حاملهای لیپیدی نانوساختار به عنوان سیستمهای رسانش هدفمند جهت غنی سازی نوشیدنی های آبی با ترکیبات فعال زیستی

اکرم پزشکی نجف‌آبادی[1*]، مریم محمدی[2]

[1] استادیار دانشگاه تبریز، دانشکده کشاورزی،گروه علوم و صنایع غذایی، تبریز، ایران

[2] دانشجوی دکتری دانشگاه تبریز، دانشکده کشاورزی،گروه علوم و صنایع غذایی، تبریز، ایران

چکیده

یکی از کاربردهای نانوفناوری در فرآوری مواد غذایی، انکپسولاسیون (درون‌پوشانی) ترکیبات فعال و مغذی در پوشش‌های خوراکی با اندازه نانو و افزودن این نانوذرات به مواد خوراکی است. استفاده از نانو حامل‌ها برای ترکیبات غذا- داروی آبگریز (نوتریسیتیکال) مانند ویتامین‌ها می‌تواند مزایای متعددی از جمله کنترل رهایش در یک مکان و زمان معین، پایداری محصول درون‌پوشانی شده در برابر نور، حرارت و اکسیژن طی فرایند و نگه‌داری درون ماتریکس غذایی، افزایش حلالیت ترکیبات آبگریز در محیط‌های آبی مانند انواع نوشیدنی‌ها و شیر کم‌چرب، دسترسی زیستی بالاتر آنها به دلیل اندازهٔ کوچک و نسبت سطح به حجم بالای قطرات و عدم کاهش شفافیت، به علت کوچک بودن اندازه را داشته باشد حاملهای کلوئیدی بر پایه لیپید شامل نانو امولسیونها، نانو لیپوزومها، میکرو یا نانو ذرات پلیمری، نانو ذرات لیپیدی جامد، نانوساختارهای لیپیدی وکمپلکس کردن با حاملهای مولکولی مثل سیکلو دکسترینها و پروتئینها است. یکی از حاملهای کلوئیدی حاملهای لیپیدی نانوساختار (NLC) است. این سیستم‌ها دارای خصوصیات بسیار مشابه با امولسیون‌ها یا نانوامولسیون‌ها هستند. زیرا آنها ترکیبی از چربی جامد و روغن مایع پوشیده شده با امولسیفایر پراکنده درون محیط آبی هستند که موجب گیر افتادن و تجمع بیشتر مولکول‌های دارو و ترکیبات فعال در ساختار لیپیدی می‌شود. در این مطالعه مروری به بررسی ساختار وروشهای تولید حامل‌های لیپیدی نانوساختار و پژوهشهای انجام گرفته در زمینه کاربرد آنها در تحویل هدفمند ترکیبات غذایی زیست فعال پرداخته شده است.

واژه های کلیدی: حامل لیپیدی نانوساختار ،تحویل هدفمند، ترکیبات زیست فعال، غنی سازی

* مسوول مکاتبات: a_pezeshky62@yahoo.com

۱- مقدمه

نانو حامل‌ها در زمینه‌های مختلف صنایع غذایی، داروسازی، مواد آرایشی و بهداشتی کاربرد دارند. کاربردهای غذایی آنها عبارتند از: حصول رنگ یکنواخت در ماده غذایی؛ بازدارندگی در مقابل pH، تغییرات قدرت یونی و درجه حرارت شدید؛

