



# کاربرد نانوتکنولوژی در افزایش زیست دسترسی ترکیبات مغذی



## مقدمه

- مواد مؤثر بر سلامتی مانند ترکیبات فنولیک، ویتامین ها و مواد معدنی به طور فزاینده ای وارد غذاها و نوشیدنی ها می شوند تا "غذاهای عملگرا" تولید شوند که به طور خاص برای بهبود سلامت انسان، طراحی شده اند. با این وجود، ترکیب این مواد مغذی در مواد غذایی به دلیل داشتن خصوصیتی از جمله حلالیت ضعیف، طعم نامطلوب، ناپایدار بودن از نظر شیمیایی و دسترسی زیستی پایین، بسیار چالش برانگیز است. این مشکل اغلب با کپسوله کردن اجزای زیست فعال در سیستم های تحویل مبتنی بر نانوذرات برطرف می شود. قابلیت دسترسی زیستی عوامل فعال زیستی محصور شده در هنگام کاهش اندازه ذرات حاوی آنها، به دلیل هضم سریعتر آنها، توانایی نفوذ به لایه مخاطی یا جذب مستقیم در سلول ها افزایش می یابد.



- فناوری نانو یک فناوری توانمند است که می تواند انقلابی در توسعه سیستم های غذایی عملگرا ایجاد کند. طراحی مواد در مقیاس طول نانومتر (۱-۱۰۰ نانومتر) می تواند منجر به محصولات غذایی با ویژگی های جدید شود.
- مزیت بالقوه استفاده از نانومواد به عنوان سیستم های تحویل بر این اساس است که خواص فیزیوشیمیایی مواد هنگام کاهش در مقیاس نانو تغییر می کنند. با این وجود، هنوز برخی از ناسازگاری ها در بین دانشمندان و تنظیم کننده هایی که در این زمینه کار می کنند در مورد اندازه بحرانی که تعیین کننده حد بالایی نانو است، وجود دارد. در علوم دارویی، اغلب "نانوذرات" با ابعاد زیر ۱۰۰۰ نانومتر (۱ میکرومتر) تعریف می شوند.
- با این حال، این تعریف با آنچه بسیاری از مقامات نظارتی مانند کمیسیون اتحادیه اروپا در اروپا و سازمان غذا و داروی آمریکا در ایالات متحده استفاده می کنند متفاوت است.



- به عنوان مثال، در آرایشی و بهداشتی، مقررات اتحادیه اروپا جمعیتی از ذرات را به عنوان "نانوذرات" تعریف می کند که ۵۰٪ یا بیشتر ذرات توزیع مساوی یا کمتر از ۱۰۰ نانومتر داشته باشند. موادی که در این محدوده اندازه قرار می گیرند باید به عنوان "نانو" روی برچسب محصول درج شوند، به عنوان مثال، دی اکسید تیتانیوم (نانو). در صنایع غذایی، اتحادیه اروپا برای ایمنی مواد غذایی (EFSA) نانوذرات را به عنوان موادی که حداقل یک بعد آنها در دامنه ۱-۱۰۰ نانومتر است، یاد می کند. اگر چنین ماده ای (در محدود نانو) در یک محصول وجود داشته باشد، باید اثبات دقیق ریسک را انجام دهد تا اثبات شود غیر خطرناک است. نانوذرات به دلیل خصوصیات فیزیکوشیمیایی و بیولوژیکی منحصر به فرد در صنعت داروسازی به منظور توسعه سیستم های تحویل داروهای آبرگیز مورد توجه قرار گرفته اند. دلیل این توجه به این خاطر است که قابلیت دسترسی زیستی عوامل فعال زیستی محصور شده در هنگام کاهش اندازه ذرات حاوی آنها افزایش می یابد.



- نانوذرات را می توان برای سالم ماندن در طی عبور از مناطق خاص دستگاه گوارش فرمول بندی کرد تا ماده فعال درونپوشانی شده خود را در یک نقطه مشخص آزاد کند، تا مزایای بالقوه سلامتی آن ترکیبات را به حداکثر برساند. نانوذرات چون زیر اندازه بحرانی قرار می گیرند بنابراین بر کیفیت حسی ذرات تعلیقی مانند زبری در دهان تأثیر منفی ندارند. اخیراً، علاقه زیادی به استفاده از نانوذرات بعنوان سیستم های تحویل در غذاهای عملگرا و نوشیدنی ها وجود دارد.



## مزایای نانو ذرات در افزایش زیست دسترس پذیری مواد مغذی

- ۱- افزایش سطح ممکن است به دلیل هضم سریعتر ذرات درون دستگاه گوارش منجر به افزایش زیست دسترس پذیری مواد مغذی شود.
- ۲- کاهش اندازه ذرات ممکن است منجر به نفوذ سریعتر از طریق لایه مخاطی شود.
- ۳- کاهش اندازه ذرات ممکن است منجر به جذب مستقیم نانوذرات با ماده مغذی بدون هضم توسط سلول های مخاطی شود.
- ۴- کاهش اندازه ذرات ممکن است باعث افزایش پراکندگی مواد مغذی غیر قطبی در آب شود.

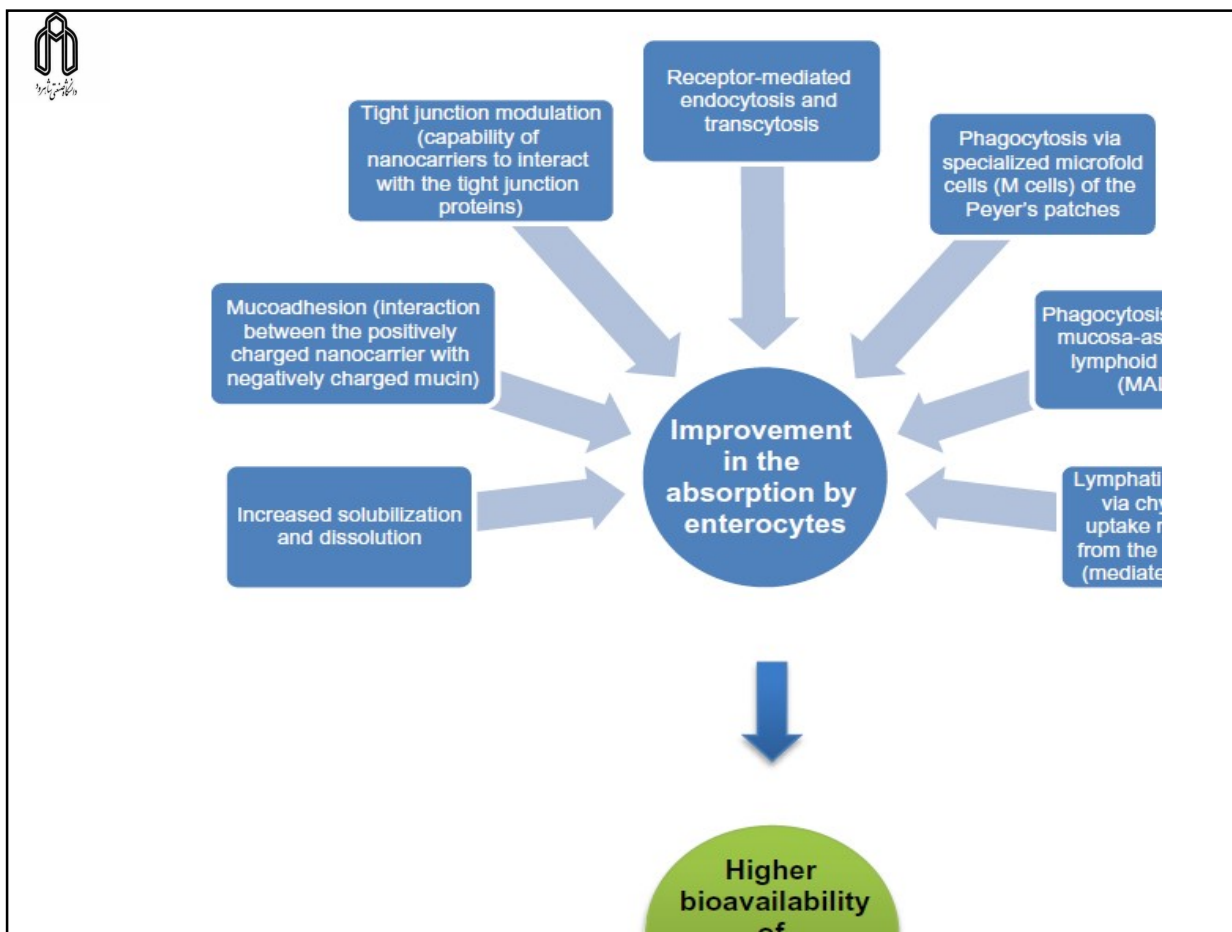


۵- کاهش در اندازه ذرات ممکن است به تولید محصولات نوری شفاف منجر شود ، که برای برخی از کاربردهای مواد غذایی و آشامیدنی مانند آب غنی شده و نوشابه بسیار مهم است.

۶- کپسوله شدن مواد زیستی موجود در نانوذرات ممکن است منجر به محافظت بهتر در برابر تخریب شیمیایی یا بیوشیمیایی شود.

۷- کپسوله شدن مواد زیستی موجود در نانوذرات ممکن است برای جلوگیری از برهمکنش های نامطلوب آنها با سایر مواد غذایی استفاده شود.

۸- کپسوله شدن مواد زیستی موجود در نانوذرات ممکن است به پوشش طعم نامطلوب کمک کند.





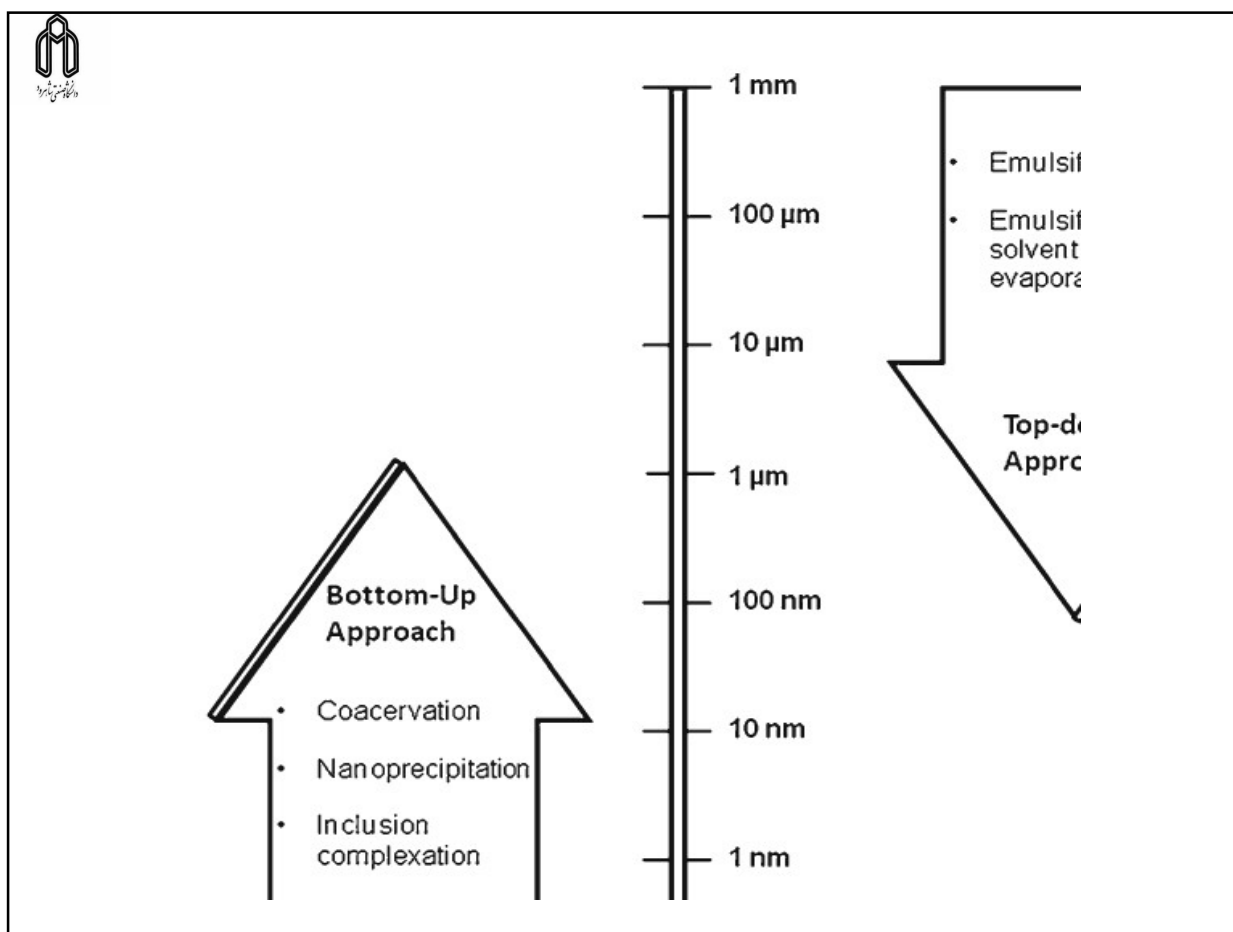


## روشهای تولید نانوذرات حاوی ترکیبات زیست فعال

- نانوذرات را می توان از ترکیبات مواد غذایی (پروتئین ها، پلی ساکاریدها، لیپیدها، مواد معدنی و سورفکتانت ها) با استفاده از روش های مختلفی ساخت. بسیاری از این روش ها در آزمایشگاه های دانشگاهی توسعه یافته اند و در حال حاضر برای تولید تجاری در مقیاس بزرگ مناسب نیستند، اگرچه برخی از آنها مناسب هستند. به عنوان مثال، نانو امولسیونها با استفاده از فناوریهای که قبلاً در صنایع غذایی استفاده می شوند از قبیل هموژنایزرهای فشار قوی، به راحتی در مقیاس صنعتی قابل تولید هستند. اشکال بالقوه نانو امولسیون برای کاربردهای خاص این است که برخی از مواد زیستی محصور شده به دلیل گرانش نسبتاً کم فاز روغن، به راحتی در فاز آب اطراف (جایی که می توانند از بین بروند یا تخریب شوند) پخش شوند.



- فن آوری های تولید برای نانوذرات دارای ترکیبات فعال زیستی می توانند به دو دسته اصلی تقسیم شوند: "از بالا به پایین" و "از پایین به بالا"
- در روش "از بالا به پایین" ، نانوذرات با تجزیه فازهای فله یا ذرات بزرگتر با استفاده از نیروهای مکانیکی به ذرات کوچکتر تبدیل می شوند. هموژناسیون و آسیاب نمونه های کلاسیک از رویکردهای از بالا به پایین است که بطور گسترده برای شکل گیری نانوذرات مورد استفاده قرار می گیرد. در رویکرد "پایین به بالا" ، نانوذرات با مونتاژ مولکولها یا ذرات کوچکتر ساخته می شوند. میسل سازی و رسوب ضد حلال نمونه هایی از تشکیل نانوذرات با استفاده از روشهای پایین به بالا است. علاوه بر این، در برخی موارد، ترکیبی از هر دو روش استفاده شده است. این طبقه بندی امروزه کاربردی نیست و بهتر است بر اساس برخی شاخص های دیگر، روش های تشکیل نانوذرات را در گروه های بیشتری دسته بندی کنیم.





- نانوذرات حاوی ترکیبات زیست فعال را همچنین می توان به فرمولاسیون های لیپیدی، نانوذرات طبیعی، تجهیزات تخصصی، نانوذرات بیوپلیمیری و تکنیک های متنوع طبقه بندی کرد. طبقه بندی به این پنج گروه همانطور که جعفری (۲۰۱۷) ارائه کرده است، بر اساس مکانیسم اصلی یا ماده ای که برای ساخت نانوذرات مورد استفاده قرار گرفته است، می باشد.
- لازم به ذکر است که انتخاب یک فن آوری تولید نانوذره برای کاربردهای خاص به عوامل مختلفی بستگی دارد، از جمله، نوع مواد مغذی، ایمنی، اندازه ذرات مورد نیاز، خصوصیات فیزیکوشیمیایی هسته و مواد پوشش، سازگاری با ماتریس مواد غذایی، مکانیسم های آزادسازی، روش تحویل، استحکام، عملکرد، الزامات برچسب زدن، هزینه فرآیند و دوام تجاری.



**Table 1** Different Nanodelivery Systems Applicable to Nutraceuticals Components (Jafari, 2017)

Type of Techniques	Nanocarriers	General Description
Lipid formulations	Nanoemulsions	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Simple emulsions (O/W multiple emulsions. The droplet sizes are typically 1</li> <li>– The droplets are kinetically need high-energy input to energy for microemulsions</li> <li>– An appearance of milky turbidity</li> </ul>
	Nanoliposomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Spherical particles with a water core which is coated with lipids such as lecithin</li> <li>– Good carriers for both hydrophilic and lipophilic food bioactives</li> </ul>




---

Natural  
nanocarriers

Caseins

- Self-assemblies of casein in nanostructures
  - Average size of 50–300 nm
  - Good for hydrophobic bio
- 

Cyclodextrins

- Forming aggregates by self-tendency that increases upon inclusion complexes with bioactives
  - Able to improve solubility of water-soluble compounds
- 

Nanocrystals

- Crystalline nanoparticles with diameter  $\leq 100$  nm
- Able to provide special features



Based on  
specialized  
equipment

Electrospun  
nanofibers

- Production possibility with a solution, at room temperature without coagulation chemistry matrices in nanorange

Electrosprayed  
nanoparticles

- Very similar to electrospinning
- Production of spheres from a polymer solution, by applying a high electric field and thereby encapsulating different nutraceuticals

Nanospray dried  
particles

- Creating tiny droplets (before evaporation) in a size range of smaller order of magnitude than spray dryers
- Capable of producing powder

