن ماکرومولکول سرد می گردد تا اینکه ماکرو مولکول به طور کامل ژله ای گردد. نانوسفرهای هیدروژل، حاصل توسط کراس لینکر پایدار گردیده و یا اینکه مستقیما توسط حلال آلی بدون استفاده از کراس لینکر شستشو داده می شوند (۱۷، ۳۱، ۳۲).

۲-۱-۲-۲: روشهای جداسازی فاز در محیط آبی

عیب عمده روش امولسیفیکاسیون، استفاده از مقدار فراوان حلال آلی جهت حذف روغن و یا عوامل دیسپرس کننده از نانوسفرها می باشد. همچنین در این روش امکان تهیه نانوسفرهای با اندازه کوچکتر از ۵۰۰ نانومتر با توزیع اندازه ذره ای باریک، به دلیل ناپایداری ذاتی امولسیون تهیه شده وجود ندارد. بنابراین روش کواسرواسیون یا روش دسولواتاسیون کنترل شده که مبتنی بر جداسازی فاز می

www.SID.ir

Archive of SID

باشد، جهت تهیه نانوسفرها از ماکرومولکولهای طبیعی پیشنهاد شد. در این روش نانوسفرها در محیط آبی توسط روند جداسازی فاز تشکیل شده و متعاقبا توسط کراس لینکری نظیر گلوتارآلدئید پایدار می گردند (۱۷). این روش برای اولین بار توسط Marty و همکارانش در سال ۱۹۷۸ ارائه گردید. در این متد، نانوسفرهای ژلاتین و آلبومین توسط اضافه کردن یک عامل دسولواته کننده نظیر نمک طعام یا اتانل به محلول پروتئین و پس از افزودن کراس لینکری نظیر گلوتارآلدئید تهیه می گردند. میزان افزودن عامل دسولواته کننده باید توسط دستگاه کدورت سنج کنترل شود چرا که در غیر اینصورت توده های پروتئینی تشکیل شده و متعاقب آن اندازه ذره ای خیلی بزرگ خواهد شد(۱۷). همچنین چندین روش دیگر نیز بر پایه جداسازی فاز جهت تهیه نانوسفرهای پروتئینی و یا پلی ساکاریدی ارائه شده است که در آنها از تغییرات pH و دما بهره برده می شود (۱۷، ۳۳، ۳۴).

استفاده از عامل کراس لینکر در روشهای جداسازی فاز عیب عمده این روشها می باشد چرا که عامل کراس لینکر احتمال دارد با دارو وارد واکنش گردد. همچنین این روشها برای داروهای محلول در آب مناسب نمی باشند زیرا داروهای محلول در آب بیشتر تمایل به آب خواهند داشت تا به ماکرومولکول و لذا محبوس سازی دارو در داخل ماکرومولکول بسیار اندک خواهد بود (۱۷).

۲-۲-۲: نانوسفرهای تهیه شده توسط ماکرومولکولهای سنتتیک

از پلیمرهای سنتتیک می توان پلیمرهای زیست تخریب پذیر مانند پلی لاکتیک گلیکولیک اسید ، پلی لاکتیک اسید ، پلی گلیکولیک اسید ، پلی کاپرولاکتون و پلی هیدروکسی بوتیرات و پلیمرهای غیر زیست تخریب پذیر مانند انواع اودراجیتها را نام برد. چند روش جهت تهیه نانوذرات با استفاده از پلیمرهای سنتتیک پیشنهاد شده است که ذیلا به شرح این روشها پرداخته می شود:

۱-۲-۲-۲: روشهای تبخیر و استخراج حلال (Solvent evaporation and solvent extraction processes)

روشهای تبخیر و استخراج حلال شامل فرایند امولسیون ساده یا تک گانه (single emulsion process) و امولسیون چند گانه (multiple emulsion process) می شود (۳۵-۳۸).

۱-۱-۲-۲-۲: روش امولسیون ساده o/w

در پروسه امولسیون ساده، پلیمر و دارو در حلال آلی و فراری از قبیل دی کلرومتان حل شده و سپس در حضور امولسیفایری مانند پلی وینیل الکل (PVA) و یا پلی سوربات ها، و در حال به هم زدن، امولسیون O/W تهیه می گردد. در نهایت حلال آلی در اثر تبخیر و یا استخراج حذف شده و نانوسفرها تشکیل می گردند. در حالت اول حلال غیر قابل اختلاط با آب در شرایط خلا یا دمای آزمایشگاه تبخیر می شود و در حالت دوم امولسیون به مقدار زیادی آب (با یا بدون امولسیفایر) اضافه شده و حلال آلی قابل اختلاط با آب در اثر نفوذ به داخل حلال آبی خارج می شود. در نهایت نانوذرات حاصل پس از شستشو توسط فیلتراسیون و یا سانتریفوژ جدا می شوند. باید توجه کرد که روند تبخیر حلال از یک لحاظ شبیه روند استخراج حلال می باشد چرا که حلال آلی قبل از حذف از سیستم توسط تبخیر، باید در داخل فاز آبی نفوذ کند. سرعت حذف حلال توسط روند استخراج به عواملی نظیر دما، نسبت فاز آلی به فاز آبی و محلولیت پلیمر و حلال آلی در حلال آبی بستگی دارد. سرعت تبخیر حلال اثر عمده ای در خصوصیات نانوذرات تهیه شده خواهد گذاشت. طوریکه تبخیر سریع حلال باعث تخلخل بیشتر، تشکیل فرم آمورف دارو و درشت تر شدن ذرات خواهد شد. سرعت حذف حلال در روش استخراج به مراتب بیشتر از روش تبخیر می باشد (۳۹-۴۲). اخیرا نانوذران داروهایی مانند پیروکسیکام، متیل پردنیزولون استات، نافسیلین و پاکلی تاکسل به این روش تهیه گردیده است(۴۳-۴۶). از معایب عمده روش امولسیون o/w بازدهی بسیار پایین انکپسوله شدن داروهای محلول در آب، در داخل نانوذرات می باشد چرا که داروهایی محلول در آب مانند اسید سالیسیلیک تمایل به نفوذ به داخل فاز آبی را داشته و کمتر در داخل نانوسفرها محبوس می شود. بنابراین این روش جهت تهیه نانذرات داروهای لیپوفیل مانند استروئیدها مناسب می باشد (۳۶).