پوشش دادن طعم‌ها و بوهای نامطلوب؛ جداسازی گونه‌های واکنش‌دهنده از یکدیگر؛ علاوه بر این، درعین‌حالی‌که نانوانکپسولاسیون قابلیت پخش‌پذیری و توزیع ترکیبات نامحلول در آب را افزایش می‌دهد، نبایست بر روی خواص حسی، رنگ و طعم محصول تأثیرگذار باشد (۲ ، ۱۵). حفظ ترکیب درون-پوشانی شده طی فرایند انتقال به ماده غذایی و هم‌چنین در طی مدت نگه‌داری، بایستی در بیشترین حد باشد؛ در مقابل میزان رهایش آن در مکان جذب بایستی به صورت بهینه باشد (۱). به منظور مؤثر بودن سیستم‌های انتقالی (دارو، غذا و ژن)، ترکیبات درون‌پوشانی‌کننده بایستی از مواد طبیعی تهیه شوند و از نظر ایمنی و سلامتی قابل قبول، ارزان قیمت و دارای اندازه نانو باشند و از تجزیه نابه‌هنگام آنها جلوگیری شود. سیستم‌های رهایش باید با دیگر ترکیبات موجود در سیستم، از نظر خواص فیزیکوشیمیایی و کیفی محصول نهایی (ظاهر، بافت، طعم و زمان ماندگاری) سازگار باشند. نکته مهم اینکه در فناوری نانو، تنها کوچک بودن اندازه ذره مد نظر نیست، بلکه تغییر در خصوصیات ذاتی ذره همراه با تغییر در اندازه آن نیز، باید مورد توجه قرار گیرد (۱۲). انتخاب مناسب فرایند، امولسیفایرها و دیگر ترکیبات مورد استفاده، مهم‌ترین عامل جهت به‌دست آوردن ذراتی با اندازه و رنگ مطلوب برای هر کاربردی است. البته کنترل دقیق و درست فرایند نیز در طول فرآیند تولید فرمولاسیون‌ها ضروری است (۳۳).

۲- نانوحاملهای لیپیدی (SLN [۲] , NLC [۱])

نانوذرات لیپیدی با ساختارجامد به دو دستهٔ اصلی نانوکریستال لیپیدی (SLN) و حامل‌های لیپیدی نانوساختار (NLC) تقسیم می‌شوند (۵). اولین ذرات با اندازهٔ میکرومتر که با استفاده از مواد لیپیدی تهیه شد از طریق دیسپرس کردن فاز لیپیدی ذوب شده در داخل محلول گرم سورفاکتانت همراه با هم‌زدن با سرعت بالا تولید شد که امولسیون تشکیل شده در دمای اتاق سرد شد. این‌که لیپید فاز داخلی ذرات با اندازهٔ میکرو یا نانو را ایجاد کند به غلظت سورفاکتانت بستگی داشت. محصول به‌دست آمده نانوپلت لیپیدی [۳] نامیده شد و جهت تجویز خوراکی توسعه پیدا کرد. در مورد نانوپلت‌ها غلظت بالای امولسیفایر سبب کاهش اندازه ذره می‌شود، اما خطر سمیت و عوارض جانبی را نیز به دنبال دارد. حامل‌هایی شبیه این سیستم‌ها و با روش سونیکاسیون نیز تهیه شده وبه عنوان لیپوسفر معرفی شدند. اولین تلاش‌ها جهت ساخت نانوذرات لیپیدی با ساختار جامد توسط مولر و لوک با روش هوموژنیزاسیون گرم با فشار بالا و توسط گاسکو با روش میکروامولسیون در سال ۱۹۹۱ شروع شد (۲۰).