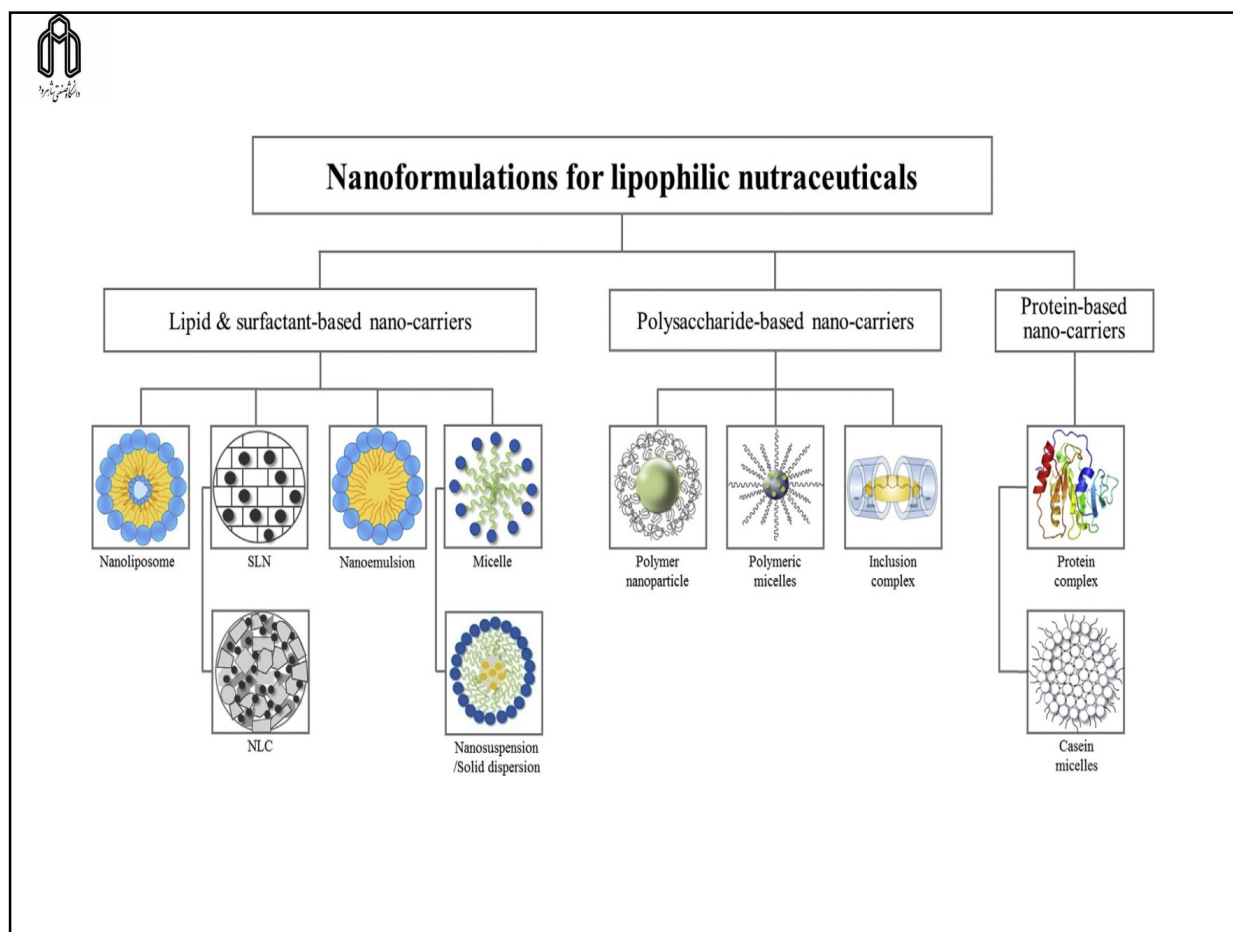


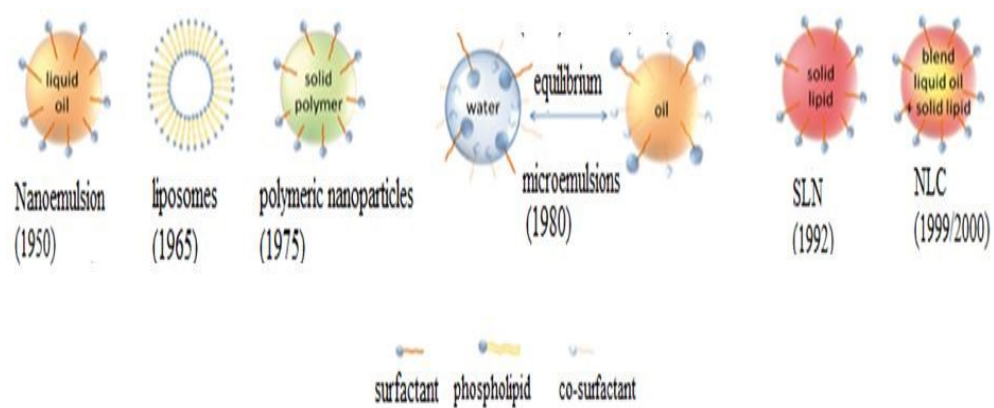
Biopolymer nanoparticles	Single biopolymer nanoparticles	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Colloidal structures which are from different type of biopolymer</li> <li>– Production of protein nanoparticles via desolvation technique</li> <li>– Preparation of carbohydrate (e.g. starch) nanoparticles via nanoprecipitation method</li> </ul>
	Biopolymer nanocomplexes	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nanostructures made with combination of biopolymers such as protein-polysaccharides through various biopolymer–biopolymer associations</li> </ul>





Others	Protein nanotubes	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Principally are produced from <math>\alpha</math>-lactalbumin which is a family of proteins</li> <li>– Concentration of protein in nanotubes are formed through hydrolysis and calcium ion</li> </ul>
	Carbohydrate nanogels	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nanoparticles composed of (hydrophilic bioactives) or (hydrophobic compounds)</li> <li>– Most often are produced from</li> </ul>
	Amylose nanostructures	<ul style="list-style-type: none"> <li>– The pores in nanogels can trap small molecules or macromolecules</li> <li>– Their properties, such as stability, degradation, and chemical reactivity can be controlled</li> <li>– Inexpensive, abundant, biocompatible, biodegradable, and nontoxic</li> </ul>





نمودار پیشرفت تاریخی سیستم های حامل کلوئیدی



## ۱- نانوذرات بر پایه لیپید

الف- نانوامولسیون

ب- نانو لیپوزم

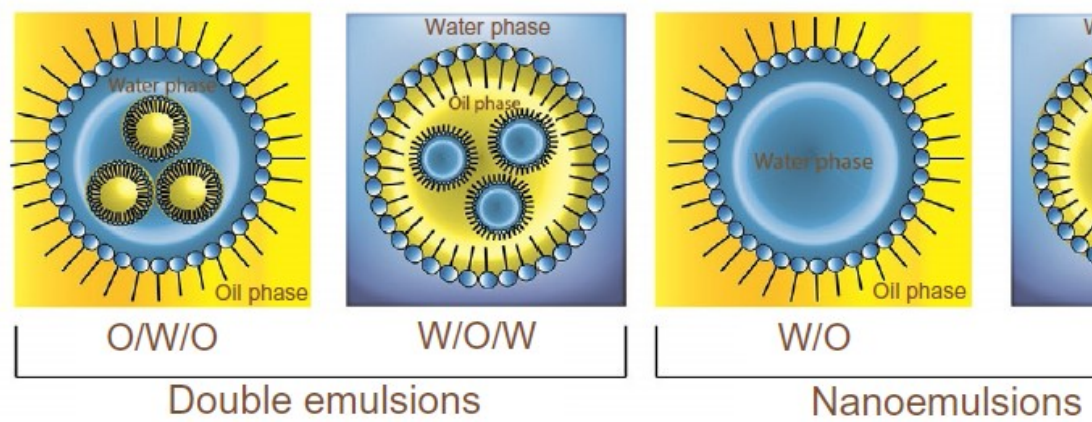
ج- نانوذرات لیپید جامد (SLN)

د- حامل نانولیپیدی (NLC)



## الف- نانوامولسیون

- نانوامولسیون، امولسیون با قطرات کوچک با اندازه حدود کوچکتر از ۲۰۰ نانومتر است. نانوامولسیون ها، همانند میکروامولسیون ها نسبت به نور شفاف یا کدورت کمتری دارند، زیرا آن ها نور کمتری را پخش می کنند. در مقایسه با ماکروامولسیون ها، نانوامولسیون ها پایداری بهتری در برابر فلوکولیشن، کوالسنس و رسیدگی استوالد دارند. اگرچه در نگرش کلی برخلاف میکروامولسیون ها، نانوامولسیون ها از نظر ترمودینامیکی ناپایدار هستند، اما دارای پایداری سینتیکی بلند مدت هستند، زیرا میکروامولسیون ها توسط خود تجمعی شکل می گیرند، در حالی که ماکروامولسیون ها و نانوامولسیون ها توسط نیروی مکانیکی شکل می گیرند. این مورد امتیاز اصلی میان یک نانوامولسیون بر یک میکروامولسیون است. نانوامولسیون ها غیر سمی بوده و قابلیت تولید به میزان بالا را دارد.





## ب- نانو لیپوزوم

- نانولیپوزوم ها مدل های سنتی از فرمول های بر پایه لیپید هستند که در سال ۱۹۶۵ ابداع شدند و در دهه های اخیر بطور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته اند. نانولیپوزوم یک گویچه کروی با گودال آبدار داخلی است که توسط غشاء لیپیدی تک لایه کپسوله شده است. لیپوزوم از دو کلمه یونانی "lipid" به معنای چربی و "soma" به معنای بدن تشکیل شده است. نانولیپوزوم بعنوان حامل مواد دارویی دارای مزایای منحصر به فردی مثل حفاظت از دارو در برابر تخریب آنزیمی، سمیت پائین، قابلیت انعطاف، همسازی زیستی و کاملاً زیست تخریب پذیر بودن است. البته بسیاری از این کاربردها به موجب برخی اشکالات مثل طول عمر کوتاه، پایداری ضعیف، بازدهی کپسولاسیون پایین، برداشت سریع بوسیله فعل و انفعالات سلول یا جذب و انتقال غشائی محدود شده است.

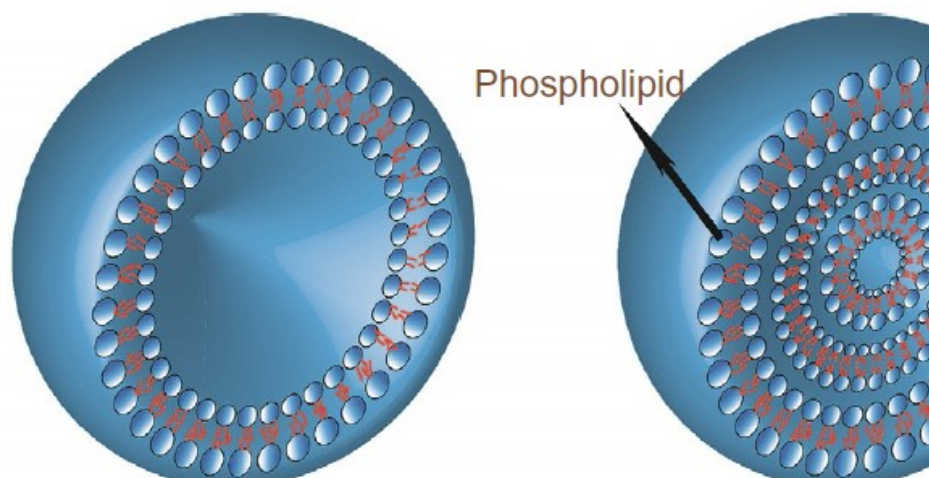


- در صنایع غذایی، امکان استفاده از نانولیپوزوم-ها در تحویل هدفمند مواد عملگرا با حلالیت-های مختلف و همچنین افزودنی‌هایی مثل اسانس و ادویه‌ها، ترکیبات مغذی مثل پپتیدها، ویتامین‌ها و اسیدهای چرب ضروری، رنگدانه‌ها، عوامل آنتی-اکسیدان، ضد میکروب و نگهدارنده‌ها، و بهبود قابلیت دسترسی زیستی آنها وجود دارد. اما کاربردهای غذایی نانولیپوزوم‌ها نیز به دلیل قیمت نسبتاً بالای لستین خالص، بازده درون-پوشانی نسبتاً پایین و نیاز به تجهیزات نسبتاً پیچیده در تولید لیپوزوم، پایدار ماندن در مدت زمان کوتاه، مشکلات کنترل اندازه و زیکول-ها و اختلالات در تولید با حجم بالا، محدود شده است. کنترل اندازه لیپوزوم-ها و تعیین ویژگی مواد دیواره-ای و بهبود آن-ها از جمله مهم-ترین پژوهش-های انجام شده در سال-های اخیر است



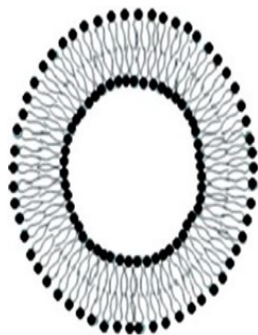


- مکانیزم تشکیل لیپوزوم‌ها اساساً بر پایهٔ تعامل متقابل هیدروفیلیک - هیدروفوبیک بین فسفولیپیدها و مولکول‌های آب است. بسته به شدت تنش اعمال شده، لیپوزوم‌ها ممکن است به صورت وزیکول‌های تک لایه (ULVs) (Unilamellar)، لیپوزوم‌های با غشاهای دو لایه‌ای متعدد که در یک ساختار هم مرکز مانند ساختار پیاز انباشته شده‌اند یعنی وزیکول‌های مولتی لاملار (MLVs) (Multilamellar) و در نهایت چند وزیکول که در کنار هم قرار می‌گیرند و باهم وزیکول بزرگتری را تشکیل می‌دهند یعنی وزیکول‌های مولتی وزیکولار (MVVs) (Multivesicular) باشند. لیپوزوم‌ها میتوانند جهت تحویل و رها سازی هم مواد محلول در آب و هم محلول در چربی مورد استفاده قرار گیرند.

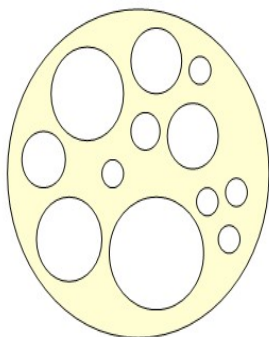




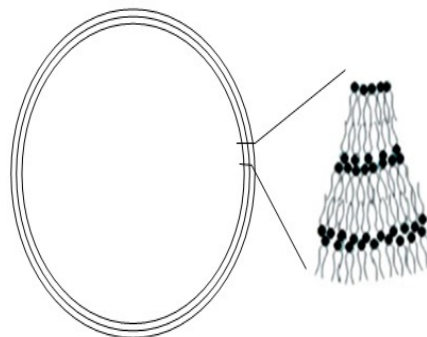
SUV/LUV



MV



MLV





## ج- نانوذرات لیپید جامد (SLN)

- در ابتدای دهه ۱۹۹۰، SLN معرفی شد. SLN حاوی قطرات لیپید است که کاملاً کریستالی شده و دارای ساختار کریستالی با نظم بالا با ترکیبات زیست فعالی است که قسمتی از ماتریکس لیپید را تشکیل می دهد. SLN به منظور تجمع مزایای ذرات پلیمری، لیپوزوم ها و امولسیون ها و پرهیز از برخی معایب آنها طراحی شد. SLN از یک لیپید جامد و یا ترکیبی از لیپیدهای جامد تشکیل شده است. حرکت ترکیبات زیست فعال می تواند با کنترل وضعیت فیزیکی ماتریکس لیپید SLN کنترل شود. مواد زیست فعال دارای سرعت انتشار بسیار کمی هستند، بنابراین با SLN میتوان به رهاسازی تاخیری دست یافت.

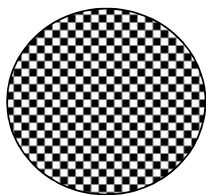


## • مزایای پیشنهاد شده SLN شامل:

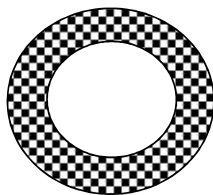
- امکان رها سازی کنترل شده و هدف دار دارو
- بازده بالای کپسولاسیون
- پرهیز از حلال های آلی
- امکان استفاده برای داروهای چربی دوست
- امکان تولید در مقیاس بالا و استریلیزاسیون
- عدم سمیت زیستی حامل ها
- افزایش پایداری دارو
- پایداری فیزیکی بالا و قابلیت پذیرش عالی



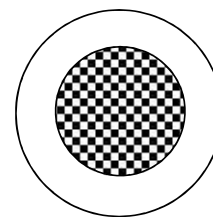
- SLN دارای نقص هایی از جمله ظرفیت بارگذاری پایین و دفع دارو پس از انتقال چندریختی (مثلاً کریستال  $\alpha$  به کریستال  $\beta$  به کریستال  $\beta$ ) در طول نگهداری است. این معایب، استفاده از SLN را بعنوان سیستم تحویل در برخی از کاربردهای غذایی نامناسب ساخته است. با توجه به روش تولید SLN سه مدل متفاوت در اتصال ترکیبات زیست فعال به آن گزارش شده است.



ماتریکس هموزن



پوسته غنی شده با ترکیبات زیست فعال



هسته غنی شده با ترکیبات زیست فعال



## د- حامل نانولیپیدی (NLC)

- فرایند کریستالیزاسیون کامل یا کریستالیزاسیون مجدد چربی، حلالیت دارو را کاهش می دهد و منجر به بیرون ریزی دارو از نانوذرات لیپید میشود، مخصوصا زمانی که غلظت دارو در فرمولاسیون بسیار بالاست. اکثر داروها حلالیت بالاتری در لیپید مایع نسبت به لیپید جامد دارند. NLC همان SLN اصلاح شده است زیرا در فاز لیپیدی، هم دارای لیپیدهای جامد (چربی) و هم لیپید مایع (روغن) در دمای اطاق است. NLC یا همان SLN بارگذاری شده با روغن، دارای قطرات لیپید است که تا قسمتی کریستالی شده اند و ساختار کریستالی با نظم کمتر یا ساختار جامد بی شکل دارند و جهت غلبه بر محدودیت های SLN توسط مولر و همکاران در پایان دهه ۱۹۹۰ توسعه داده شد.

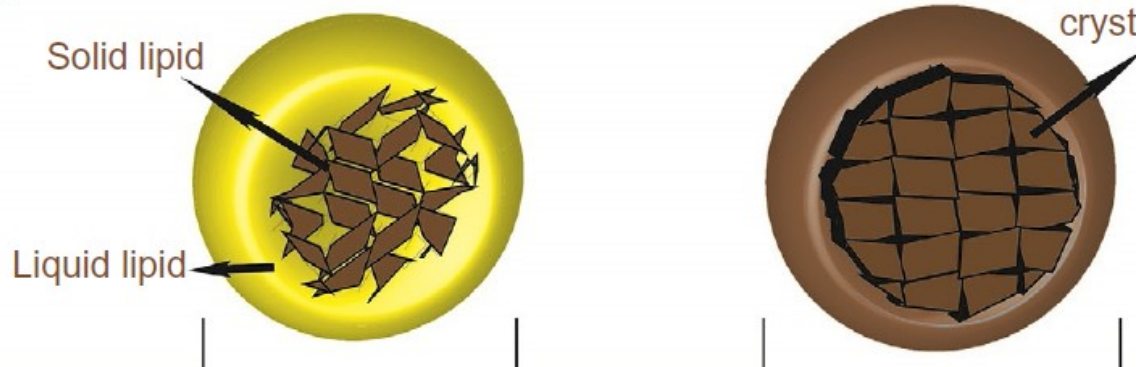


- هدف از فرمولاسیون NLC، تولید ذراتی است که روغن داخل لیپید جامد جایگذاری شود، اینکار موجب بالا رفتن ظرفیت بارگذاری و رها سازی کنترل شده دارو میشود. در این حالت دارو در روغن حل شده و همزمان توسط لیپید جامد کپسوله می شود. مخلوط لیپید در NLC، انتقال چند ریختی آهسته تر و ضریب کریستالیزاسیون کمتر دارد. علاوه بر وجود روغن در هسته NLC، ممکن است بهبود این ویژگیها به دلیل شکل کروی ذرات باشد. بنابراین NLC ممکن است بازده کپسولاسیون، بارگذاری دارو و پایداری فیزیکی را افزایش دهد. به نظر میرسد که NLC انتخاب با ارزشی جهت بهبود پایداری شیمیایی، دسترسی زیستی و رها سازی کنترل شده ترکیبات عملگرای چربی دوست در غذا باشد. NLC دارو را در ماتریکس ذرات جامد بی حرکت کرده و از ترکیبات زیست فعال در برابر تخریب محافظت میکند. ماتریکس لیپید به عنوان مانع فیزیکی، ترکیبات فعال حساس کپسوله شده را از عوامل مخرب در فاز آبی محافظت می نماید. NLC بعنوان یک سیستم تحویل جدید در مرحله ورود به حوزه غذا است.