به منظور افزایش میزان انکپسوله شدن داروهای محلول در آب در داخل نانوذرات روش امولسیون روغن در روغن (o/o) ارائه گردید. در این روش دارو و پلیمر در یک حلال قابل اختلاط با آب نظیر استونیتریل حل شده و در حضور یک سورفاکتانت محلول در روغن مانند اسپان در روغنی نظیر روغن معدنی پخش می گردد. نانوذرات داروی پپتیدی لئوپرولید به این روش تهیه شده است(۴۷).

عواملی نظیر محلولیت دارو، نسبت فاز داخلی به فاز خارجی در امولسیون، غلظت پلیمر، وزن مولکولی پلیمر، نسبت دارو به پلیمر و نیز نوع امولسیون کننده در خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات حاصل تاثیر خواهند گذاشت (۳۶-۳۸).

۲-۱-۲-۲-۲: امولسیون چند گانه w/o/w

www.SID.ir

Archive of SID

برخلاف روش امولسیون ساده، که برای داروهای نامحلول در آب مناسب می باشد، این روش جهت تهیه نانوذرات دارو های محلول در آب مانند پپتیدها، پروتئین ها و واکسنها مناسب می باشد. در این روش به جای امولسیون روغن در آب (O/W) امولسیون آب در روغن در آب (W/O/W) تهیه می گردد. دارو در فاز آبی که گاهی حاوی عامل ویسکوز کننده و یا پروتئین پایدارکننده نظیر ژلاتین می باشد، حل شده و به صورت اولیه در اثر به هم زدن در محلول پلیمر و حلال آلی، تشکیل امولسیون W/O می دهد. سپس در اثر اضافه کردن امولسیون حاصل به فاز آبی حاوی امولسیفایری نظیر پلی وینیل الکل، امولسیون W/O/W تهیه می گردد. در نهایت حلال آلی چنانکه برای روش قبل ذکر شد، در اثر تبخیر و یا استخراج حذف شده و نانوذرات تشکیل می گردند(۴۸-۵۱). از این روش جهت تهیه نانوذرات داروهایی مانند ۵- فلوروراوراسیل، سیپروفلوکساسین و انسولین بهره برده شده است (۴۹، ۵۲، ۵۳).

۲-۲-۲-۲: روش جداسازی فازها phase separation یا کواسرواسیون

فرایند جداسازی فازها شامل کاهش محلولیت پلیمر به کار رفته جهت تهیه نانوذرات، توسط افزودن یک ترکیب سوم به محلول پلیمر در حلال آلی است. در این فرایند دو فاز مایع تشکیل می شود، یکی فازی غنی از پلیمر (coacervate) و دیگری فاز شفاف تقریبا عاری از پلیمر. دارویی که در محلول پلیمر حل و یا دیسپرس می شود توسط پلیمر در بر گرفته می شود. به طور خلاصه فرایند کواسرواسیون به ترتیب شامل مراحل جداسازی فاز محلول پلیمر روکش دهنده، جذب پلیمر اطراف ذرات دارو و جامد شدن نانوذرات می باشد. در عمل ابتدا پلیمر در یک حلال آلی مانند دی کلرومتان، استونیتریل، اتیل استات و یا تولوئن حل می شود. داروهای محلول در آب مانند پپتیدها و پروتئین ها در آب حل شده و در محلول پلیمر پخش می شود تا تشکیل امولسیون آب در روغن بدهد. داروهای هیدروفوب نظیر استروئیدها می توانند در آب پخش و یا سولوبیلیزه گردند. سپس یک ناحلال آلی که باید با محلول پلیمر قابل اختلاط باشد ولی پلیمر و دارو را در خود حل نکند، به سیستم پلیمر- دارو- حلال در حال به هم زدن به آرامی اضافه می گردد تا حلال پلیمر را استخراج کند. در نتیجه جداسازی فاز اتفاق افتاده و ذرات نرم پلیمر که دارو را در خود محبوس کرده است، تشکیل می شود. برخی از روغنها نظیر روغن سیلیکون، پارافین و پلیمرهای متاکریلیک با وزن مولکولی پایین به عنوان ناحلال اولیه استفاده شده اند. سرعت به هم زدن در حین افزودن ناحلال تعیین کننده اندازه ذره ای خواهد بود. در نهایت سیستم به مقدار زیادی ناحلال آلی که باید تا حدی فرار باشد و بتواند به آسانی ناحلال ویسکوز اولیه را خارج کند، افزوده می شود تا نانوذرات نهایی تشکیل شوند (hardening step). نا حلال ثانویه نیز باید با محلول پلیمر قابل اختلاط باشد ولی پلیمر و دارو را در خود حل نکند. از هگزان و هپتان به عنوان ناحلال ثانویه بهره برده شده است. نانوذرات حاصل توسط فیلتراسیون و یا سانتریفوژ جدا شده و شستشو داده می شوند (۵۴). روند افزودن ناحلال اولیه باید به آرامی صورت پذیرد تا اینکه پلیمر هنگام کواسروه شدن فرصت کافی برای دربرگیری دارو را داشته باشد. از طرفی غلظت پلیمر نیز باید مناسب باشد چرا که اگر غلظت پلیمر خیلی زیاد باشد فرایند جداسازی فاز به سرعت اتفاق افتاده و دارو به خوبی در نانوذرات انکپسوله نخواهد شد.