C



<i>Fatty acids</i>	<i>Waxes</i>
Dodecanoic acid	Cetyl palmitate
Myristic acid	Carnauba wax
Palmitic acid	Beeswax
Stearic acid	<i>Liquid lipids</i>
<i>Monoglycerides</i>	Soya bean oil
Glyceryl monostearate	Oleic acid
Glyceryl hydroxystearate	Medium chain triglycerides (MCT)/caprylic- and capric triglycerides
Glyceryl behenate	$\alpha$ -tocopherol/Vitamin E
<i>Diglycerides</i>	Squalene
Glyceryl palmitostearate	Hydroxyoctacosanylhydroxystearate
Glyceryl dibehenate	Isopropyl myristate
<i>Triglycerides</i>	<i>Cationic lipids</i>
Caprylate triglyceride	Stearylamine (SA)
Caprate triglyceride	Benzalkonium chloride (alkyl dimethyl benzyl ammonium chloride, BA)
Glyceryl tristearate/Tristearin	Cetrimide (tetradecyl trimethyl ammonium bromide, CTAB)
Glyceryl trilaurate/Trilaurin	Cetyl pyridinium chloride (hexadecyl pyridinium chloride, CPC)
Glyceryl trimyristate/Trimyristin	Dimethyl dioctadecyl ammonium bromide (DDAB)
Glyceryl tripalmitate/Tripalmitin	N-[1-(2,3-dioleoyloxy)propyl]-N,N,N-trimethyl ammonium chloride (DOTAP)
Glyceryl tribehenate/Tribehenin	

Surfactants	
<i>Ionic surfactants</i>	<i>Non-ionic surfactants</i>
Sodium cholate	Tween 20
Sodium glycocholate	Tween 80
Sodium taurocholate	Span 20
Sodium taurodeoxycholate	Span 80
Sodium oleate	Span 85
Sodium dodecyl sulphate	Tyloxapol
<i>Amphoteric surfactants</i>	Poloxamer 188
Egg phosphatidylcholine (Lipoid E PC S)	Poloxamer 407
Soy phosphatidylcholine (Lipoid S 100, Lipoid S PC)	Poloxamine 908
Hydrogenated egg phosphatidylcholine (Lipoid E PC-3)	Brij78
Hydrogenated soy phosphatidylcholine (Lipoid S PC-3, Phospholipon 80 H, Phospholipon 90 H)	Tego care 450
Egg phospholipid (Lipoid E 80, Lipoid E 80 S)	Solutol HS15
Soy phospholipid (Lipoid S 75)	<i>Co-surfactants</i>
	Butanol
	Butyric acid

## لیپیدها

انتخاب ترکیب لیپید مناسب برای موفقیت در تولید NLC با خواص فیزیکی و شیمیایی مطلوب بسیار سخت است. گزارش شده است که ترکیب لیپید اثر ویژه ای بر پایداری شیمیایی مواد زیست فعال حساس دارد. مواردی که در انتخاب ترکیب لیپید مناسب باید مورد توجه قرار گیرند عبارتند از:

- حلالیت ترکیبات فعال در ماتریکس لیپید
- فاز لیپید باید در برابر تخریب شیمیایی از جمله اکسیداسیون و لیپولیز پایدار باشد.
- لیپیدها باید پروفایل سم شناسانه قابل قبولی داشته و در طول تولید NLC منجر به تولید هیچگونه باقیمانده سمی نشود

## الف-لیپیدهای مایع

- تری-گلسیریدهای متوسط زنجیر (MCT) و اولئیک اسید متداول-ترین روغن-های مورد استفاده در تولید NLC هستند. MCT جزء لیپیدهای اشباع شده منحصر به فردی هستند که در اصل از کاپریلیک (C8:0;50-80%) و کاپریک (C10:0;20-50%) اسید با میزان کمی کاپروئیک (<C6:0;2%)، لوریک (C12:0;<3%) و میرستیک (C14:0;<1%) اسید تشکیل شده اند. MCT پایه غذایی داشته و عموماً به روش اصلاح (هیدرولیز/ استریفیکاسیون) و جزء به جزء نمودن روغن های طبیعی مثل روغن نارگیل و هسته پالم تولید میشود. قابلیت هضم MCT نسبت به تری-گلسیریدهای بلند زنجیر مانند روغن ذرت سریع-تر بوده و در برابر اکسیداسیون پایداری بالاتری دارند. این ترکیبات بدون بو بوده، ولی اگر تحت هیدرولیز قرار گیرند، اسیدهای چرب آزاد شده به-طور معنی-داری بر آرومای NLC تأثیر می-گذارد. MCT از لحاظ مصرف در مواد غذایی ایمن شناخته شده و می-توان آن را مستقیماً به مواد غذایی از جمله نوشیدنی-ها به عنوان حامل، حلال، عامل رهاکننده ترکیب فعال و امولسیفایر، اضافه کرد.

MCT با داشتن خواص فیزیوشیمیایی و مولکولی متفاوت بصورت تجاری در دسترس است. اولئیک اسید (۹-سیس اکتادکانوئیک اسید C18:1)، در بسیاری از روغن‌های طبیعی وجود دارد. بدون بو بوده و از طریق هیدرولیز لیپیدهای حیوانی و گیاهی (به طور مثال زیتون) حاصل می‌شود. دارای ویسکوزیته پایین بوده و در دمای ۴°C جامد می‌شود. از این ترکیب به عنوان امولسیفایر در صنایع غذایی و دارویی نیز استفاده می‌شود. اولئیک اسید تا حدی حساس به اکسیداسیون است. سرعت اکسیداسیون برای استئاریک اسید، اولئیک اسید و لینولئیک اسید به ترتیب ۱، ۱۰۰ و ۱۲۰۰ می‌باشد. اسیدهای چرب آزاد نسبت به تری-گلسیریدها از فعالیت سطحی بیشتری برخوردار بوده و بنابراین اکثراً در سطح روغن-آب تجمع پیدا می‌کنند. این امر حساسیت آنها را به اکسیداسیون افزایش می‌دهد. از طرف دیگر، اسیدهای چرب آزاد نسبت به اکسیداسیون از تری گلسیریدها حساس ترند.

- رادیکال-های آزاد تولید شده از اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد، می-تواند به ترکیب زیست فعال و حساس درون-پوشانی شده در ساختار NLC آسیب وارد کنند. اسیدهای چرب تولید شده از چربیها و روغن های استخراج شده از منابع خوراکی (مثل کاپریک، کاپریلیک، لوریک، میرستیک، اولئیک، پالمیتیک و استئاریک) در فهرست افزودنی های مجاز خوراکی (FDA) به منظور افزودنی مستقیم غذا قرار دارند.
- روغن های خوراکی طبیعی مانند روغن ذرت، سویا، آفتابگردان، ویتامین E و اسکوالن را می-توان به-عنوان روغن مایع در تولید NLC مورد استفاده قرار داد. برخی از لیپیدهای مایع دارای آنتی اکسیدان های طبیعی (مثل -توکوفرول در روغن ذرت) بوده و از داروها در برابر تخریب اکسیداسیون محافظت میکنند. علاوه بر این، انتخاب ارزانتری نسبت به MCT و اولئیک اسید برای کارخانجات غذایی هستند.

- هرچند، این روغن ها دارای فعالیت سطحی موثر نبوده، درجه غیر اشباعیت و ویسکوزیته بالا داشته و ممکن است قدرت حلالیت پایین برای برخی از ترکیبات زیست فعال داشته باشند. بنابراین، استفاده از آنها در تهیه NLC ممکن است منجر به ناپایداری اکسیداتیو(مثلا برای روغن سویا)، آسیب قطرات ازهم گسیخته در زمان کاهش اندازه و بازده پایین کپسولاسیون گردد.
- ویتامین E و اسکوالن از دیگر ترکیبات طبیعی هستند که در فرمولاسیون NLC بعنوان لیپید مایع مورد استفاده قرار گرفته اند. اسکوالن یک تری ترپن بوده که در گیاهان، حیوانات و بدن انسان یافت می-شود. این ترکیبات به اکسیداسیون حساس هستند



## ب-لیپیدهای جامد

- متداول-ترین لیپیدهای جامد مورد استفاده در تهیه NLC، گلسیریل بهینات، گلسیریل پالمیتو-استئارات(Precirol ATO 5)، گلسیریل منو-استئارات / منواستئارین، ستیل پالمیتات و استئاریک اسید است. بسیاری از این لیپیدها علاوه بر نقش و عملکرد حامل بودن، دارای فعالیت سطحی نیز هستند. اسیدهای چرب اشباع نسبت به انواع غیر اشباع، خیلی آهسته-تر تحت اکسیداسیون قرار می-گیرند.
- گلسیریل بهینات شامل دی-گلسیریدهای اسید بهینیک(C:22) به همراه مقداری از منو و تری-آسیل گلسیرول-ها است که در فرمولاسیون آرایشی، غذاها و داروهای خوراکی مورد استفاده قرار میگیرند و بعنوان افزودنی غذا مورد تایید اروپا است. نانوذرات تولید شده با استفاده از این نوع چربی، به-دلیل وجود ساختار کریستالی نامنظم، دارای کارایی درون-پوشانی و پایداری بالا هستند

- گلسیریل منواستئارات نیز مخلوطی از منو و دی-آسیل گلسیروول-ها است و حداقل دارای ۴۰٪ منواستئاروئیل گلیسرول است. این چربی غیر سمی بوده و فاقد ترکیبات حساسیت زا است، لذا بطور گسترده در فرمولاسیون آرایشی، دارویی و غذاها بعنوان امولسیفایر، پایدارکننده، نرم کننده و پلاستیسیزر مورد استفاده قرار میگیرد.
- از صمغ-های طبیعی مانند کارنوبا و موم زنبور عسل که مجاز به استفاده در مواد غذایی هستند، نیز می-توان به عنوان لیپید جامد در تهیه NLC مورد استفاده قرار داد.
- استئاریک اسید، اسید چرب اشباع زنجیره بلند است که ترکیب اولیه لیپیدها در منابع گیاهی و جانوری است. لیپید طبیعی آن دارای سمیت کمتر و همسازی زیستی بهتری نسبت به انواع سنتتیک آن است. نقطه ذوب آن  $69.6^{\circ}\text{C}$  بوده که بالاتر از دمای بدن است. با بافتهای بدن همسازی زیستی داشته و در برابر مایعات فیزیولوژیک خنثی است. استئاریک اسید در اروپا به عنوان افزودنی غذا مورد تایید است. از اسیدهای چرب اشباع و تری-گلسیریدهای آن-ها مانند میریستیک و هم-چنین گلیکول منواستئارات به عنوان لیپید جامد نیز استفاده شده است

## ج-امولسیفایرها

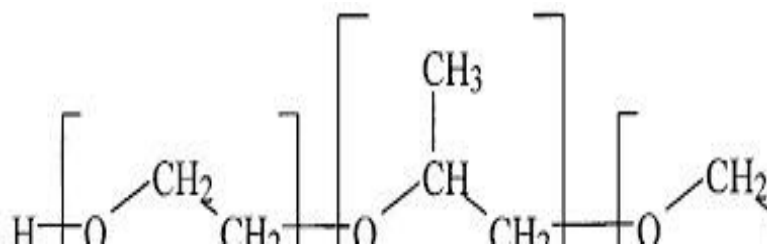
- مزیت پروتئین ها و پلی ساکاریدها طبیعی بودن آنها است بنابراین در تولید نانوحامل های لیپیدی بسیار مورد توجه اند. در گذشته تمام فرمولاسیون-های NLC به جای استفاده از بیوپلیمرها، با استفاده از سورفکتانت-ها و یا به-ندرت با استفاده از ترکیبی از سورفکتانت-ها و بیوپلیمرها پایدار می-شدند. زیرا که سورفکتانت-ها قادر به تشکیل خودبه-خودی امولسیون با استفاده از روش-های کم-انرژی بوده و هم-چنین می-توانند در تولید امولسیون به روش-های پرانرژی(مانند هموژنیزاسیون فشار قوی)، در سطح قطره جذب و کشش سطحی را کاهش دهند. علاوه بر این، خواص عملکردی بسیاری از بیوپلیمرها، به-طور معنی-داری در طول تولید NLC تغییر می-کند. با این وجود استفاده از بیوپلیمرها در پایدارسازی NLCها، باید در مطالعات بعدی بررسی شود

- معمولاً به جای استفاده از یک نوع سورفاکتانت، از مخلوطی از سورفاکتانت-های محلول در آب و محلول در روغن استفاده می-شود، زیرا باعث بهبود خواص کاربردی آن-ها و پایداری فیزیکی بهتر نانوحامل می-شود. پرمصرف ترین سورفاکتانت برای تولید NLC در مقالات، پلی اکسی اتیلن سوربیتان مونولئات (با نام تجاری پلی سوربات، توئین ۸۰)، لستین و پلاکسامر ۱۸۸ است.
- توئین ۸۰ به عنوان سورفاکتانت هیدروفیل غیر-یونی در تولید انواع نانوامولسیون-ها و هم-چنین نانوساختارهای لیپیدی استفاده می-شود. توئین ۸۰ استر اولئات سوربیتول است و فرم بدون آب آن با تقریباً ۲۰ مول اتیلن اکساید (به ازای هر مول از سوربیتول و سوربیتول انهدروز) پلیمریزه می-شود. توئین ۸۰ سورفاکتانت سنتتیک غیر یونی و محلول در آب با HLB حدود ۱۵ است، بنابراین جهت پایداری NLC مناسب است.

- این ترکیب را می-توان مستقیماً به مواد غذایی افزود و میزان مجاز دریافتی روزانه آن روزانه ۲۵-۰ میلی-گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن است. می-توان گفت وقتی که تنها از سورفکتانت-های غیر یونی برای پایدارسازی سیستم NLC استفاده شود، دافعه فضایی (استریک) مهم-ترین عامل پایداری ذرات NLC است. ذراتی که به-وسیله دافعه فضایی پایدار شده-اند، کاملاً به غلظت الکترولیت و pH غیر-حساس بوده و هم-چنین از پایداری خوبی در برابر انجماد و انجمادزدایی برخوردار هستند. با این-حال ممکن است کمی تجمع و انعقاد در این نوع سیستم- اتفاق افتد که به-راحتی برگشت-پذیر است. در این نوع سیستم-ها، مقدار زیادی امولسیفایر برای پوشش سطح قطرات در مقایسه با هنگامی-که ذرات با دافعه الکترواستاتیکی حفظ می-شوند، نیاز است.

- از دیگر امولسیفایرها و عوامل فعال سطحی، به لستین می-توان اشاره کرد که می-توان آن را از منابع مختلف از جمله سویا، تخم-مرغ و شلغم روغنی، بدست آورد. این ترکیب از لحاظ مصرف در صنایع غذایی مجاز و ایمن بوده و در صنایع غذایی و دارویی به-وفور استفاده می-شود. لستین-های طبیعی مخلوطی از فسفولیپیدها و چربی-های مختلف از جمله فسفاتیدیل کولین، فسفاتیدیل اتانول آمین و فسفاتیدیل اینوزیتول هستند. لستین-ها مولکول-هایی هیدروفوب با HLB حدوداً ۸ هستند، بنابراین به-تنهایی مناسب برای پایدارسازی سیستم NLC نمی-باشند و به-طور گسترده در ترکیب با دیگر سورفکتانت-ها به-کار می-روند. برای تولید لستین با خاصیت هیدروفیلی بالاتر، بایستی یکی از دو اسید چرب لستین را به طریق شیمیایی یا آنزیمی از ساختار آن جدا کرد تا لستین با خاصیت هیدروفیلی بالاتر به نام لیزولستین حاصل شود که این ترکیب قادر به پایدارسازی دیسپرسیون-های روغن در آب است. لستین-ها سورفاکتانت-های دویونی هستند و بسته به pH و غلظت الکترولیت در محیط آنها دارای بار منفی، خنثی و مثبت هستند. لستین-ها به-خصوص لستین سویا، محتوی اسیدهای چرب غیر اشباع زیادی هستند که این امر آنها را به اکسیداسیون حساس-تر می-کند.

پلاکسامر ۱۸۸ از انواع سورفکتانت-های غیر یونی با HLB نزدیک به ۲۹ است. دارای خاصیت سمیت-زایی پایین بوده و قادر به کنترل رهایش ترکیب فعال از ساختار نانوحامل و تحویل آنها به سیستم-های هدف است. این ترکیبات در دماهای بالا پایدار هستند. از این ترکیبات در داروسازی، صنعت و تولید مواد آرایشی استفاده می-شود. پلاکسامر ۴۰۷، سورفکتانت غیر یونی حاصل از پلیمرهای اتیلن اکسید و پروپیلن اکسید (شکل زیر) بوده و با  $HLB=18-23$ ، در دمای اطاق مایع است.



شکل: ساختار شیمیایی سورفکتانت غیر یونی (پلاکسامر ۴۰۷) (  $a=101$  و  $b=56$  به ترتیب نشان-دهنده کوپلیمرهای پلی-اتیلن اکساید (PEO) و پروپیلن اکساید (PPO) است).

سدیم دودسیل سولفات (SDS)، پلی اکسی اتیلن سوربیتان منولورات (پلی سوربات ۲۰/۲۰ تویین ۲۰) و سدیم داکسی کولات (SDC) از دیگر ترکیبات سورفاکتانت در سیستم‌های NLC هستند. سدیم دو دسیل سولفات یک سورفاکتانت هیدروفیل غیریونی با  $pH=9$ ، جامد سفید یا کرمی رنگ، بدون بو با فرمول شیمیایی  $(C_{12}H_{25}NaO_4S)$  شکل زیر) که دارای نقطه ذوب  $204-207^{\circ}C$  و HLB 40 است و استفاده مستقیم آن در مواد غذایی مجاز شناخته شده است.



شکل: ساختمان شیمیایی SDS



- توپین ۲۰ نیز یک سورفاکتانت هیدروفیل غیریونی با HLB برابر ۱۶.۷ است که استفاده از آن در مواد غذایی مجاز شناخته شده است. مونوگلیسیریدهای هیدروژنه شده روغن پالم (مایورول) از امولسیفایرهای مارگارین و بستنی هستند و میتوانند بعنوان پایدارکننده در تولید NLC مورد استفاده قرار گیرند. از دیگر ترکیبات موجود در ساختار نانوحامل، می-توان به نگهدارنده-ها (مانند آنتی-اکسیدان-ها، عوامل ضد میکروبی)، هم-سورفاکتانت-ها، هم-حلال-ها (مانند گلیسرول) اشاره کرد

## تولید NLC

تکنیک های تولید NLC مشابه SLN است. در مقالات روش های بسیار متفاوتی جهت تولید نانوذرات لیپیدی خصوصا SLN شرح داده شده

است که میتوان به موارد ذیل اشاره کرد:

- هموژنیزاسیون گرم
- هموژنیزاسیون سرد
- تکنیک میکروامولسیون
- تبخیر - امولسیفیکاسیون حلال
- انتشار حلال - امولسیفیکاسیون
- تزریق حلال (یا جانشین سازی حلال)
- تکنیک وارونگی فاز
- روش امولسیون متعدد
- تکنیک کانتور غشاء
- امولسیفیکاسیون - سونیکاسیون

## الف-روش هموژنیزاسیون گرم

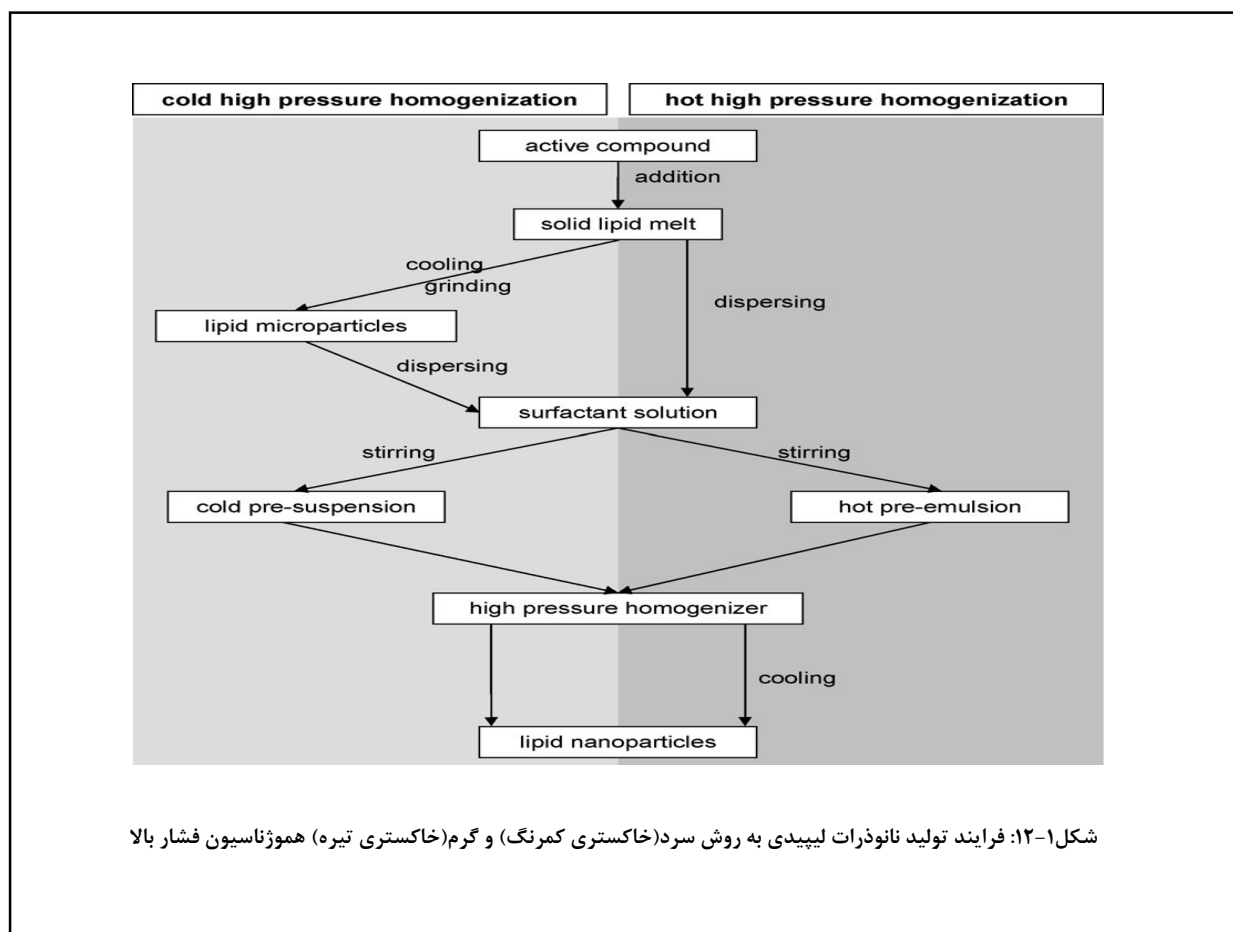
- پرکاربردترین روش در تهیه NLC و SLN، هموژنیزاسیون گرم است. از جمله مزایای این روش در مقایسه با دیگر روشها، فقدان حلال های آلی و زمان کوتاه تولید است.
- در این روش ابتدا ماده زیست فعال در مخلوط لیپید ذوب شده (با دمای  $5-10^{\circ}\text{C}$  بالاتر از بالاترین نقطه ذوب لیپید) حل و یا دیسپرس میشود. سپس، روغن ذوب شده در محلول آبی امولسیفایر در همان دما با همزن سرعت بالا دیسپرس میشود. جهت افزایش همگنی امولسیون گرم بدست آمده، میتوان در همان دما دستگاه های هموژنایزر فشار بالا، پروب/جت/حمام اولتراسونیک قدرت بالا یا میکروفلویدازر را مورد استفاده قرار داد. متعاقباً، با سرد کردن نانوامولسیون در آب سرد یا مبادله کننده گرما، قطرات لیپید کریستالی و نانوذرات معلق NLC تولید میشوند. معمولاً هموژنایزر فشار بالا، ذرات کوچکتر با ضریب پخش پذیری کمتر از  $0/2$  تولید میکند

### -معایب روش هموژنیزاسیون گرم عبارتند از:

- دمای بالا موجب تخریب ترکیبات فعال ناپایدار میشود.
- اکثر سورفکتانت ها دارای نقطه کدورت پایینی هستند. بنابراین دمای بالا میتواند با کاهش خاصیت امولسیون کنندگی، موجب ناپایداری NLC شود.
- در طول هموژنیزاسیون، داروهای آبدوست با فاز آبی جدا شده و موجب کاهش راندمان به دام انداختن میشوند. از طرف دیگر حرارت میتواند موجب افزایش حلالیت ترکیبات چربی دوست در فاز آبی و متعاقباً کریستالیزاسیون در زمان سرد کردن شود. ماتریکس جامد لپید اجازه بازگشت ترکیبات زیست فعال درون خود را نمی دهد.

## ب-روش هموژنیزاسیون سرد

- هموژنیزاسیون سرد، آسیاب فشار بالای سوسپانسیون است. بر خلاف SLN، تاکنون این روش جهت فرمولاسیون NLC مورد استفاده قرار نگرفته است زیرا در طول تولید به دمای پایین نیاز است. در این روش، پس از انحلال/ دیسپرس ترکیبات زیست فعال در مخلوط لیپید ذوب شده، توده لیپید سریعاً سرد میشود (برای مثال توسط نیتروژن مایع). سپس، جهت تشکیل میکروذرات، ماتریکس لیپید بعنوان مثال با یک آسیاب گلوله ای آسیاب میشود. در طول فرایند آسیاب نباید دما از کمترین دمای ذوب لیپید بالاتر رود. سپس میکروذرات در محلول اموسیفایر سرد دیسپرس شده و برای تولید نانوذرات لیپید هموژنیزه میشوند. عموماً، در مقایسه با دیگر روشها، در این روش اندازه ذرات بزرگتر و توزیع اندازه وسیع تر است. هموژنیزاسیون سرد تخریب حرارتی ترکیبات زیست فعال در ماتریکس لیپید را کاهش میدهد. در ضمن، بدام انداختن دارو بهبود یافته و سرعت بالای سرد کردن، موجب توزیع یکنواخت دارو درون ماتریکس لیپید میشود. بالاخره، فرآیند کریستالیزاسیون قابل کنترل بوده و سرد کردن سریع میتواند منجر به تشکیل ساختار کریستالی مطلوب شود



### ج-تبخیر - امولسیفیکاسیون حلال

- در این روش، لیپیدها و ترکیبات زیست فعال در حلال آلی امتزاج ناپذیر در آب با نقطه جوش پایین (مثل متیلن کلراید، سیکلووهگزان) حل میشوند. سپس محلول در محلول امولسیفایر آبی امولسیونه میشود. پس از تبخیر حلال تحت فشار پایین، حلال آلی از لیپیدها و ترکیبات زیست فعال جدا شده و نانوذرات تشکیل میشوند. مزیت این روش، به حداقل رساندن آسیب حرارتی نمونه بوده که آنرا مناسب ترکیبات حساس به حرارت میکند. ذرات با توجه به میزان لیپید، نوع امولسیفایر و شرایط تولید، توزیع محدود و اندازه کوچک (تقریباً 100-300 nm) دارند. از طرف دیگر، معایب این روش شامل: باقیماندن حلال و غلظت پایین NLC نهایی، میزان بالای امولسیفایر مصرفی جهت پایداری محصول نهایی است. حلال باقیمانده میتواند موجب مسمومیت شده که با استفاده از حلال های GRAS مثل اتیل استات تا حدی برطرف خواهد شد. غلظت پایین NLC نهایی، به دلیل حلالیت محدود لیپیدها در حلال های آلی است.

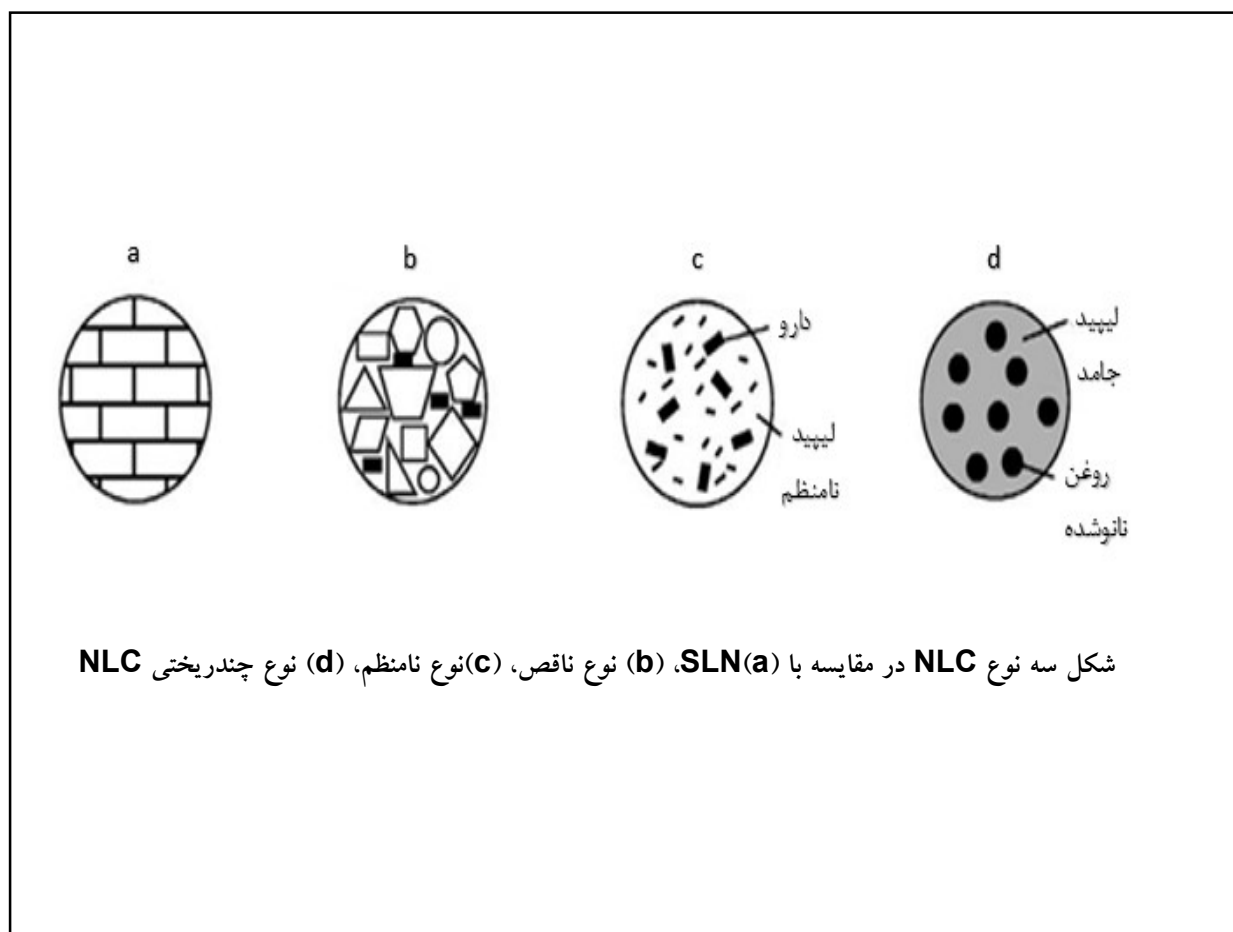
## ساختار NLC

- با توجه به ترکیب بسیار متفاوت مولکول های لیپید مایع و جامد در تولید NLC، ماتریکس نهایی ذرات لیپید در مقایسه با لیپید جامد اصلی، کاهش نقطه ذوب را نشان میدهد، اما ماتریکس هنوز در دمای بدن جامد است. سه نوع ساختار برای NLC پیشنهاد شده است که دستیابی به هر کدام از این ساختارها به فرمولاسیون ساخت و پارامترهای تولید بستگی دارد.

-سه نوع ساختار متفاوت NLC در مقایسه با SLN نشان داده شده است که عبارتند از:

- ساختار ناقص
- ساختار نامنظم
- ساختار چندگانه





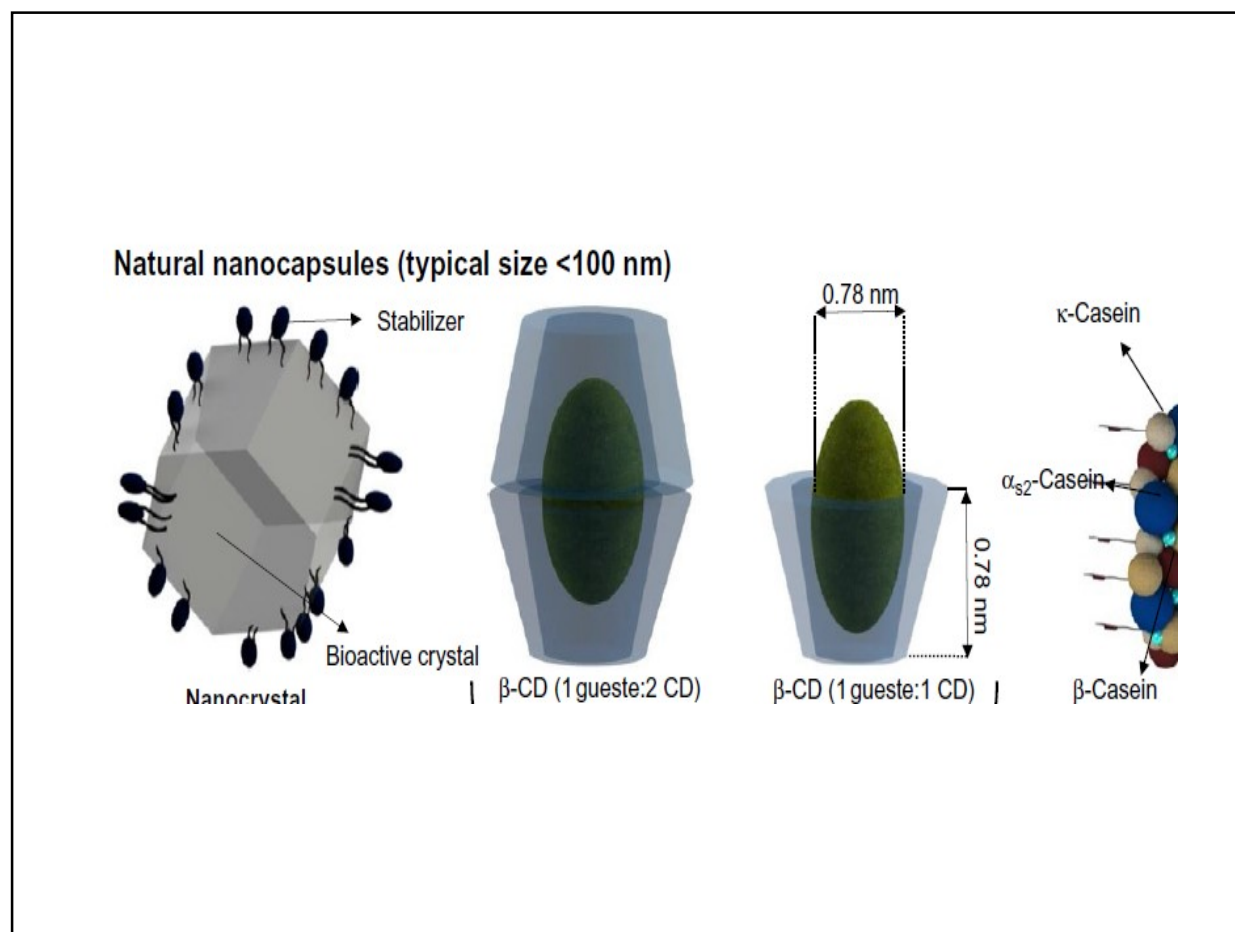
- ساختار ناقص NLC با اختلاط لیپیدهای متفاوت فضایی بدست می آید. فاصله میان زنجیره های اسید چرب گلیسریدها و نقص عمومی کریستال که لازمه جایگذاری خوب دارو است، با استفاده از گلیسریدهای حاوی اسیدهای چرب بسیار متفاوت (مثلاً طول زنجیره کربن و ترکیب اسیدهای اشباع و غیراشباع) میتواند افزایش یابد. از مشکلات بالقوه SLN تشکیل کریستال کامل است که با تراکم " دیوار آجری " قابل تشبیه است. بارگیری داروها در SLN به دلیل تشکیل کریستال لیپید، محدود است. خروج دارو به دلیل فرآیند رو به پیشرفت کریستالیزاسیون به سمت کریستال کامل رخ میدهد. بنابراین، با پرهیز از کریستالیزاسیون میتوان از این مانع عبور کرد که این امر در NLC نوع دوم محقق شده است. ساختار نامنظم NLC، ماتریکس لیپید جامد است اما کریستالی نبوده و با ترکیب لیپید جامد خاص مثل هیدروکسی اکتاکوزانیل هیدروکسی استئارات با ایزوپروپیل میرستات بدست آمد.

- ساختار سوم NLC، چندگانه است که با امولسیون O/W/O قابل قیاس است. این نوع، یک لیپید مایع در جامد در آب دیسپرس است. ماتریکس لیپید جامد دارای روغن نانوشده بسیار کوچک است. نوع سوم NLC برای تعدادی از داروها که حلالیت بالاتری در روغن نسبت به لیپید جامد دارند بکار میرود. ساختار چندگانه NLC، از ترکیب لیپید جامد با مقادیر بالاتر لیپید مایع تولید میشود. در غلظت پایین روغن، مولکول های روغن داخل ماتریکس لیپید جامد پخش میشود اما روغن نانوشده تشکیل نمیشود. با افزایش غلظت روغن، حلالیت مولکول های روغن در لیپید جامد افزایش میابد و جدا شدن فاز اتفاق میافتد و روغن نانوشده تشکیل میشود. این امر در روش هموژنیزاسیون گرم و در طول فرآیند سرد شدن اتفاق میافتد. در دمای بالا، اختلاط کامل بین لیپید جامد ذوب شده و روغن صورت میگیرد. در طول فرآیند سرد شدن، حلالیت روغن در لیپید جامد افزایش میابد و روغن به شکل قطرات ریز معلق به ماتریکس لیپید جامد ملحق میشود. در طول فرآیند سرد شدن به موجب اختلاف حل پذیری، جدایی فاز رخ میدهد. در ذرات با فرم جامد، لیپید مایع تنها باید در ماتریکس لیپید جامد با درجات کمتر حل شود. نانو ذرات تنها زمانی دیده میشوند که لیپید مایع در چنان غلظت بالایی استفاده شوند که مافوق حلالیت آن در لیپید جامد در دمای اطاق باشد

## ۲-سیستم های تحویل نانوذرات با الهام از طبیعت

در این حالت، سیستم های انتقال نانوذرات مبتنی بر نانوذرات طبیعی موجود در طبیعت هستند. به عنوان مثال، تجمع کازئین توسط طبیعت برای محصور کردن و انتقال مواد مغذی ضروری در شیر طراحی شده است، زنجیره های آمیلوز می تواند انواع ترکیبات طعمی تولید شده در هنگام تهیه نان را در خود محصور و در هنگام گرم شدن بعدی منتشر کند، و یا مشتقات نشاسته ای (گرانول و سیکلودکسترین) می توانند تجمع های حاوی مواد مغذی را تشکیل دهند.