برخلاف روش امولسیفیکاسیون روغن در آب، این روش برای هم داروهای محلول در آب و هم داروهای نامحلول در آب مناسب می باشد ولی به هر حال فرایند کواسرواسیون بیشتر جهت تهیه نانوذرات داروهای محلول در آب مثل پپتیدها، پروتئین ها و واکسن ها به کار می رود (۵۵-۵۷). همچنین در این روش بر خلاف روش تبخیر و یا استخراج حلال نیازی نیست که حلال پلیمر با آب غیر قابل اختلاط باشد و یا اینکه نقطه جوش آن کمتر از آب باشد (۵۸). از معایب عمده این روش آگلومره شدن ذرات پلیمر قبل از اتمام روند جدا شدن فاز ها و یا حتی بعد از آن می باشد چرا که از هیچ پایدارکننده امولسیونی در فرایند جداسازی فازها استفاده نمی شود(۵۸، ۵۹).

۳-۲-۲-۲: رسوب بین سطحی پلیمر در اثر حذف حلال (Interfacial polymer deposition following solvent displacement)

این متد برای داروهایی که در حلالهای آلی محلول بوده ولی در آب نامحلول می باشد مناسب می باشد. در این روش پلیمر و دارو در حلال آلی مثل استن حل شده و بر روی فاز آبی حاوی سورفکتانت و پایدارکننده هایی مانند پلی رونیک ها، به آرامی و در حال به هم زدن افزوده می شود که در اثر نفوذ حلال آلی قابل اختلاط با آب، به درون فاز آبی نانوذرات تشکیل می شوند. در نهایت حلال آلی در دمای اتاق تبخیر شده و نانوذرات پس از سانتریفوژ شستشو داده می شوند(۶۰، ۶۱). از این روش، با عنوان روش دیفوزیون حلال در سیستم شبه امولسیونی (quasi-emulsion solvent diffusion technique) نیز نام برده شده است (۶۲-۶۵). نانوذرات داروهایی نظیر متیل پردنیزولون استات،

www.SID.ir

Archive of SID

سالبوتامول سولفات، بکلومتازون، ایبوپروفن و فلوربی پروفن با این روش تهیه گردیده است (۴۵، ۶۱، ۶۳، ۶۴). هر چند این روش در اکثر منابع به صورت جداگانه بحث می شود ولی روند تولید ذرات دقیقا مانند روش امولسیون ساده O/W و مکانیسم تولید نانوذرات استخراج حلال آلی می باشد.

۴-۲-۲-۲: روش خشک کردن با اسپـــــری (Spray drying)

در این روش دارو و پلیمر در حلال آلی حل شده و در محفظه با فشار و دمای کنترل شده اسپری می شود. این روش یک روش آسان و سریع بوده و میتوان در مقیاس صنعتی نیز از آن بهره برد. نوع حلال، دما و فشار تبخیر حلال در تغییرات پلیمرفیک و نیز اندازه ذره ای تاثیر خواهد گذاشت (۶۶، ۶۷). سایر پارامتر ها مانند قطر نازل، ویسکوزیته محلول پلیمر و دارو، غلظت پلیمر در محلول پلیمری و فشار اسپری کردن نیز باید مد نظر قرار گیرد. از ایرادات عمده این روش حذف مقدار زیادی دارو در اثر چسبیدن نانوذرات به داخل جداره محفظه اسپری می باشد (۶۸).

۳- روشهای قابل صنعتی شدن تهیه نانوذرات

با اینکه تمام روشهایی که جهت ساخت نانوذرات بیان شد، در مقیاس آزمایشگاهی به آسانی قابل انجام هستند ولی صنعتی کردن روشهای مذکور مشکل می باشد. در اینجا برخی از روشهای نوین تهیه نانوذرات که امکان صنعتی کردن آنها وجود دارد به اختصار معرفی می شود.

۳-۱: روش راکتور جریان آئروســـــولی (Aerosol flow reactor method)

این تکنیک یک روش تک مرحله ای جهت تهیه نانوذرات می باشد. اصول این روش مانند خشک سازی با اسپری (spray drying) می باشد با این تفاوت که در این تکنیک فقط دارو در حلال آلی فرار حل شده و به کمک یک گاز اینرت در محفظه با فشار و دمای کنترل شده اسپری می شود. پارامتر های موثر در اندازه ذره ای عبارتند از: دمای تیوب راکتور، غلظت محلول دارو، نوع اتمایزر، محلولیت دارو و تداخل دارو با حلال. حرارت تیوب راکتور می تواند بین ۴۰ تا ۴۰۰ درجه سانتی گراد متغییر باشد و بین دماهای°C ۱۲۰-۴۰ تفاوت عمده ای در اندازه ذره ای پدید نمی آید (۶۹).

۳-۲: تکنیکهای مبتنی بر پایه مایع فوق بحرانی (Supercritical fluid-based technologies)

از خصوصیات بارز مایع فوق بحرانی ویسکوزیته و کشش سطحی پایین و همچنین قدرت محلول سازی بالای آن می باشد. در عمل دارو در مایع فوق بحرانی (معمولا CO_2) حل شده و توسط نازل در یک محفظه بزرگ وارد می شود تا اینکه مایع فوق بحرانی به سرعت انبساط یابد. انبساط سریع مایع فوق بحرانی سبب فوق اشباع شدن دارو در CO_2 و در نتیجه رسوب به صورت ذرات ریز می شود. از معایب این روش تشکیل فراکسیونی از ذرات میکرو به همراه ذرات نانو می باشد. در متد مشابهی جهت کاهش میزان ذرات میکرو تشکیل شده، مایع فوق بحرانی را در داخل محلول مائی حاوی پایدارکننده ای نظیر پلی سوربات ۸۰ وارد می کنند. پارامترهایی نظیر نوع پایدارکننده در محلول مائی، نسبت دارو به سورفکتانت، غلظت سوسپانسیون دارو، دمای محلول پایدارکننده و دمایی که دارو در مایع فوق بحرانی حل می شود، در اندازه ذره ای نانوذرات تاثیر می گذارد. با این که نانوذرات تهیه شده با این روش اندازه کنترل شده و توزیع اندازه ذره ای باریک دارند ولی این روش برای داروهایی که محلولیت خوبی در مایع فوق بحرانی نداشته و یا اینکه در محلول پایدارکننده مائی، پایدار نباشند مناسب نمی باشد (۷۰).

۳-۳: استفاده از محیط آسیاب milling media (تکنیک نانوکریستال)

در این روش نانوذرات دارو توسط آسیاب کردن دارو در محیط آسیاب توسط دستگاه های ویژه به وجود می آیند. انرژی بسیار زیاد و نیروهای برشی محیط آسیاب، سبب شکستن میکرو ذرات به نانوذرات می شوند. جنس اجزاء محیط آسیاب از شیشه، اکسید زیرکونیوم و رزین پلی استیرن با کراس لینک بالا می باشد. پروسه آسیاب در دمای ثابت صورت می گیرد و زمان لازم جهت تهیه نانوذرات کوچکتر از ۲۰۰ نانومتر، حدود ۶۰-۳۰ دقیقه می باشد. در محیط آسیاب، دارو به همراه آب یا یک بافر مناسب و همچنین یک پایدارکننده مناسب، تحت نیروهای برشی زیاد، ریز می گردد. در این متد ذرات ریز با توزیع اندازه ذره ای باریک بدست می آید. همچنین این روش برای داروهایی که هم در آب و هم در حلال آلی نامحلول می باشند مناسب می باشد. عیب عمده این روش مخلوط شدن بقایای محیط آسیاب به دلیل فرسایش آن، با محصول نهایی می باشد (۷۱).

۳-۴: استفاده از هموژنایزر با فـــــشار بالا (High pressure homogenizer)

هموژنایزر با فشار بالا دارای یک پمپ پر فشار و یک دریچه با قطر ۲۵ میکرومتر می باشد. سوسپانسیون دارو از محفظه استوانه ای به قطر ۳ میلیمتر با فشار از دریچه مذکور عبور داده می شود. در حین هموژنیزه شدن، ذرات میکرو

www.SID.ir

Archive of SID

دارو توسط نیروهای برشی زیاد و همچنین برخورد شدید ذرات به همدیگر ریز شده و نانوذرات دارو بدست می آیند. فشار هموژنایزر (۱۵۰۰-۱۰۰ بار) و تعداد سیکلهایی که سوسپانسیون دارو هموژنیزه می شود (معمولا ۱۰-۳ سیکل) در اندازه ذره ای تاثیر می گذارد. در این روش نانوذراتی با توزیع اندازه ذره ای باریک تهیه می شوند. همچنین این روش برای داروهایی که هم در حلالهای آلی و هم در آب کم حل می شوند، مناسب می باشد. ولی لازمه تهیه نانوذرات توسط هموژنایزر با فشار بالا این است که ذرات باید ابتدا میکرونیزه گردند (۷۲).

۵-۳: روش رسوب پیوسته (Continuous precipitation technique)

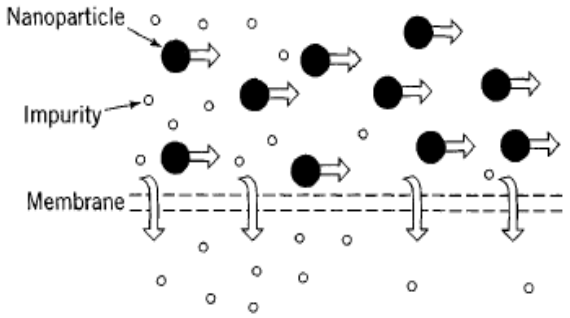
در این روش دارو در حلال آلی قابل اختلاط با آب حل شده و به آرامی و با سرعت کنترل شده بر روی آب حاوی پایدارکننده مناسب (جهت جلوگیری از رشد کریستالی)، اضافه می گردد. نفوذ حلال آلی در آب سبب تشکیل نانوذرات می شود. نانوذرات دانازول توسط این روش و با بهره بردن از پایدارکننده پلوکسامر ۴۰۷ تهیه شده است (۷۳). این روش قبلا تحت عنوان "روش رسوب بین سطحی پلیمر در اثر حذف حلال" بررسی گردید.