نانوذرات با الهام از طبیعت توجه زیادی را برای درونپوشانی ترکیبات زیست فعال به خود جلب کرده اند، چون در حال حاضر این مواد بسیار مورد استفاده قرار می گیرند، ایمن هستند و می توانند از مواد غذایی ارزان قیمت تهیه شوند.



## الف- میسل های کازئین

- میسل های کازئین می توانند به عنوان نانوساختارها برای محصور سازی، محافظت و تحویل داروهای آب گریز هیدروفوبیک در محصولات غذایی استفاده شوند. کازئین ها حدود ۸۰٪ پروتئین موجود در شیر گاو را تشکیل می دهند (۳۰-۳۵ گرم در لیتر) و به طور طبیعی به شکل میسل های کروی با قطر حدود ۵۰ تا ۵۰۰ نانومتر یافت می شوند. اندازه کوچک و قابلیت هضم سریع کازئینها، قابل دسترسی زیستی هر ماده غذایی کپسوله شده را بهبود می بخشد. کازئین ها همچنین تعدادی ویژگی ساختاری و کاربردی دیگر دارند که آنها را قادر می سازد که به عنوان نانوذرات برای اجزای فعال زیستی عمل کنند: توانایی اتصال به یون های معدنی، توانایی اتصال به مولکول های آبگریز، توانایی تعامل با پروتئین ها یا پلی ساکاریدها از طریق هر دو تعامل کووالانسی یا غیر کووالانسی، توانایی از هم جدا شدن و تشکیل مجدد خواص ژلینگ و ایجاد فعالیت سطحی.

-توانایی کازئین برای خود مونتاژ در میسل به دلیل برهم کنش های آبگریز و الکترواستاتیک باعث می شود که آنها برای ترکیب مولکول های فعال زیستی آبگریز مناسب باشند.

-این تجمع پروتئینی توسط طبیعت برای تمرکز، تثبیت و انتقال مواد مغذی ضروری مانند کلسیم، فسفات و پروتئین برای نوزادان طراحی شده است. به نظر می رسد که کازئین ها به دلیل وضعیت اقتصادی، غذایی و ایمنی مطلوب، روش مناسبی برای تولید نانوذرات هستند.

## ب- نانو کریستالها

کریستال های نانومقیاس را می توان از انواع مواد غذایی مختلف تولید کرد که ممکن است برای سیستم های تحویل نانوذرات مناسب باشند. به طور خاص، نانوکریستال ها به راحتی از لیپیدها و پلی ساکاریدها ساخته می شوند. نانوبلورها را می توان به عنوان مواد بلوری تعریف کرد که حداقل یک بعد کمتر از ۱۰۰ نانومتر داشته باشند. نانوبلورها ممکن است به عنوان حامل عوامل فعال زیستی مورد استفاده قرار گیرند، یا ممکن است خودشان ترکیبات زیست فعال باشند. نانوبلورها ممکن است دسترسی زیستی از طریق مکانیسم های زیر افزایش دهند:

- سطح بالا باعث افزایش حلالیت ترکیبات زیست فعال در فاز آبی اطراف و در نتیجه افزایش نیروی محرک جذب می شود.
- مساحت سطح بالا میزان انحلال را افزایش می دهد.
- ابعاد ذرات کوچک ممکن است نفوذ از طریق لایه مخاط را افزایش دهد.
- اندازه ذرات کوچک ممکن است جذب مستقیم نانوبلورها توسط سلولهای اپیتلیوم را افزایش دهد.



نانوکریستالهای حاوی ترکیبات زیست فعالی که دارای بی ثباتی فیزیکی و یا حساس به تخریب شیمیایی هستند زمانی که در معرض تنش های محیطی (مانند pH، اکسیژن ، نور، آنزیم ها و دما ) قرار می گیرند، غالباً با پوشاندن با یک لایه محافظ سورفکتانت یا بیوپلیمر می توانند تثبیت شوند. نانوبلورها کاربردهای بالقوه ای در غذاهای کاربردی و نوشیدنی ها برای کپسوله کردن انواع مختلف مواد مغذی از قبیل فلاونوئیدهای روتین و هسپریدین و کوآنزیم آنتی اکسیدان Q10 دارند. در صنعت داروسازی، نانوکریستال ها در حال حاضر به عنوان تعلیق های آبی مبتنی بر داروها از نظر تجاری در دسترس هستند.

## ج-سیکلودکسترین ها

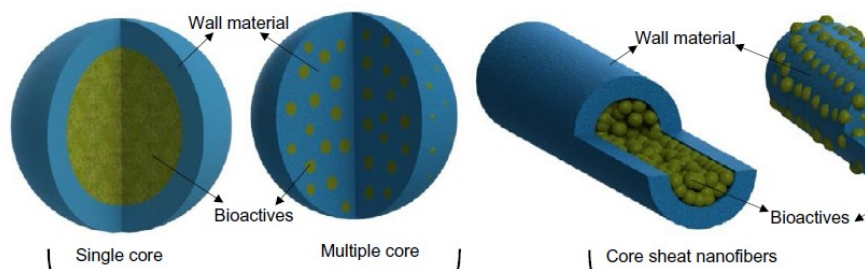
- سیکلودکسترین ها با تشکیل مجتمعهای حاوی مولکول در نانو مقیاس، می توانند برای درونپوشانی مولکولهای فعال زیستی استفاده شوند. سیکلودکسترین ها گروهی از الیگوساکاریدهای حلقوی و از مشتقات نشاسته هستند که به طور طبیعی تشکیل می شوند. به طور کلی، سیکلودکسترین ها را می توان به دو گروه طبیعی یا اصلاح شده طبقه بندی کرد. بیش از ۱۵۰۰ نوع از مشتقات سیکلودکسترین در مقالات گزارش شده است. با این وجود، رایج ترین سیکلودکسترین های والد به ترتیب  $\alpha$ -،  $\beta$ - و  $\gamma$  حاوی ۶، ۷ و ۸ واحد گلوکوپیرانوز هستند. تشکیل و ثبات مجموعه مواد فعال سیکلودکسترین به شدت به اندازه و تناسب بین سیکلودکسترین و مولکول فعال زیستی بستگی دارد. بنابراین، انواع مختلف مالتو دکسترین ها توانایی های مختلفی را برای به دام انداختن مولکول یکسان نشان می دهند. قسمت خارجی مولکولهای سیکلودکسترین هیدروفیلی است، در حالی که قسمت داخلی آبگریز است.

این ویژگی ساختاری باعث می شود که سیکلودکسترین ها یک محیط رضایت بخش برای کپسوله کردن مولکولهای غیر قطبی (مانند روغنهای اساسی) به درون حفره داخلی غیر قطبی از طریق تعاملهای آبگریز باشند. سیکلودکسترین های والد می توانند برای تقویت ویژگیهای عملکردی خود از نظر شیمیایی یا آنزیمی اصلاح شوند، که منجر به مشتقات با خصوصیات فیزیولوژیکی بهبود یافته و تواناییهای پیچیده می شود. به عنوان مثال، انحلال پذیری در آب بیشتر و مشخصات زیست سازگاری بهتر هیدروکسی پروپیل- $\beta$  سیکلودکسترین در مقایسه با سیکلودکسترین طبیعی گزارش شده است.

### ۳-نانوذرات ساخته شده از تجهیزات تخصصی

- انواع خاصی از سیستم های تحویل مبتنی بر نانوذرات فقط با استفاده از تجهیزات تخصصی ساخته می شوند. تعدادی از متداول ترین روش های ساخت در اینجا بررسی می شود.

Equipment-based nanocapsules



## الف - نانوالیاف الکتروریسی شده (Electrospun Nanofibers)

- الکتروریسی به عنوان روشی برای ساخت الیاف با قطر تا چند نانومتر مورد توجه بسیاری قرار گرفته است.
- الکتروریسی یک فرایند ساده است که شامل تزریق محلول زیست فعال / بیوپلیمر از یک سوزن سرنگ به سمت یک جمع کننده متصل به زمین است. در نتیجه آن، الیاف خیلی نازک به صورت یک غشاء نبافته روی صفحه جمع کننده جمع آوری می شوند. جنس نانوفیبر ساخته شده دارای خواصی از قبیل نسبت سطح به حجم بالا و تخلخل زیاد است که به عنوان حامل برخی مواد غذایی فعال زیستی مطلوب است.

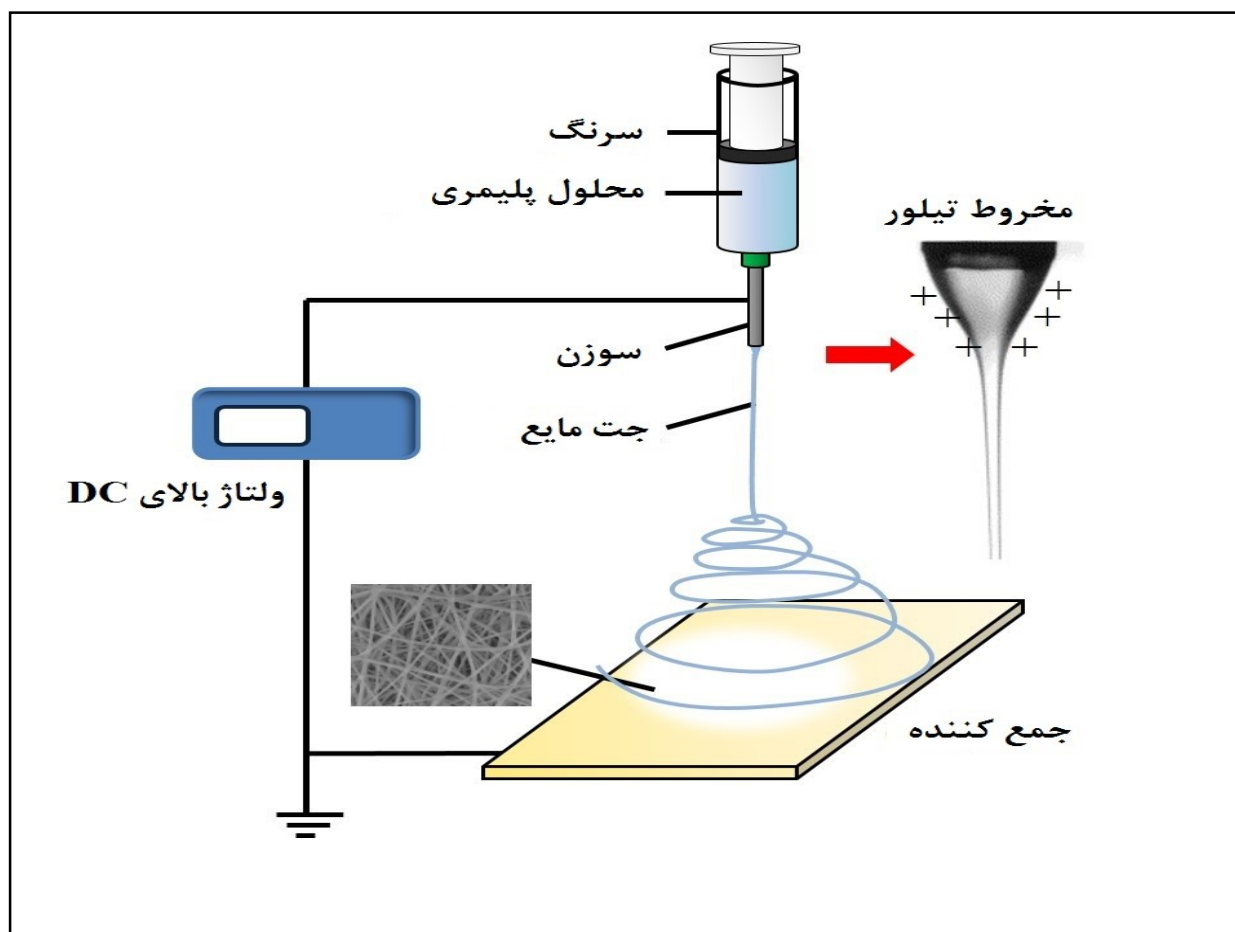
- در واقع الکتروریسی فرایندی جهت تولید انواع نانوالیاف و میکروالیاف از محلول‌های مواد پلیمری، سرامیکی یا محلول‌های کامپوزیتی متشکل از پلیمر- نانوذرات و همچنین مذاب‌های مواد مذکور می‌باشد. این ایده را اولین بار زلنی مطرح، سپس در سال ۱۹۳۴ فرماهالز آن را ثبت و در سال ۱۹۹۰ دکتر رنکر آن را بازسازی کرد. در روش الکتروریسی هم از مذاب و هم از محلول پلیمری می‌توان استفاده کرد. الکتروریسی را ریسندگی الکترواستاتیکی یا برق‌ریسی نیز نامیده‌اند. این روش برای تولید نانوذرات از طریق فرایند الکترواسپری نیز کاربرد دارد.

- در روش الکتروریسی از یک منبع تغذیه ولتاژ بالا جهت تولید بار الکتریکی در جریان محلول یا مذاب پلیمری استفاده می‌شود. به منظور تولید نانوالیاف، یکی از الکترودهای منبع تغذیه ولتاژ بالا به محلول پلیمری و الکتروود دیگر به زمین یا به جمع‌کننده رسانا متصل می‌گردد. با عبور محلول از درون لوله موئینه، در اثر میدان الکتریکی حاصل از منبع تغذیه ولتاژ بالا مابین نوک لوله موئینه و جمع‌کننده متصل به زمین، سیال باردار شده و از نوک لوله موئینه به سمت جمع‌کننده کشیده می‌شود. در اثر حرکت سیال، حلال تبخیر شده و رشته‌هایی با قطر زیر میکرون بر روی جمع‌کننده تولید می‌گردد. در اثر اندرکنش نیروهای الکتریکی، بار سطحی جریان سیال، نیروی ویسکوالاستیک و نیز کشش سطحی، حرکت مارپیچی به سیال باردار القاء شده و بر اثر آن نانوالیاف تولیدی به صورت لایه به هم پیوسته یا بی‌بافت تولید می‌گردند.

- یک از روشهای الکتروریسی استفاده از چرخهای جمعکننده دوار است که یک لبه نوک تیز در محیط آن وجود دارد. شکل جمعکننده باعث می شود تا یک میدان قوی در نزدیکی لبه چرخ متمرکز شود. این باعث می شود که جریان خروجی دقیقاً روی لبههای جمعکننده متمرکز گردد. نانوالیاف پلیمری الکتروریسی شده با قطر میکرونی با این روش به دست می آیند. در روش دیگر از دو صفحه جمعکننده استفاده می شود که بین آنها یک شکاف قرار دارد. برهمکنش بین میدان الکتریکی در اطراف جمعکنندهها و بارالکترواستاتیکی الیاف باعث اعمال کشش به الیاف نانو در بالای شکاف می شود. بین دو قسمت جمعکننده نیروهای دافعه ای وجود دارد که باعث کشیدن شدن نانوالیاف می شود و آنها در در یک جهت خاص مرتب می کند.



- ارامترهای مؤثر بر ریزساختار نانوالیاف تولیدی در فرایندهای الکتروریسی بسیار متنوع بوده و از این رو تولید نانوالیاف به وسیله این روش نیازمند آگاهی از فرایندهای الکترویدرودینامیکی سیالات پلیمری، ریولوژی محلول‌های پلیمری و نیز علوم الیاف می‌باشد. در این میان پارامترهای مؤثر بر ریزساختار نانوالیاف تولید شده از طریق فرایندهای الکتروریسی به سه دسته کلی شامل پارامترهای فرایندی، پارامترهای عملیاتی و پارامترهای محیطی تقسیم می‌گردند. نوع میدان الکترواستاتیک، قدرت میدان، نوع پلیمر، نوع حلال یا ترکیب حلال‌های به کار رفته، دمای مذاب پلیمری، هدایت الکتریکی محلول، جرم مولکولی و توزیع جرم مولکولی پلیمر، افزودنی‌ها، ویسکوزیته سیال، کشش سطحی، ویسکوالاستیسیته پلیمر، فاصله الکتروریسی، نوع و جنس جمع‌کننده، نسبت طول به قطر موئینه، اتمسفر محیط و نیز حضور رطوبت از جمله پارامترهای مؤثر بر تولید نانوالیاف در فرایندهای الکتروریسی می‌باشند.

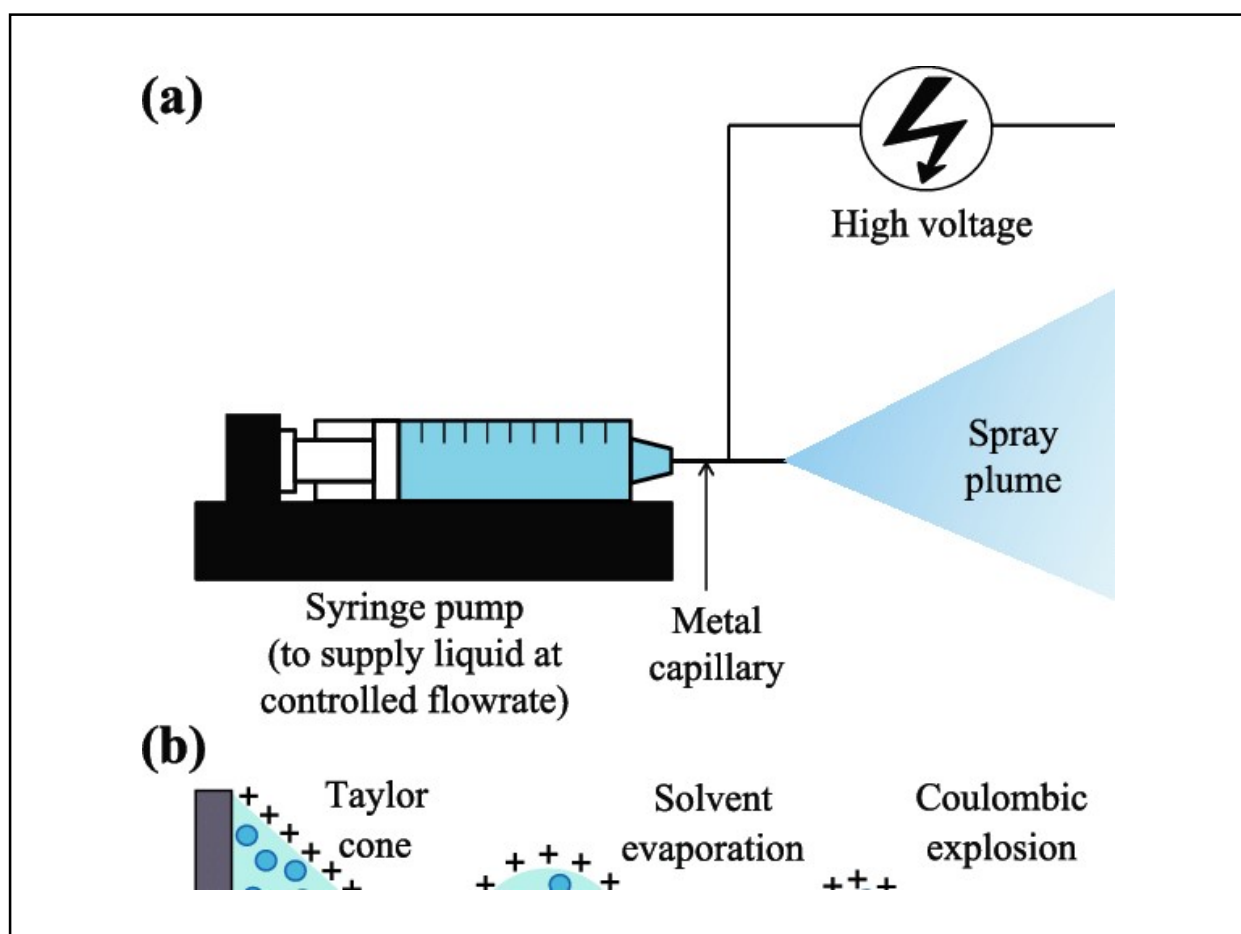


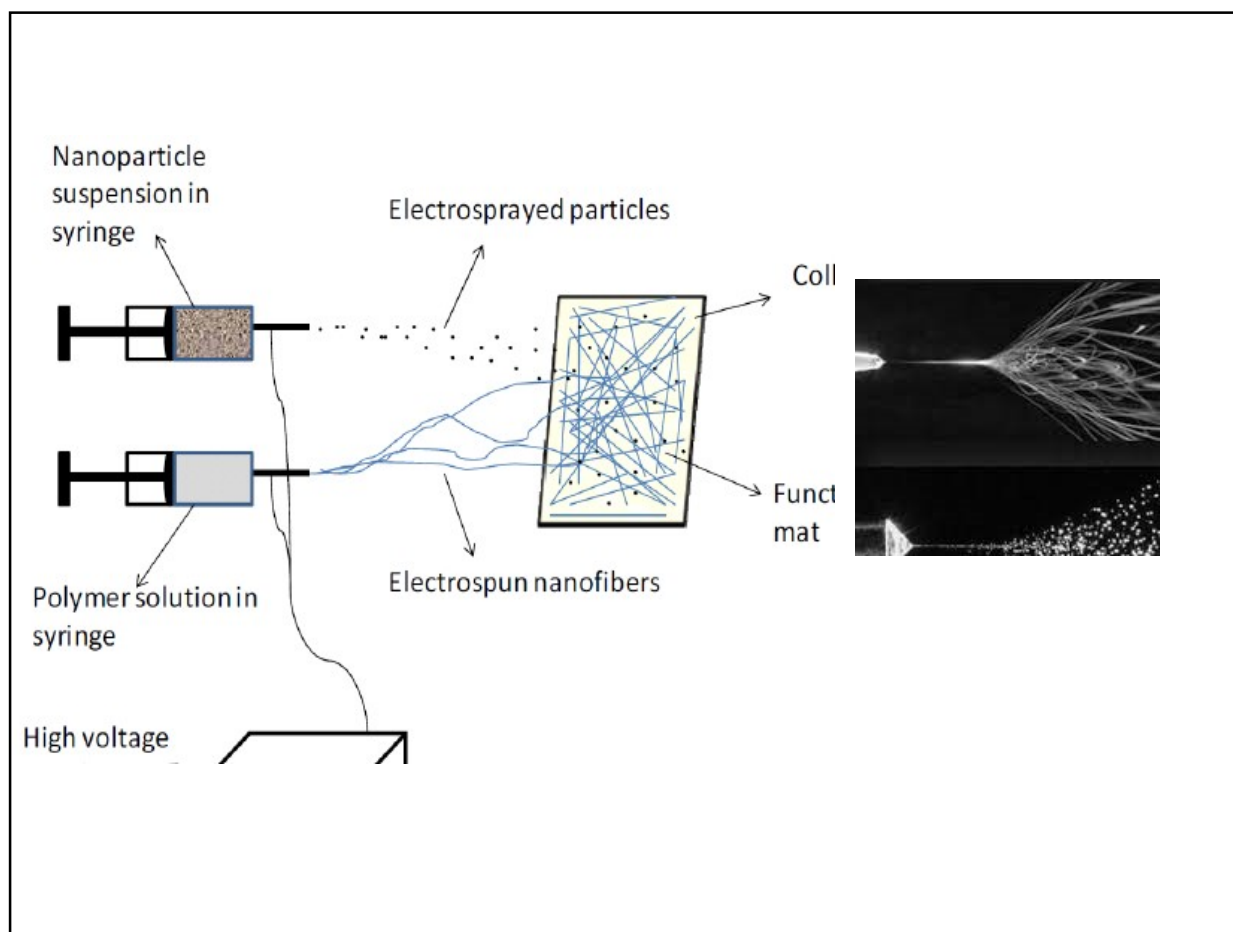


## ب- نانوذرات الکترواسپری شده ( Electrospayed Nanoparticles)

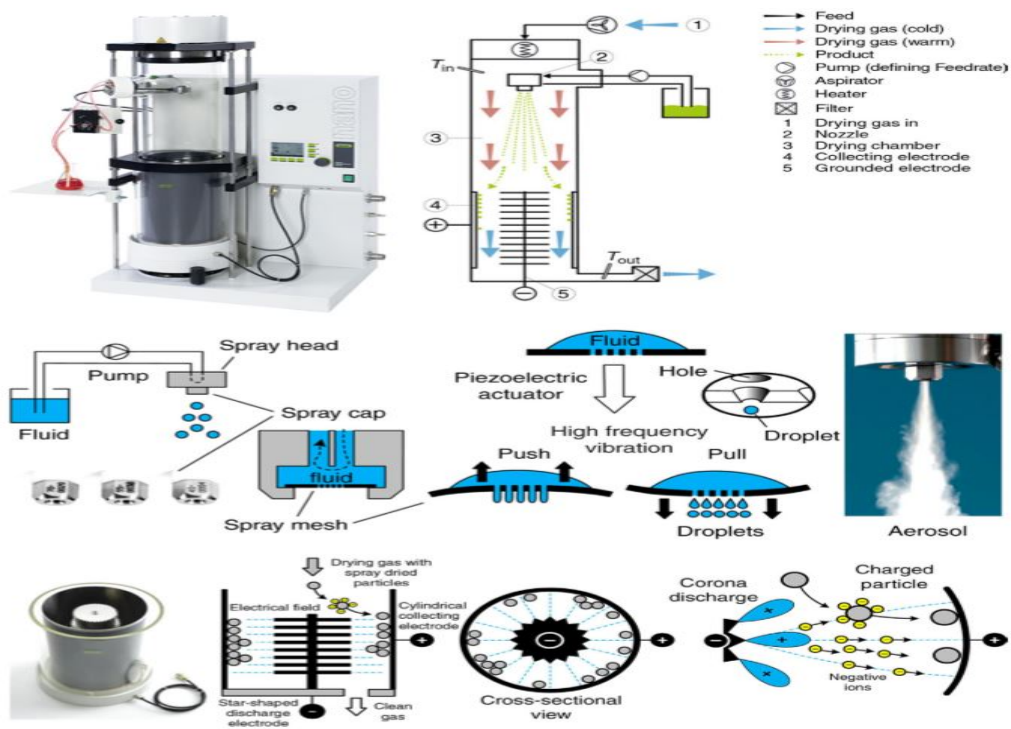
- الکترواسپری، همچنین به عنوان اتمایزه سازی الکترو هیدرودینامیکی شناخته می شود، یک روش نانو کپسوله سازی نسبتاً جدید است که شبیه به الکتروریسی است. با این حال، به جای ساخت نانوالیاف، نانوذرات تشکیل می شوند.
- در این حالت ، محلول زیست فعال / بیوپلیمر نیز از یک سوزن سرنگ به سمت یک جمع کننده متصل به زمین تزریق می شود، اما نیروهای الکترواستاتیکی مورد استفاده باعث می شوند که جریان مایع به جای یک جریان مایع به قطرات ریز تبدیل شود.

- تبخیر حلال در طول پرواز قطرات به سمت الکتروود زمینی اتفاق می افتد، که منجر به تشکیل نانوذرات خشک می شود. برجسته ترین ویژگی های الکترواسپری، راندمان بالا در محصور سازی و امکان تولید ذرات جامد در یک مرحله است. خواص نانوذرات تولید شده با استفاده از تکنیک الکترواسپری را می توان با استفاده از پارامترهای مختلف عملکرد (مانند ولتاژ، سرعت جریان و فاصله جمع کننده) و پارامترهای محلول (مانند ویسکوزیته، چگالی، نوع بیوپلیمر و غلظت) برای کاربردهای مختلف تنظیم کرد. عوامل محیطی مانند دما و فشار نیز بر ویژگیهای نانوذرات حاصل تأثیر می گذارد





## ج-نانو ذرات حاصل از خشک کن پاششی نانو (Nanospray Dried Particles)

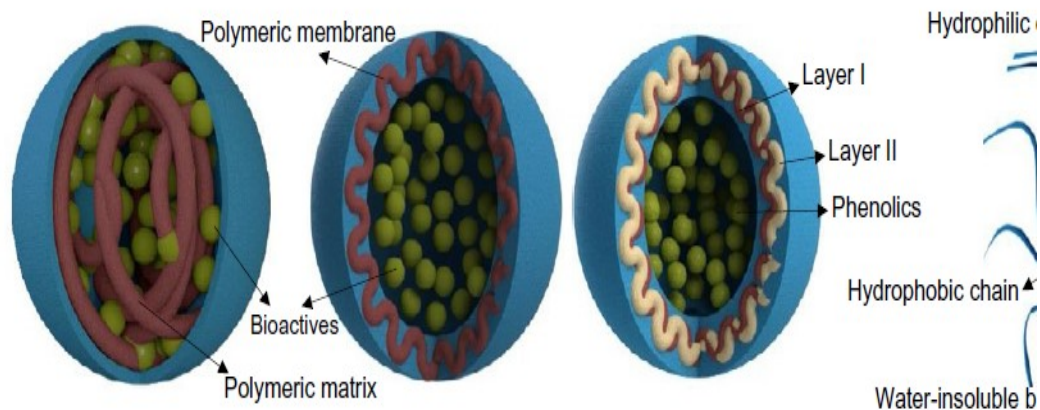




## ۴- نانوذرات بیوپلیمری

- نانوذرات بیوپلیمری را می توان از یک یا چند نوع بیوپلیمر (به طور معمول پروتئین و / یا پلی ساکارید) با استفاده از روش های مختلف تهیه کرد. نانوذرات بیوپلیمری می توانند برای محصور کردن، محافظت و آزادسازی مواد فعال زیستی یا تغییر بافت، پایداری یا ظاهر محصولات غذایی مورد استفاده قرار گیرند. بیوپلیمرهای گرید مواد غذایی برای کاربردهای خاص جذاب هستند زیرا این توانایی را دارند که هم مواد بیولوژیکی آبدوست و هم آبگریزی را به دام بیندازند و با استفاده از شرایط آماده سازی نسبتاً ملایم بدون استفاده از مواد شیمیایی خشن یا حلالهای آلی ساخته شوند.
- به طور معمول، این نوع نانوذرات را می توان از بیوپلیمرهای منفرد یا از ترکیبات بیوپلیمرها تهیه کرد.

### Polymeric-based nanocapsules (typical size <100 nm)



## الف- نانوذرات پروتئینی

- بسیاری از تکنیک ها برای تولید نانوذرات از بیوپلیمرهای فردی، به عنوان مثال، حلال زدایی، ترسیب، ژلاتینه شدن حرارتی و خود آرایی در دسترس هستند. در میان آنها، حلال زدایی به دلیل داشتن چندین مزیت از نظر روش و همچنین مواد کاربردی از جمله سادگی، تطبیق پذیری و توانایی ساخت نانوذرات یکنواخت کروی از اهمیت ویژه ای برای تشکیل نانوذرات پروتئینی برخوردار است. در واقع حلال زدایی یک فرآیند مونتاژ خود ترمودینامیکی است که برای تشکیل نانوذرات پروتئینی استفاده می شود.

- در روش حلال زدایی، به طور معمول، یک پروتئین در یک حلال مناسب حل می شود و سپس این محلول به یک ماده ضد حلال تزریق می شود، که منجر به رسوب پروتئین و تشکیل نانوذرات می شود. برای پروتئین های آبگریز، حلال به طور معمول یک محلول غلیظ الکل است، و ضد حلال آن آب است، در حالی که برای پروتئین های آبدوست، حلال آب است و ضد حلال یک محلول الکل یا نمک غلیظ است. برای تولید انواع نانوذرات پروتئینی از جمله ژلاتین، کلاژن، آلبومین، پروتئین های شیر، پروتئین های ابریشمی، الاستین، زین، گلیادین و پروتئین سویا از حلال زدایی استفاده شده است.

- نانوذرات پروتئینی همچنین ممکن است با گرم کردن کنترل شده پروتئینهای گلوبولار در شرایط محلول مناسب ( pH و قدرت یونی) تشکیل شوند. محلول پروتئینهای گلوبولار طبیعی بالاتر از دمای دناتوراسیون حرارتی پروتئین ها گرم می شوند، که باعث می شود گروه های غیر قطبی که معمولاً در قسمت داخلی پروتئین مخفی شده اند، آشکار شوند. در نتیجه، مولکول های پروتئین تمایل دارند از طریق جذب آبگریز با یکدیگر در ارتباط باشند و نانوذرات کروی تشکیل دهند. ابعاد این نانوذرات را می توان با بهینه سازی محلول و شرایط گرمایش کنترل کرد.  $\alpha$ -لاکتالبومین: نانولوله های پروتئینی مناسب برای کپسوله سازی مولکولهای فعال زیستی را می توان از پروتئین شیر (آلفا لاکتالبومین) تهیه کرد.

## ب- نانو ذرات پلی ساکاریدی

- از پلی ساکاریدهای منفرد به طور گسترده ای برای تولید نانوذرات با انواع روش های ساخت استفاده شده است. پلی ساکاریدها در دسترس هستند همچنین طیف گسترده ای از ویژگیهای مختلف مولکولی (مانند وزن مولکولی، بار، آبگریزی و ترکیب) و خصوصیات فیزیکوشیمیایی (فعالیت سطح، غلیظ کنندگی و ژل) را به نمایش می گذارند، که باعث می شود آنها بتوانند بلوک های ساختمانی متنوع برای ساخت نانوذرات باشند. علاوه بر این، کاربردهای آنها در مواد غذایی به دلیل داشتن سازگاری زیست پذیری و تجزیه پذیری پذیرای خوب، مطلوب است و همچنین ممکن است مزایای سلامتی را به عنوان **prebiotics** یا پروبیوتیک ها نشان دهند. مزیت دیگر این است که روش های ساخت که برای تهیه نانوذرات پلی ساکاریدی استفاده می شود، اغلب خفیف است و مستلزم استفاده از مواد شیمیایی خشن یا حلال های ارگانیک نیست.

- علاقه زیادی به استفاده از نشاسته ها برای تولید سیستم های تحویل مبتنی بر نانوذرات مناسب برای کاربردهای غذایی وجود دارد. نانوذرات با خاصیت های مختلف را می توان از منابع نشاسته مختلفی تهیه کرد که در طبیعت فراوان هستند. نانوذرات مبتنی بر نشاسته می توانند برای محافظت از عوامل فعال زیستی و کنترل رهاسازی آنها در شرایط گوارشی استفاده شوند. نشاسته یک پلیمر تجدید پذیر و تجزیه پذیر است که توسط بسیاری از گیاهان به عنوان منبع ذخیره انرژی تولید می شود. در طبیعت، نشاسته به شکل گرانول (۱-۱۰۰ میکرومتر) با ساختارهای داخلی پیچیده وجود دارد.

- به عنوان مثال، گرانول نشاسته به طور معمول شامل حلقه های رشد (۱۲۰-۵۰۰ نانومتر) است که از بلوک های (۲۰-۵۰ نانومتر) ساخته شده از لاملهای آمورف و کریستالی (۹ نانومتر) حاوی آمیلوپکتین و زنجیره های آمیلوز (۱-۱/۰ نانومتر) تشکیل شده است.
- نانوبلورهای نشاسته می توانند با تخریب ساختار نیم کریستالی گرانولهای نشاسته با هیدرولیز کردن قسمت های آمورف یا مونتاژ کنترل نشاسته ژلاتینیزه بدست آیند.



- **نانوژل ها** می توانند با خود آرایه مولکولهای پلی ساکارید در محلول از طریق پیوندهای الکترواستاتیک، آبگریز، هیدروژنی یا کووالانسی تشکیل شوند. نانوژلهای پلی ساکاریدی به طور معمول از یک شبکه سه بعدی از مولکولهای پلی ساکارید تشکیل شده اند که مقادیر نسبتاً زیادی از آب را به دام می اندازند. هیدروژلهای پلی ساکارید را می توان به سادگی با اتصال پلی ساکاریدهای یونی با یونهای معدنی با بار مخالف تشکیل داد. به عنوان مثال، نانوژل های آلژینات کلسیم با تزریق محلول آلژینات سدیم به محلول کاتیون های دو ظرفیتی (مانند یون های کلسیم) می توانند تشکیل شوند. در غلظت های پلی ساکارید به اندازه کافی کم، یک تعلیق از نانوژل ها به جای ژل ماکروسکوپی تشکیل می شود.

به عنوان مثال در یک مطالعه امکان تهیه نانوذرات های آلژینات پایدار از طریق اتصال با کاتیون روی در حضور نمک یک ظرفیتی بررسی شد. نتایج نشان داد که برای بدست آوردن نانوذرات یک غلظت بحرانی روی لازم است و در زیر این غلظت ذرات تشکیل نمی شوند. افزایش قدرت یونی حلال منجر به نانوذرات در ابعاد کوچکتر و توزیع اندازه ذرات بهتر شد.

- نانوذله‌ها می‌توانند از انواع مختلف پلیمرهای طبیعی، سنتزی و یا ترکیبی از آنها تشکیل شوند. پلیمرهای طبیعی به علت عدم سمیت، دسترسی آسان، قیمت مناسب و همچنین به دلیل داشتن گروه‌های عاملی فراوان برای برقراری اتصالات عرضی نسبت به پلیمرهای سنتزی در الویت قرار دارند. خصوصیات نانوذله از جمله سایز، بار، تخلخل، آمفی‌فیلیکی، نرمی و تخریب‌پذیری با تغییر در ترکیب شیمیایی نانوذله می‌تواند تغییر داده شود. نانوذله‌ها اغلب به صورت ذرات کروی هستند اما با پیشرفت‌های اخیر در روش‌های سنتز نانوذله می‌توان نانوذله‌های با اشکال مختلف تولید کرد.

- انواع مختلفی از نانوذرات ها مانند: نانوذرات های ساده ( Simple Nanogels)، نانوذرات های توخالی حساس به pH یا دما (Hallow Nanogels)، نانوذرات های هسته- پوسته ( Core-shell Nanogels)، نانوذرات های مویی (Hairy Nanogels)، نانوذرات های چند عاملی (Functionalized Nanogels) و چند لایه ای (Multilayer Nanogels) وجود دارند. طبقه بندی نانوذرات ها براساس ساختارشان در شکل ۱ نشان داده شده است.