۴- جنبه های دارویی نانوذرات

از آنجائیکه نانوذرات دارویی قرار است به عنوان شکل دارویی در انسان استفاده شوند باید از هرگونه مواد سمی عاری باشند. همچنین نگهداری و تجویز آنها باید آسان بوده و اگر مصرف تزریقی نانوذرات مورد نظر باشد باید استریل گردند (۱۷).

۱-۴: خالص سازی

بسته به متد تهیه، ناخالصی های سمی مانند حلال های آلی، بقایای مونومرها، آغازگرهای پلیمریزاسیون، اگریگه های پلیمری، الکترولیت ها، سورفکتانت ها و پایدارکننده ها می توانند در نانوذرات یافت شوند. لزوم و میزان خالص سازی نانوذرات بستگی به هدف نهایی فرمولاسیون آنها دارد. به عنوان مثال وجود بقایای پلی وینیل الکل در نانوذرات تزریقی وریدی ممنوع می باشد ولی در نانوذرات خوراکی و چشمی ایرادی ندارد (۱۷). اگر چه اگریگه های پلیمری به آسانی توسط فیلتراسیون با فیلترهای سینترگلاس حذف می شوند ولی حذف سایر ناخالصی ها مستلزم بهره بردن از روشهای دیگر مانند فیلتراسیون ژلی، دیالیز و یا اولتراسانتریفوژ می باشد. ولی به هر حال این روشها به طور کامل قابل قبول نیستند چرا که اولا در مقیاس صنعتی قابل انجام نیستند و ثانیا قادر به حذف مولکولهای با وزن مولکولی بالا نمی باشند. لذا Allemann و همکارانش در سال ۱۹۹۳ روش فیلتراسیون جریانی تقاطعی (cross-flow filtration) را جهت خالص سازی نانوذرات به کار بردند. در این روش سوسپانسیون نانوذرات در حین جریان مماسی بر روی غشا، از آن فیلتره می شود و ذرات کوچکتر از قطر سوراخهای غشا و نیز مواد محلول حذف می شوند. برخلاف فیلتراسیون عمودی در این روش از مسدود شدن فیلتر ممانعت به عمل می آید (۱۷). بسته به نوع غشا استفاده شده میکروفیلتراسیون و یا اولترافیلتراسیون قابل انجام خواهد بود (۷۴، ۷۵). این روش در مقیاس صنعتی نیز به آسانی قابل انجام است (۱۷).



شکل ۲. روش فیلتراسیون جریانی تقاطعی

۲-۴: لیوفیلیزاسیون یا خشک کردن انجمادی (freeze drying)

اگر نانوذرات در سوسپانسیون آبی نگهداری شوند، دگراداسیون و یا سولوبیلیزاسیون پلیمر، نشت دارو از نانوذرات و نیز دگراداسیون دارو ممکن است اتفاق بیفتد. لیوفیلیزاسیون یک روش مناسب جهت نگهداری طولانی مدت نانوذرات می باشد.

اساس این روش انجماد سوسپانسیون نانوذرات و حذف آب آن در شرایط فشار کاهش یافته توسط تصعید می باشد. بنابراین پس از حذف کامل آب، نانوذرات به صورت پودری درآمده و قابل نگهداری برای مدت طولانی خواهند بود. با اینکه بقایای سورفکتانت استفاده شده در روند تهیه نانوذرات مانند پلوکسامر، پلی سوربات و پلی وینیل الکل می تواند به پخش مجدد نانوذرات کمک کند ولی گاهی اوقات پخش مجدد کامل پودر مشکل می باشد. به عنوان مثال نانوکپسولهایی که هسته روغنی دارند و لایه ای از پلیمر آن را پوشانیده است، هنگام لیوفیلیزاسیون تمایل به آگلومره شدن دارند. استفاده از برخی لیوپروتکتیوها مانند مونو و دی ساکاریدهایی از قبیل تری هالوز، سوکروز و گلوکوز در روند لیوفیلیزاسیون، می تواند از آگلومره شدن

www.SID.ir

Archive of SID

ذرات جلوگیری کند. مکانیسم احتمالی ممانعت از آگلومره شدن توسط لیوپروتکتیوها، می تواند تشکیل پیوندهای هیدروژنی قندها با نانوذرات باشد. در اثر تشکیل این پیوندها نانوذرات به صورت هیدراته کاذب درآمده و در حین روند هیدراتاسیون و دهیدراتاسیون مجدد محافظت می شوند. از آنجائیکه اضافه کردن قندها در ایزوتونیسیته سوسپانسیون نهایی تاثیر خواهد گذاشت بنابراین در تنظیم تونیسیته باید مد نظر قرار گیرد (۱۷).

۳-۴: استریلیزاسیون

نانوذراتی که قرار است به صورت تزریقی استفاده شوند باید استریل و پیروژن زدایی گردند. مسلما از فیلترهای با قطر سوراخ ۰/۲۲ میکرومتری جهت استریل کردن نانوذرات نمی توان استفاده کرد. روند استریل کردن نانوذرات می تواند با به کار بردن شرایط آسپتیک حین تهیه نانوذرات و یا استریل کردن نهایی با استفاده از اشعه گاما یا اتوکلاو صورت گیرد. ایجاد شرایط آسپتیک به دلیل پیچیدگی، گرانی و همچنین غیر قابل اطمینان بودن عملا ممکن نمی باشد لذا استریلیزاسیون نهایی جهت اطمینان از سلامتی محصول باید انجام پذیرد. اتوکلاو کردن و اشعه گاما، گاهی اوقات در خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات به دلیل تغییر اندازه ذره ای، پایداری و خصوصیات رهش تاثیر خواهند گذاشت. بنابراین انتخاب روش مناسب استریل کردن بسیار حائز اهمیت می باشد (۱۷).