(Sharma et



Simple Nanogel



Hallow Nanogel



شکل ۱: طبقه بندی نانوذله‌ها براساس ساختارشان

- اغلب نانوژل‌ها دارای ماهیت هیدروفیلیک بوده و سازگاری زیستی بالا به همراه ظرفیت بارگیری بالای مولکول‌های هدف را دارا می‌باشند. همچنین به دلیل ساختار شیمیایی تنظیم پذیر، ساختار فیزیکی سه بعدی، خواص مکانیکی مناسب، میزان جذب آب زیاد و زیست سازگاری در داروسازی، زیست فن آوری و زیست پزشکی کاربرد گسترده‌ای دارند. نانوژل‌ها تنها از محتوی خود در برابر نابودی و تجزیه شدن حفاظت می‌کند، بلکه به دلیل خصوصیات همچون رفتار تحریک پذیر، نرمی و تورم پذیری برای حصول یک پاسخ قابل کنترل در ناحیه‌ی هدف مشارکت فعالانه دارند. بنابراین اثربخشی، پایداری فیزیکی و خصوصیات رهایش را بهبود می‌بخشند.

- انعطاف پذیری ساختمان نانوژل ها اجازه ی ادغام مجموعه ای از مولکول های مهمان، از نانوذرات غیرآلی گرفته تا ماکرومولکول های زیستی مانند پروتئین و DNA ها را از طریق تغییرات مناسب در مواد اولیه مورد استفاده برای ساخت و ساز خود و بدون اینکه رفتار سل-ژل آنها به خطر بیفتد را می دهد. نانوژل ها به دلیل کوچک بودن اندازه ذرات، ویژگی انتقال خوب و ظرفیت نفوذ بالایی دارند. همچنین آزاد سازی مواد مورد نظر از نانوژل را می توان به وسیله ی تراکم عامل اتصال دهنده کنترل کرد. از نانوژل ها می توان برای انتقال هر دو مواد آبدوست و آبگریز استفاده نمود. علاوه بر مزایای بسیار، نانوژل ها دارای محدودیت هایی در راندمان بارگیری مواد و تنظیم رهایش مواد نیز می باشند. همچنین حضور سورفاکتانت و مونومرها در فرمولاسیون نانوژل ممکن است اثر سوء داشته باشد.

- نانوذرات ها به دو نوع مختلف نانوهیدروژل و نانوارگانوژل (نانوژل های میسلی) تقسیم می شوند. نوع اول از هیدروژل هایی در مقیاس نانو تشکیل شده است که می تواند مقدار قابل توجهی آب را به راحتی جذب کند و دارای درجه تورم بالایی در آب می باشند. در حالی که نوع دوم نانوژل های هیدروفوبیک می باشند و تمایل بیشتری به اجزاء روغنی دارند. در واقع، نانوارگانوژل ها نانوذرات شبیه میسل هستند که در تماس با آب تجمع پیدا کرده و قسمت های هیدروفوبیک خود را در مرکز جا می دهند.



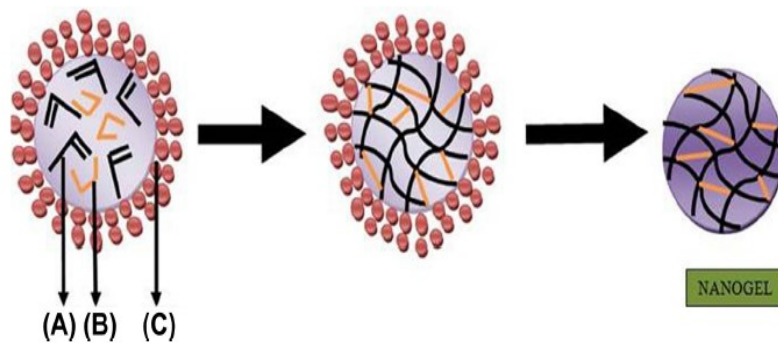
- بارگذاری دارو و ترکیبات مورد نظر در سه روش: ۱- روش افزایش مستقیم ۲- روش دیالیز و ۳- روش غوطه وری صورت می گیرد. در روش افزایش مستقیم مواد مورد نظر در فاز آبی امولسیون، در ترکیب با مونومرها قبل از تهیه ی نانوژل حل می شوند. طی این روش محلول ماده ی مورد نظر به طور مستقیم در محلول پلیمر پخش خواهد شد. روش دیالیز، بارگیری از طریق قرار دادن کیسه ی دیالیز حاوی ذرات پلیمر در محلول دارو یا ماده مورد نظر در آب انجام می شود و سپس از طریق شست و شو مواد اضافه و رها شده، باید حذف گردد. کیسه ی دیالیز حاوی نانوژل بارگیری شده با ماده مورد نظر باید به مدت ۲ روز در آب سرد خیس داده شود. در روش آخر نانوژل را به مدت ۲۴ ساعت در محلول فوق اشباع از ماده قرار داده تا بارگیری صورت گیرد.

- نانوذله‌ها براساس روش شبکه‌کننده‌ای آن‌ها به دو دسته نانوذله شبکه‌شده با روش شیمیایی و فیزیکی تقسیم می‌شوند:

(۱) **روشهای شیمیایی تولید نانوذله:** در این روشها اتصال عرضی شیمیایی شامل شکل‌گیری پیوندهای کووالانسی بین شاخه‌های پلیمری در طی پلیمریزاسیون مونومرهایی با وزن مولکولی کم یا اتصال عرضی بین پیش‌سازهای پلیمر ایجاد می‌شود. بیشترین روش به کاربرده برای آماده‌سازی نانوذله‌هایی با اتصالات عرضی شیمیایی استفاده از واکنش‌های پلیمریزاسیون همگن در حضور اتصال‌دهنده‌های دو عاملی یا چند عاملی است. این نکته را باید خاطر نشان کرد، خصوصیات نانوذله‌ها وابسته به پیوندهای شیمیایی و گروه‌های عاملی حاضر در شبکه‌ی ذله می‌باشد.

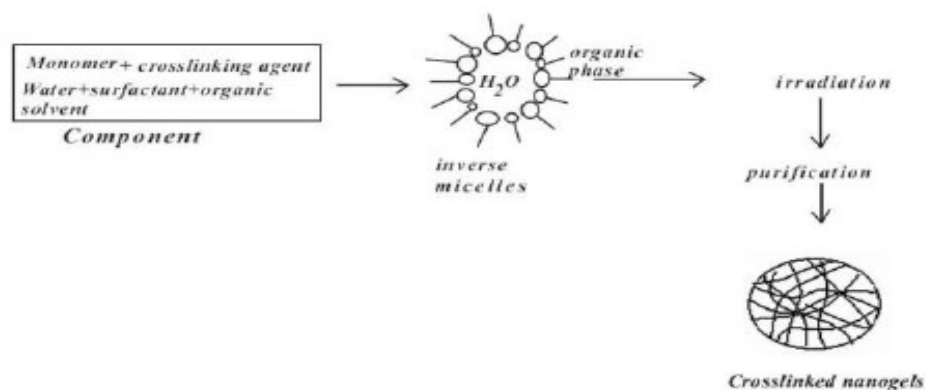
۱-۱: پلیمریزاسیون همگن: پلیمریزاسیون مونومرها در یک فاز همگن یا در یک محیط همگن در مقیاس نانو یا میکرو صورت می گیرد. در این روش، یک سوسپانسیون کلونیدی از پلیمر بوسیله ی هسته ی همگن مونومرهای محلول در آب ساخته می شود که برای سنتز نانوذلهای پایدار به کار برده می شود. این روش معمولاً برای کنترل سایز ذرات استفاده می شود. نانوذلهایی با اندازه ذرات کوچکتر می توانند با افزودن سورفاکتانت یونی سنتز شوند که باعث افزایش استحکام فرمولاسیون می شود. هنگامی که غلظت سورفاکتانت کاهش یابد، اندازه ذرات نانوذله به تبعیت از آن افزایش پیدا می کند. این روش تنها برای اجزا مقاوم به حرارت و هیدروفوبیک به کار برده می شود و قابلیت استفاده برای مولکولهای زیستی را ندارد.

- در شکل زیر سنتز نانوذلهای بوسیله کوپلیمریزاسیون در محیط کلوئیدی نشان داده شده است. کوپلیمریزاسیون مونومرها (A) و اتصال دهنده های عرضی دارای گروه های عاملی (B) در میکروامولسیون W/O پایدار شده بوسیله سورفاکتانت ها (C) نانوذلهایی را تولید می کند، که می تواند بعد از حذف سورفاکتانت و حلال آلی به محیط آبی منتقل شود.



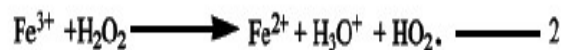
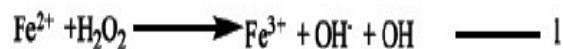
- مطالعاتی بر پلیمریزاسیون مونومری بوسیله ی روش میکروامولسیون معکوس (W/O) با افزودن اتصال دهنده های عرضی برای تولید یک شبکه ی نانویی پایدار صورت گرفته است. اولین کوپلیمریزاسیون مونومر پایدار شده در میسل های معکوس بوسیله ی لوسی و استراب انجام شد. نانوذرات محلول در آب با استفاده از پلیمرهای مختلف مانند پلی آکرلیک اسید، پلی ۲-هیدروکسی اتیل متاآکریلات و پلی آکریل آمید سنتز می شوند. در روش میکروامولسیون معکوس، پلیمریزاسیون رادیکالی انتقال اتم برای سنتز نانوذلهای دارای اتصال عرضی پایدار استفاده می شود. اتصالات عرضی دی سولفیدی زیادی برای سنتز نانوذلهایی که در محیط خارج سلولی پایدار هستند و رهایش آسانی را برای دارو و مواد مورد نظر ایجاد می کنند، استفاده می شود.

- همانطور که در شکل زیر نشان داده شده است، مونومر و مولکول های برقرارکننده ی اتصال عرضی در لایه ی آبی حل شده و مخلوط بدست آمده به سورفاکتانت در لایه ی آلی اضافه می شود. پلیمریزاسیون از طریق تابش آغاز و با حذف حلال و سورفاکتانت، شست و شو و خشک کردن و خالص سازی نهایی پایان می پذیرد.



۲-۱: روش پرتوکافت پالسی: در این روش پلیمر در محلول رقیق آبی در معرض تابش قرار می گیرد و بیشتر انرژی حاصل از تابش توسط آب جذب شده و در نتیجه ی این انرژی گونه های فعالی با طول عمر کوتاه مانند رادیکال های هیدروکسیل یا اتم های هیدروژن شکل می گیرد که توانایی جذب هیدروژن از پلیمر را دارد. در نتیجه رادیکال های پلیمر ایجاد می شود. وجود یک رادیکال به تنهایی نمی تواند در شکل گیری واکنش اصلی نقشی ایفا کند؛ بلکه یک رادیکال باید با رادیکال های روی زنجیره های اصلی پلیمر مجاور ترکیب شود و پلیمر های بزرگ به هم بپیوندند و باعث افزایش وزن مولکولی متوسط و تشکیل هیدروژل های توده ای شوند. در صورتی که تعداد رادیکال بیش از یک عدد باشد، ترکیب رادیکال ها بصورت درون مولکولی افزایش یافته و نانوزل بوجود می آید. تعداد رادیکال های شکل گرفته بر روی زنجیره، عامل بسیار مهمی در این روش می باشد.

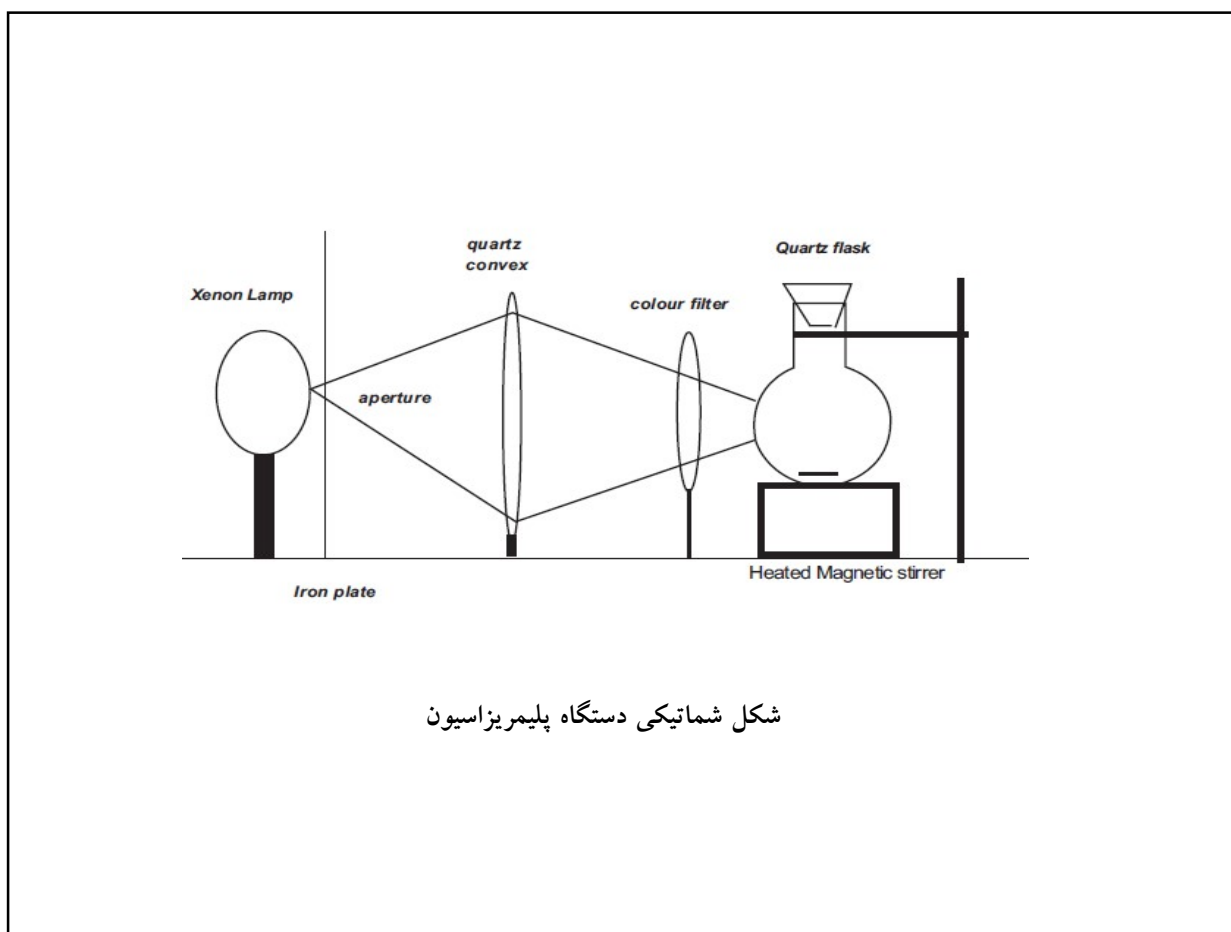
۱-۳: واکنش فوتو-فنتون: این روش معمولاً برای سنتز نانوذرات برای تخریب پذیر استفاده می شود. اساس این روش تولید تعداد زیادی از رادیکال های واکنش پذیر هیدروکسیل از هیدروژن پراکسید و نمک های آهن است که باعث می شود واکنش در دمای کمتری صورت گیرد. تابش دهی فرابنفش موجب افزایش قدرت اکسایش مخلوط فنتون و تولید رادیکال های هیدروکسیل می شود که به تبعیت از آن همانطور که در شکل زیر نشان داده شده است یون های آهن مجدداً تولید می شود.



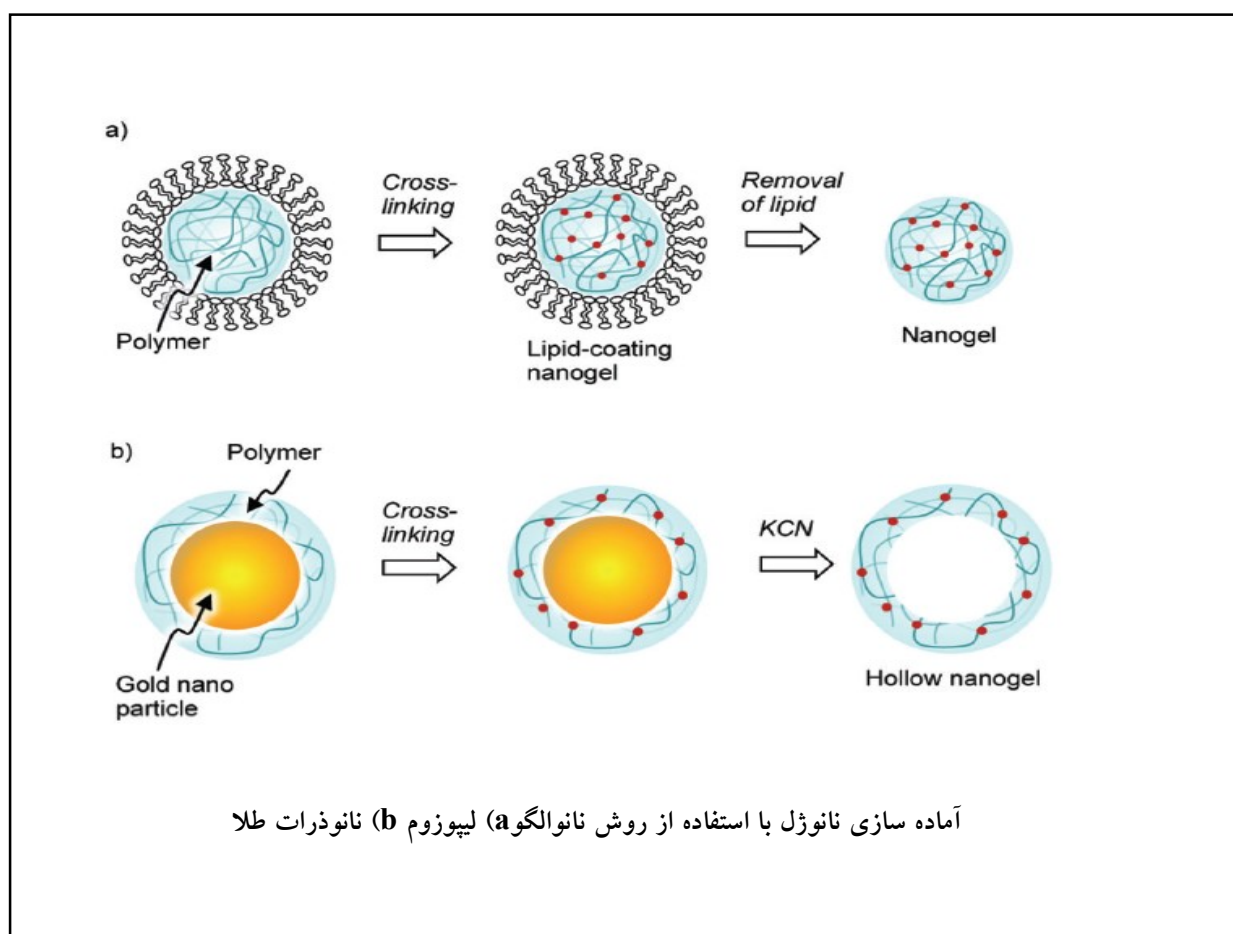


- واکنش فوتو-فتون با انتخاب یک مونومر شروع می شود، اتم های هیدروژن به طور غیرانتخابی بوسیله ی رادیکال های هیدروکسیل تولید شده در واکنش بالا برای شکل گیری ساختار همگن با استحکام بالا و خصوصیات توزیع مناسب در آب جذب می شوند. به خاطر پیوند های هیدروژنی، دسته ای از مولکول های مونومر در محیطی آبی شکل می گیرند. واکنش فوتو-فتون با افزودن هیدروژن پراکسید تحت تابش فرابنفش آغاز می شود و با شکل گیری اتصالات عرضی در مونومرها نانوزل هایی با اندازه یکنواخت تولید می شود.

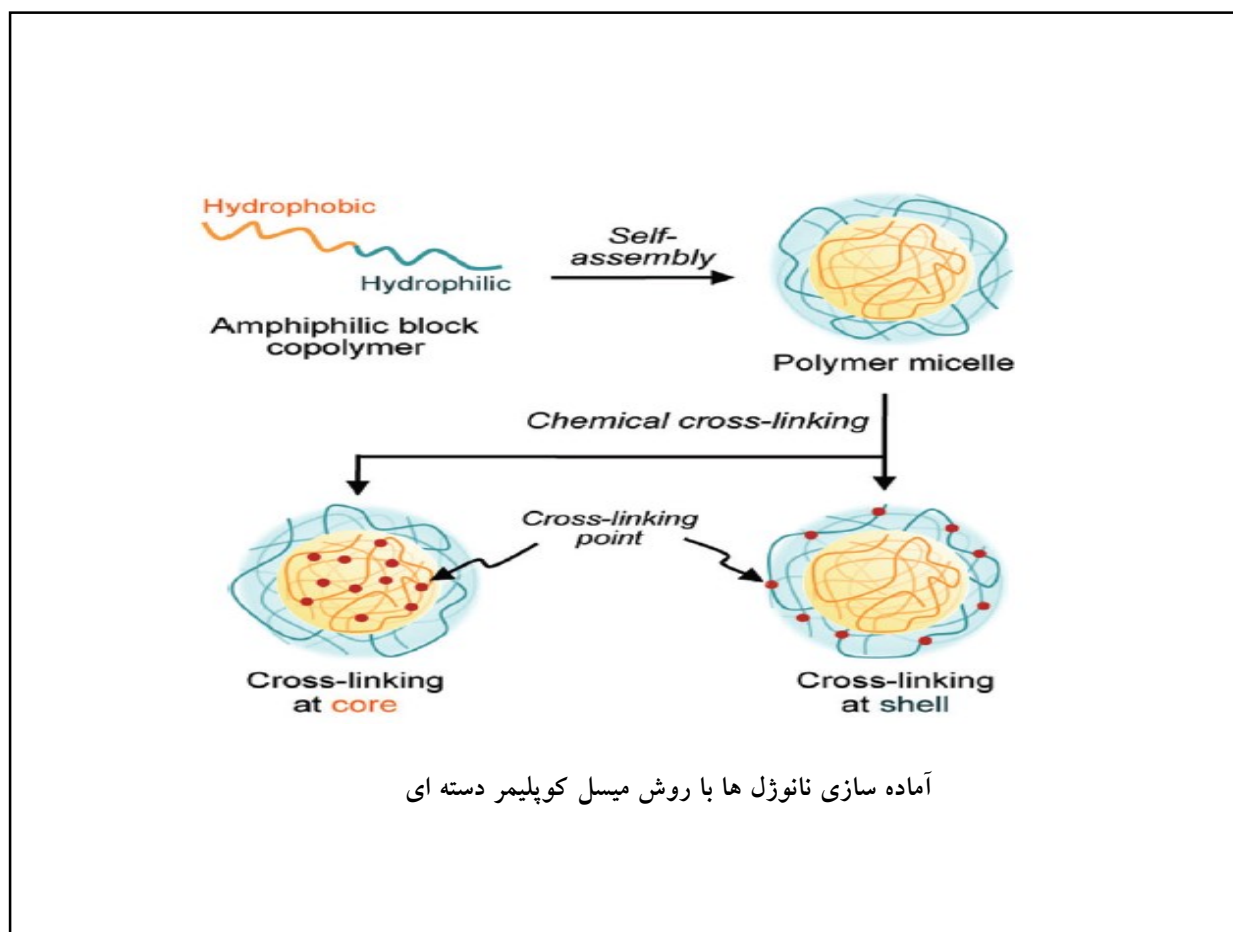
1-*ع: روش پلیمریزاسیون نوری:* به دلیل مقادیر اندک مونومرها و استفاده از سورفاکتانت های سمی، کاربرد نانوژل ها در رشته زیست پزشکی محدودیت هایی دارد. اما سنتز نانوژل ها مستقیما در حضور نور بدون استفاده از آغازگر و اتصال دهنده ها رویکرد مناسبی از کاربرد بالقوه نانوژل ها را به عنوان حامل ها نشان داده است. پلیمریزاسیون نانوژل ها از مولکول های مونومرها (چند عاملی) مستقیما با تابش نور فرابنفش در غیاب آغازگر، اتصال دهنده و سورفاکتانت برای افزایش خلوص نانوژل ها شروع می شود. پلیمریزاسیون نوری در شکل شماتیکی (اسلاید بعد) نمایش داده شده است. مخلوطی از مونومر و آب در ظرف کوارتزی ریخته شده است، مخلوط حاصل با استفاده از گاز نیتروژن ثابت نگه داشته می شود و نوردھی با لامپ زنون برای آغاز پلیمریزاسیون در محیط دارای گاز نیتروژن برای تولید نانوژل هایی با سایز بین ۵۰ تا ۳۰۰ نانومتر انجام می شود.



**۱-۵-روش نانوالگوزروشی** جدید است که برای کنترل دقیق سایز نانوژل ها با استفاده از لیپوزوم ها به عنوان الگو، توسعه یافته است. لیپوزوم ها ساختارهای کروی و بسته ای می باشند که از خودتجمعی مولکول های لیپید آمفی فیلک در آب شکل می گیرند. نانوژل ها می توانند با استفاده از هسته های آبی لیپوزوم ها در مقیاس نانو به عنوان ظرف آزمایش بدست بیایند. از طریق حذف مولکول های چربی پوشاننده ی هیدروژل، نانوژل هایی مطابق با الگوی لیپوزومی می تواند تشکیل شود. لیپیدهای پوشاننده نانوژل می توانند به عنوان نانوحامل ها به کار روند. نانوژل های توخالی همچنین می توانند با استفاده از نانوذرات به عنوان الگو تولید شوند. به عنوان مثال از نانوذرات طلا برای رشد پلیمر پوسته ای در مقیاس نانو با هیدروژل ها استفاده می شود که با حذف الگو نانوژل های توخالی پایداری بدست می آیند. در این روش، سایز حفره ی داخلی تقریباً با سایز نانوذرات استفاده شده به عنوان الگو یکی می باشد. این نانوژل ها به دلیل اینکه می توانند به عنوان نانوکپسول هم کاربرد داشته باشند توجه زیادی را به خود جلب کرده اند



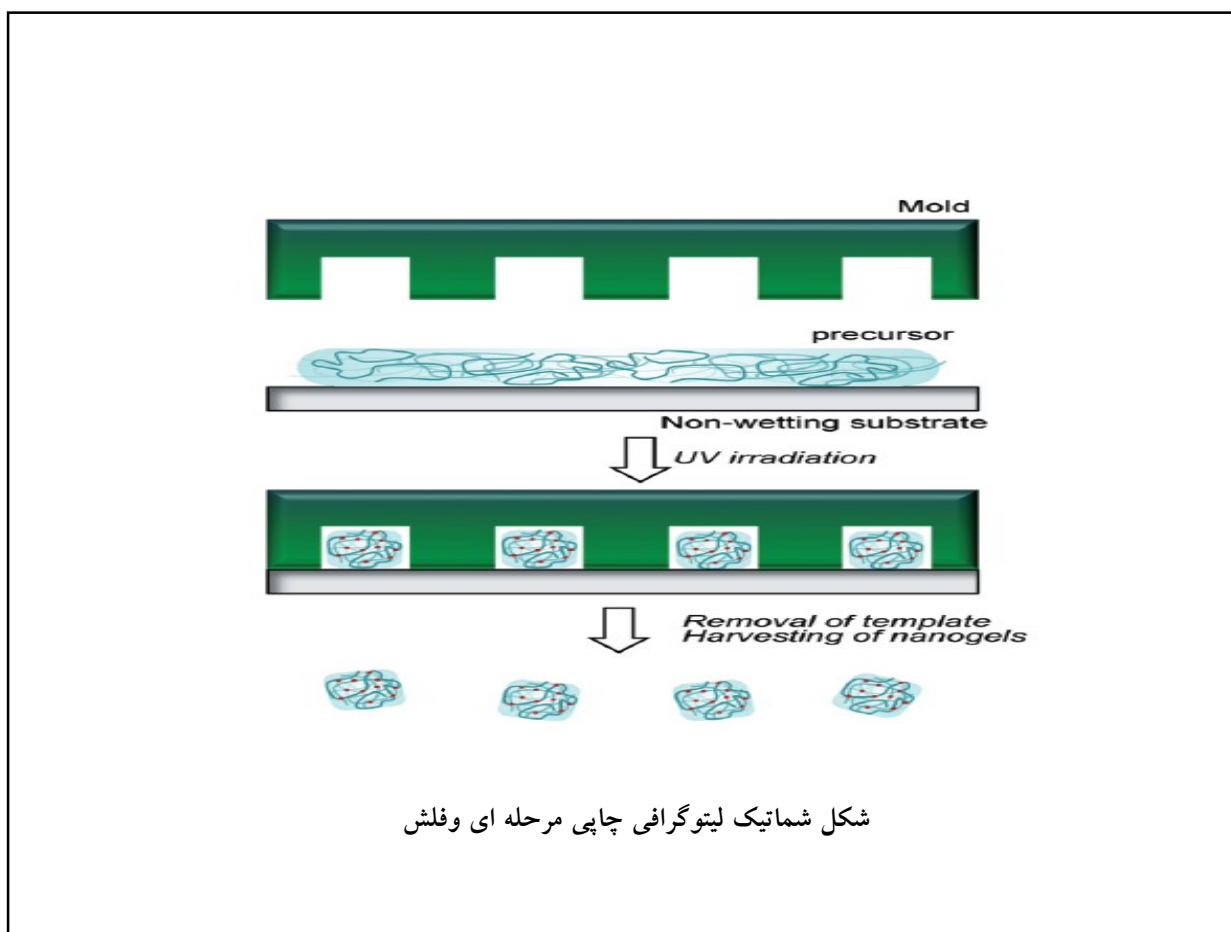
1-6- روش میسل کوپلیمر دسته ای: کوپلیمرهای دسته ای دوگانه دوست، به عنوان میسل های پلیمری مونو دیسپرس در محیط آبی شناخته می شوند. نانوذله های پایدار با توزیع اندازه ی باریک بوسیله ی اتصال دهنده های عرضی شیمیایی کوالانسی بین شاخه های هیدروفیل و هیدروفوب در میسل های پلیمری مطابق شکل ۱ بدست می آیند. روش های اتصال دهنده ی شیمیایی متنوعی شامل اتصال دهنده ی پیوند آمیدی با حد واسط کربودی ایمید و اتصال دهنده های نوری وجود دارند. علاوه بر این، نانوذله های حساس به ردوکس می توانند با استفاده از پیوند های دی سولفیدی به عنوان روش اتصال دهنده تولید شوند.



۷-۱- روش بالا- پایین با استفاده از لیتوگرافی: در تولید نانوزل ها با روش لیتوگرافی بالا- پایین

که به اختصار به آن PRINT (Particle Replication In Non-wetting Templates) نیز گفته می شود، بر روی قرص سیلیکون نانوزل سنتز می شود. نانوزل های مونودیسپرس شده با اشکال مختلف را می توان با این روش تولید کرد. روش لیتوگرافی چاپی و مرحله ای فلش، روش پیشرفته PRINT می باشد که می تواند به طور مستقیم نانوزل ها را از یک زیر لایه قرص سیلیکون در محلول های بافر آبی با استفاده از یک فرآیند زیست سازگار شکل دهد. این روش نیاز به شرایط آماده سازی شدید از جمله درجه حرارت بالا، برش بالا، حلال های آلی یا در معرض قرار دادن نور را ندارد و امکان انکپسولاسیون موثر ترکیبات زیست فعال را فراهم می کند. شکل ذرات و شیمی سطح می تواند به خوبی توسط این روش کنترل شود، در صورتی که با دیگر روش های بالا- پایین امکان پذیر نیست.

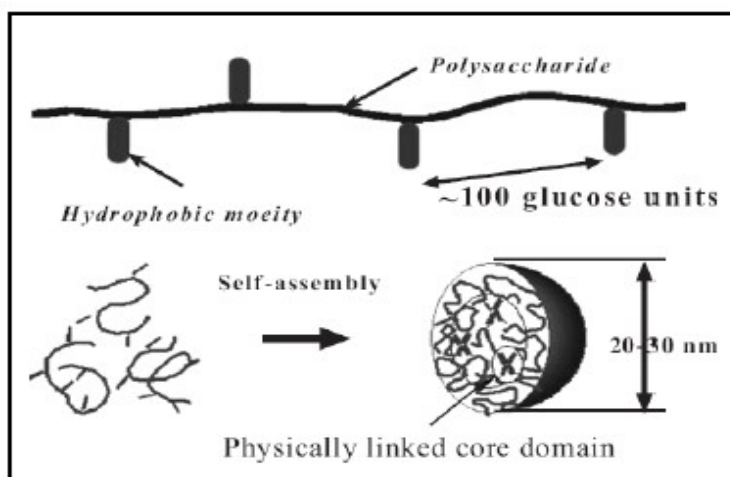




(۲) **روشهای فیزیکی تولید نانوذله:** در این روش سیستم ها با اتصالات عرضی فیزیکی تحت شرایط ملایم شکل گرفته و نسبت به همتایان خود که دارای اتصالات عرضی کووالانسی است حساسیت بیشتری از خود نشان می دهند و این موضوع به این خاطر می باشد که آنها از طریق برهم کنش های ضعیف بین شاخه های پلیمری از جمله پیوندهای هیدروژنی، برهم کنش های هیدروفوبیک یا برهم کنش های یونی پایدار می شوند

۲-۱- روش تجمع خودبخودی: پلی ساکاریدهایی که به طور جزئی بوسیله ی گروه های هیدروفوبیک تغییر داده شده اند را پلی ساکاریدهای هیدروفوب شده می نامند، که تجمع خودبخودی درون مولکولی منحصر به فردی را در محلول آبی رقیق نشان می دهند و نانوذلهای پایدار، مونودیسپرس با اندازه ذرات ۲۰-۳۰ نانومتر را شکل می دهند. به عبارت دیگر نانوذلهای از روش تجمع خودبخودی می توانند حاصل شوند. پلیمرهای مشابه دوگانه دوست (پلیمرهایی با ساختار هیدروفیل و هیدروفوب) به دلیل تجمع گزینشی در حلال و تشکیل نانومیسل ها توجه زیادی را در رابطه با این موضوع به خود جلب کرده است.

- همانطور که در شکل زیر نشان داده شده است، این نانو ذرات با گروه های هیدروفوبیک بسته ی هیدروفوبیکی را در داخل شبکه ی پلیمری ایجاد می کند، بنابراین محیط مناسبی را برای داروها و مواد هیدروفوبیک برای تشکیل کمپلکس نانوژل فراهم می کند.



رفتار تجمعی خودبخودی نانوژل

• روش تجمع خودبخودی دارای مزایای منحصر به فردی چون مقرون به صرفه، ساده و انعطاف پذیری می باشد و از همه مهم تر فرآیند با حداقل ترمودینامیکی سیستم رخ می دهد که باعث ایجاد ساختار قوی و پایدار می شود.

## ج-نانوذرات پروتئینی-پلی ساکاریدی

- نانوذرات را می توان از ترکیب انواع مختلف بیوپلیمرها، یعنی سیستم های پروتئین پلی ساکارید جمع آوری کرد. برخی از متداول ترین روش های تولید نانوذرات پروتئین-پلی ساکارید تزریق، قالب گیری، حلال زدایی، کمپلکس الکترواستاتیک و ناسازگاری ترمودینامیکی است. به طور معمول، یک ذره غنی از بیوپلیمر تشکیل می شود، و سپس مولکول های بیوپلیمر با استفاده از فعل و انفعالات کووالانسی یا غیر کووالانسی به هم متصل می شوند.

- ترکیب، اندازه، شکل و بار نانوذرات بیوپلیمر تولید شده را می توان با بهینه سازی روش ساخت کنترل کرد و از این طریق این نانوذرات را می توان برای کاربردهای خاص طراحی کرد. کمپلکس الکترواستاتیک احتمالاً متداول ترین روش تولید نانوذرات بیوپلیمر از مخلوط پروتئین ها و پلی ساکاریدها است. به طور معمول، یک پروتئین و یک پلی ساکارید یونی تحت شرایط pH در حالتی که دارای بارهای متضاد هستند با هم مخلوط می شوند، که منجر به تشکیل یک مجموعه الکترواستاتیک می شود. این مجتمع های الکترواستاتیک غالباً دارای ابعادی در محدوده نانو هستند و می توان از آنها برای کیسوله کردن مواد فعال زیستی استفاده کرد.

## ایمنی و سمیت نانو ساختارهای مورد استفاده در سیستم های مواد غذایی

- اصطلاح غذای نانویی به محصولات خوراکی، طبیعی و تولیدی گفته می شود که اندازه مواد آنها زیر ۱۰۰ نانومتر است. به طور کلی، استفاده از فناوری نانو در زمینه های بسته بندی و فرآوری مواد غذایی، مواد غذایی نانویی نامیده می شود. هنگامی که این اصطلاح به طور خاص در نظر گرفته شود، فقط محصولات غذایی ساخته شده با فناوری نانو مورد توجه هستند. همانطور که با تغییر در اندازه ذرات از میکروسکوپ به نانو، ویژگی های آنها نیز تغییر می یابد، بنابراین ارزیابی سمیت تراژونیک، سرطان زایی، جهش زایی و سمیت حاد در نانوموادهای پیچیده از اهمیت بالایی برخوردار است.



• محققان بر این باورند که نانومواد موجود در مواد غذایی بسیار کوچک هستند که به راحتی می توانند از موانع سلولی عبور کنند. این ویژگی ممکن است اثرات مفید یا خطرناک بر روی سیستمهای بیولوژیکی داشته باشد. در سال ۲۰۱۴ تصور می شد که نانوذرات موجود در مواد غذایی باعث ایجاد اثرات سمیت زایی یا سرطان زایی بر روی سلول ها نمی شوند و بنابراین نانو مواد غذایی برای مصرف انسان بی خطر در نظر گرفته شدند. به طور کلی، نانو مواد غذایی از طریق سه مسیر اصلی که مسیر پوستی، استنشاق و از طریق تجویز خوراکی است می توانند وارد سلول شوند.

• علاوه بر این، برخی از واکنشهای سم شناسی ناشی از ورود نانومواد در بدن عبارتند از: تولید پروتئین قلبی، استرس اکسیداتیو و التهاب در GIT به دلیل واکنش های ایمنی. تاکنون آزمایش های *in vitro* و *in vivo* به منظور تعیین خطرات نانو ساختارهای غذایی در رده های سلولی (در شرایط آزمایشگاهی یا *in vitro*) و مدل های حیوانی به ویژه موشها (*in vivo*) انجام شده است. با این حال، آزمایشات بالینی هنوز به منظور بررسی این اثرات احتمالی بر روی بدن انسان انجام نشده است که باید در آینده نزدیک مورد بررسی قرار گیرد.