References:

1. Douglas S.J., Davis S.S., Illum L. Nanoparticles in drug delivery, Crit Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 1987, 3: 233-261.
2. Lockman P.R., Mumper R.J., Khan M.A., Allen D.D. Nanoparticle technology for drug delivery across the blood-brain barrier, Drug Dev. Ind. Pharm., 2002, 28: 1-13.
3. Xia X., Hu Z., Marquez M. Physically bonded nanoparticle networks: a novel drug delivery system, J. Control Release, 2005, 103: 21-30.
4. Kreuter J. Nanoparticles--a historical perspective, Int. J. Pharm., 2007, 331: 1-10.
5. Kreuter J. Nanoparticles and nanocapsules - new dosage forms in the nanometer size range, Pharm. Acta Helv., 1978, 53: 33-39.
6. Barzegar-Jalali M., Adibkia K., Valizadeh H., Shadbad M.R., Nokhodchi A., Omidi Y., Mohammadi G., Nezhadi S.H., Hasan M. Kinetic analysis of drug release from nanoparticles, J. Pharm. Pharm. Sci., 2008, 11: 167-177.
7. Paolicelli P., de la F.M., Sanchez A., Seijo B., Alonso M.J. Chitosan nanoparticles for drug delivery to the eye, Expert. Opin. Drug Deliv., 2009, 6: 239-253.
8. Tan M.L., Choong P.F., Dass C.R. Cancer, chitosan nanoparticles and catalytic nucleic acids, J. Pharm. Pharmacol., 2009, 61: 3-12.
9. Agnihotri S.A., Mallikarjuna N.N., Aminabhavi T.M. Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery, J. Control Release, 2004, 100: 5-28.
10. Rytting E., Nguyen J., Wang X., Kissel T. Biodegradable polymeric nanocarriers for pulmonary drug delivery, Expert. Opin. Drug Deliv., 2008, 5: 629-639.
11. Mohamed F., van der Walle C.F. Engineering biodegradable polyester particles with specific drug targeting and drug release properties, J. Pharm. Sci., 2008, 97: 71-87.
12. Astete C.E., Sabliov C.M. Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles, J. Biomater. Sci. Polym. Ed, 2006, 17: 247-289.
13. Araujo J., Gonzalez E., Egea M.A., Garcia M.L., Souto E.B. Nanomedicines for ocular NSAIDs: Safety on drug delivery, Nanomedicine., 2009, In Press.
14. Nagarwal R.C., Kant S., Singh P.N., Maiti P., Pandit J.K. Polymeric Nanoparticulate System: A Potential Approach for Ocular Drug Delivery, J. Control Release, 2009, In Press.
15. Agarwal A., Lariya N., Saraogi G., Dubey N., Agrawal H., Agrawal G.P. Nanoparticles as novel carrier for brain delivery: a review, Curr. Pharm. Des, 2009, 15: 917-925.
16. Allemann E., Gurny R., Doelker E. Drug-loaded nanoparticles - Preparation methods and drug targeting issues, Eur. J. Pharm. Biopharm., 1993, 39: 173-191.
17. De Jaeghere F., Doelker E., Gurny R., in Encyclopedia of controlled drug delivery, E.Mathiowitz Ed.; John Wiley & Sons, Inc., New York.1999, 641.
18. Birrenbach G., Speiser P. Micelles and their use as adjuvants in immunology, J. Pharm. Sci., 1976, 65: 1763-1766.
19. Poupaert J.H., Couvreur P. A computationally derived structural model

www.SID.ir

Archive of SID

of doxorubicin interacting with oligomeric polyalkylcyanoacrylate in nanoparticles, J. Control Release, 2003, 92: 19-26.
20. Pinto-Alphandary H., Balland O., Couvreur P. A new method to isolate polyalkylcyanoacrylate nanoparticle preparations, J. Drug Target, 1995, 3: 167-169.
21. Chan V., Liu K.K., Le V.C., Ju B.F., Leong K.W. Bioadhesive characterization of poly(methylidene malonate 2.12) microparticle on model extracellular matrix, Biomaterials, 2004, 25: 4327-4332.
22. Le V.C., Quaglia F., Dreux M., Ounnar S., Breton P., Bru N., Couvreur P., Fattal E. Novel microparticulate system made of poly(methylidene malonate 2.1.2), Biomaterials, 2001, 22: 2229-2238.
23. Lescure F., Seguin C., Breton P., Bourrinet P., Roy D., Couvreur P. Preparation and characterization of novel poly(methylidene malonate 2.1.2.)-made nanoparticles, Pharm. Res., 1994, 11: 1270-1277.
24. Kreuter J., Speiser P. New adjuvants on a polymethylmethacrylate base, Infect. Immun., 1976, 13: 210
25. Kreuter J. Nanoparticles as adjuvants for vaccines, Pharm. Biotechnol., 1995, 6: 463-472.
26. Voltan R., Castaldello A., Brocca-Cofano E., Altavilla G., Caputo A., Laus M., Sparnacci K., Ensoli B., Spaccasassi S., Ballestri M., Tondelli L. Preparation and characterization of innovative protein-coated poly(methylmethacrylate) core-shell nanoparticles for vaccine purposes, Pharm. Res., 2007, 24: 1870-1882.
27. Kong H., Jang J. Antibacterial properties of novel poly(methyl methacrylate) nanofiber containing silver nanoparticles, Langmuir, 2008, 24: 2051-2056.
28. Kratz F. Albumin as a drug carrier: Design of prodrugs, drug conjugates and nanoparticles, J. Control Release, 2008,
29. Haidar Z.S., Hamdy R.C., Tabrizian M. Protein release kinetics for core-shell hybrid nanoparticles based on the layer-by-layer assembly of alginate and chitosan on liposomes, Biomaterials, 2008, 29: 1207-1215.
30. Bayomi M.A. Aqueous preparation and evaluation of albumin-chitosan microspheres containing indomethacin, Drug Dev. Ind. Pharm., 2004, 30: 329-339.
31. Yoshioka T., Hashida M., Muranishi S., Sezaki H. Specific delivery of mitomycin C to the liver, spleen and lung: nano- and microspherical carriers of gelatin, Int. J. Pharm., 1981, 81: 131-141.
32. Wang N., Wu X.S. Preparation and characterization of agarose hydrogel nanoparticles for protein and peptide drug delivery, Pharm. Dev. Technol., 1997, 2: 135-142.
33. Li J.K., Wang N., Wu X.S. A novel biodegradable system based on gelatin nanoparticles and poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres for protein and peptide drug delivery, J. Pharm. Sci., 1997, 86: 891-895.
34. Ezpeleta I., Irache J.M., Gueguen J., Orecchioni A.M. Properties of glutaraldehyde cross-linked vicilin nano- and microparticles, J. Microencapsul., 1997, 14: 557-565.
35. Anais J.P., Razzouq N., Carvalho M., Fernandez C., Astier A., Paul M., Astier A., Fessi H., Lorino A.M. Development of alpha-tocopherol acetate nanoparticles: influence of preparative processes, Drug Dev. Ind. Pharm., 2009, 35: 216-223.
36. Jalil R., Nixon J.R. Biodegradable poly(lactic acid) and poly(lactide-co-glycolide) microcapsules: problems associated with preparative techniques and release properties, J. Microencapsul., 1990, 7: 325
37. Wu X.S., in Encyclopedic handbook of biomaterials and bioengineering, D.L.Wise Ed.; Marcel Dekker, New York.1995, 1200
38. Arshady R. Preparation of biodegradable microspheres and microcapsules: 2. Polylactides and related polyesters, J. Control Release, 1991, 17: 1-22.
39. Hrkach J.S., Peracchia M.T., Domb A., Lotan N., Langer R. Nanotechnology for biomaterials engineering: structural characterization of amphiphilic polymeric nanoparticles by 1H NMR spectroscopy, Biomaterials, 1997, 18: 27-30.
40. Mu L., Feng S.S. PLGA/TPGS nanoparticles for controlled release of paclitaxel: effects of the emulsifier and drug loading ratio, Pharm. Res., 2003, 20: 1864-1872.
41. Rosca I.D., Watari F., Uo M. Microparticle formation and its mechanism in single and double emulsion solvent evaporation, J. Control Release, 2004, 99: 271-280.
42. Choi S.H., Park T.G. G-CSF loaded biodegradable PLGA nanoparticles prepared by a single oil-in-water emulsion method, Int. J. Pharm., 2006, 311: 223-228.
43. Pillai R.R., Somayaji S.N., Rabinovich M., Hudson M.C., Gonsalves K.E. Nafcillin-loaded PLGA nanoparticles for treatment of osteomyelitis, Biomed. Mater., 2008, 3: 034114
44. Mei L., Sun H., Jin X., Zhu D., Sun R., Zhang M., Song C. Modified paclitaxel-loaded nanoparticles for inhibition of hyperplasia in a rabbit arterial balloon injury model, Pharm. Res., 2007, 24: 955-962.
45. Adibkia K., Omidi Y., Siahi M.R., Javadzadeh A.R., Barzegar-Jalali M., Barar J., Maleki N., Mohammadi G., Nokhodchi A. Inhibition of endotoxin-induced uveitis by methylprednisolone

www.SID.ir

Archive of SID

acetate nanosuspension in rabbits, J. Ocul. Pharmacol. Ther., 2007, 23: 421-432.
46. Adibkia K., Siahi Shadbad M.R., Nokhodchi A., Javadzedeh A., Barzegar-Jalali M., Barar J., Mohammadi G., Omidi Y. Piroxicam nanoparticles for ocular delivery: physicochemical characterization and implementation in endotoxin-induced uveitis, J. Drug Target, 2007, 15: 407-416.
47. Yuan H., Jiang S.P., Du Y.Z., Miao J., Zhang X.G., Hu F.Q. Strategic approaches for improving entrapment of hydrophilic peptide drugs by lipid nanoparticles, Colloids Surf. B Biointerfaces., 2009, 70: 248-253.
48. Dillen K., Bridts C., van d., V, Cos P., Vandervoort J., Augustyns K., Stevens W., Ludwig A. Adhesion of PLGA or Eudragit((R))/PLGA nanoparticles to Staphylococcus and Pseudomonas, Int. J. Pharm., 2008, 349: 234-240.
49. Li X., Xu Y., Chen G., Wei P., Ping Q. PLGA Nanoparticles for the Oral Delivery of 5-Fluorouracil Using High Pressure Homogenization-Emulsification as the Preparation Method and In Vitro/In Vivo Studies, Drug Dev. Ind. Pharm., 2008, 34: 107-115.
50. Eley J.G., Mathew P. Preparation and release characteristics of insulin and insulin-like growth factor-one from polymer nanoparticles, J. Microencapsul., 2007, 24: 225-234.
51. Gvili K., Benny O., Danino D., Machluf M. Poly(D,L-lactide-co-glycolide acid) nanoparticles for DNA delivery: waiving preparation complexity and increasing efficiency, Biopolymers, 2007, 85: 379-391.
52. Dillen K., Vandervoort J., Van den M.G., Ludwig A. Evaluation of ciprofloxacin-loaded Eudragit® RS100 or RL100/PLGA nanoparticles, Int. J. Pharm., 2006, 314: 72-82.
53. Sarmento B., Martins S., Ferreira D., Souto E.B. Oral insulin delivery by means of solid lipid nanoparticles, Int. J. Nanomedicine., 2007, 2: 743-749.
54. Hsu S.H., Kao Y.C. Biocompatibility of poly(carbonate urethane)s with various degrees of nanophase separation, Macromol. Biosci., 2005, 5: 246-253.
55. Gan Q., Wang T. Chitosan nanoparticle as protein delivery carrier--systematic examination of fabrication conditions for efficient loading and release, Colloids Surf. B Biointerfaces., 2007, 59: 24-34.
56. Huang M., Vitharana S.N., Peek L.J., Coop T., Berkland C. Polyelectrolyte complexes stabilize and controllably release vascular endothelial growth factor, Biomacromolecules., 2007, 8: 1607-1614.
57. Boyoglu S., Vig K., Pillai S., Rangari V., Dennis V.A., Khazi F., Singh S.R. Enhanced Delivery and Expression of a Nanoencapsulated DNA Vaccine Vector for RSV, Nanomedicine., 2009,
58. Jain R.A. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices, Biomaterials, 2000, 21: 2475-2490.
59. Hore M.J., Laradji M. Microphase separation induced by interfacial segregation of isotropic, spherical nanoparticles, J. Chem. Phys., 2007, 126: 244903
60. Fessi H., Puisieux F., Davissaguet J.Ph., Ammoury N., Benita S. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement, Int. J. Pharm., 1989, 55: R1-R4
61. Hyvonen S., Peltonen L., Karjalainen M., Hirvonen J. Effect of nanoprecipitation on the physicochemical properties of low molecular weight poly(L-lactic acid) nanoparticles loaded with salbutamol sulphate and beclomethasone dipropionate, Int. J. Pharm., 2005, 295: 269-281.
62. Pignatello R., Amico D., Chiechio S., Spadaro C., Puglisi G., Giunchedi P. Preparation and analgesic activity of Eudragit RS100 microparticles containing diflunisal, Drug Deliv., 2001, 8: 35-45.
63. Pignatello R., Bucolo C., Ferrara P., Maltese A., Puleo A., Puglisi G. Eudragit RS100 nanosuspensions for the ophthalmic controlled delivery of ibuprofen, Eur. J. Pharm. Sci., 2002, 16: 53-61.
64. Pignatello R., Bucolo C., Spedalieri G., Maltese A., Puglisi G. Flurbiprofen-loaded acrylate polymer nanosuspensions for ophthalmic application, Biomaterials, 2002, 23: 3247-3255.
65. Pignatello R., Ricupero N., Bucolo C., Maugeri F., Maltese A., Puglisi G. Preparation and characterization of eudragit retard nanosuspensions for the ocular delivery of cloricromene, AAPS. PharmSciTech., 2006, 7: E27
66. Zhang X., Pan W., Gan L., Zhu C., Gan Y., Nie S. Preparation of a dispersible PEGylate nanostructured lipid carriers (NLC) loaded with 10-hydroxycamptothecin by spray-drying, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 2008, 56: 1645-1650.
67. Iskandar F., Gradon L., Okuyama K. Control of the morphology of nanostructured particles prepared by the spray drying of a nanoparticle sol, J. Colloid Interface Sci., 2003, 265: 296-303.
68. Varia J.K., Dodiya S.S., Sawant K.K. Cyclosporine a loaded solid lipid nanoparticles: optimization of formulation, process variable and characterization, Curr. Drug Deliv., 2008, 5: 64-69.
69. Eerikainen H., Kauppinen E.I., Kansikas J. Polymeric drug nanoparticles prepared by an aerosol flow reactor method, Pharm. Res., 2004, 21: 136-143.

www.SID.ir

Archive of SID

70. Byrappa K., Ohara S., Adschiri T. Nanoparticles synthesis using supercritical fluid technology - towards biomedical applications, Adv. Drug Deliv. Rev., 2008, 60: 299-327.
71. Castrillo P.D., Olmos D., Amador D.R., Gonzalez-Benito J. Real dispersion of isolated fumed silica nanoparticles in highly filled PMMA prepared by high energy ball milling, J. Colloid Interface Sci., 2007, 308: 318-324.
72. Krause K., Muller R.H. Production and characterization of highly concentrated nanosuspensions by high pressure homogenization, Int. J. Pharm., 2001, 214: 21-24.
73. Douroumis D., Fahr A. Nano- and micro-particulate formulations of poorly water-soluble drugs by using a novel optimized technique, Eur. J. Pharm. Biopharm., 2006, 63: 173-175.
74. Cheng K., Lim L.Y. Insulin-loaded calcium pectinate nanoparticles: effects of pectin molecular weight and formulation pH, Drug Dev. Ind. Pharm., 2004, 30: 359-367.
75. Konan Y.N., Cerny R., Favet J., Berton M., Gurny R., Allemann E. Preparation and characterization of sterile sub-200 nm meso-tetra(4-hydroxylphenyl)porphyrin-loaded nanoparticles for photodynamic therapy, Eur. J. Pharm. Biopharm., 2003, 55: 115-124.

www.SID.ir