۳- ساختار شیمیایی نانوحامل‌های کلوئیدی

این سیستم‌ها دارای خصوصیات بسیار مشابه با امولسیون‌ها یا نانوامولسیون‌ها هستند. زیرا آنها از ذرات پوشیده شده با امولسیفایر پراکنده درون محیط آبی تشکیل شده‌اند. فاز لیپیدی آنها به طور بخشی تا کامل جامد شده است و معمولاً ساختار، موقعیت و قرار گرفتن کریستال‌ها به‌منظور به‌دست آوردن کاربردهای ویژه آن کنترل می‌گردد (۲۵). ساختارهای SLN از لیپیدهای جامد زیست فعال و زیست‌تخریب‌پذیر که در دمای اتاق و حرارت بدن جامد هستند، به‌وجود می‌آیند. ذرات SLN برای انتقال و رهایش ترکیبات زیست فعال غذایی، مواد آرایشی و مواد دارویی لیپوفیلیک استفاده می‌شوند؛ زیراکه این سیستم‌ها از مقاومت بالایی در بدن برخوردار هستند (۱۹). در این سیستم کلوئیدی، لیپید ذوب شده به‌همراه مادهٔ فعال بیولوژیک (مانند ویتامین‌های محلول در چربی) در فاز آبی حاوی سورفاکتانت پخش شده و سپس بلوری می‌شود. این کار موجب می‌گردد پایداری فیزیکی و شیمیایی به علت کاهش تحرک اجزای قطره (لیپید، سورفاکتانت و ماده فعال) افزایش یابد و خواص نوری و رئولوژیکی تغییر نماید. نانوذرات تشکیل یافته توسط لایه‌ای از سورفاکتانت که می‌تواند یک نوع یا مخلوطی از چند سورفاکتانت باشد، پایدار می‌شوند و ذرات به طور کامل یا جزئی کریستالیزه شده و ساختار و شکل کریستال‌ها در فاز چربی، همگی به منظور دستیابی به ساختاری با جنبه‌های کاربردی ویژه، کنترل می‌گردد (۱۷).

---

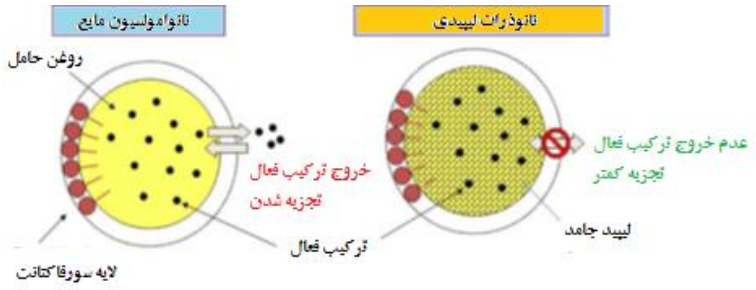
[1] -Solid Lipid Nanoparticle
[2] - Nano Lipid Carrier
3- Lipid Nanopellets

۴- مزایا و ویژگی‌های نانوذرات لیپیدی

نانوذرات لیپیدی دارای امتیازات و برتری‌هایی هستند که دیگر حامل‌های کلوئیدی ندارند و با توجه به خواصی که دارند، بسیاری از کمبودها و نواقص سیستم‌های میکروکپسول و اخیراً نیز سیستم‌های نانو حامل کلوئیدی را ندارند. در مقایسه با نانوامولسیون و نانولیپوزوم‌ها، نانوحامل‌های لیپیدی از مزایای منحصر به فرد و ویژه‌ای برخوردار هستند که عبارتند از:

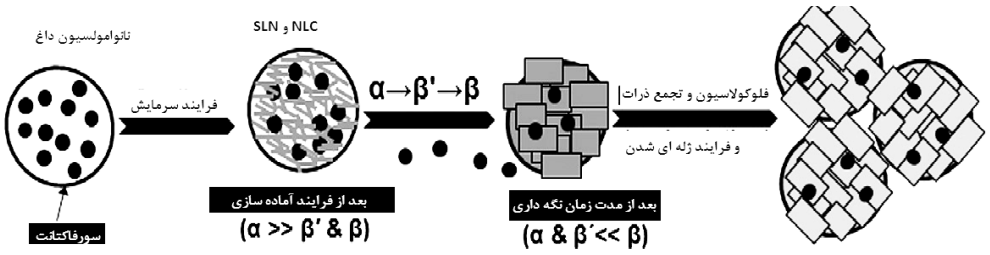
بازده و کارایی بالا در انکپسولاسیون؛ پایداری بالاتر در برابر تفکیک گرانشی به علت بالاتر بودن چگالی ذرات؛ توانایی پوشش‌دهی ترکیبات لیپوفیلیک به آسانی؛ عدم استفاده از حلال-های آلی در تهیهٔ آن‌ها و سمیت جزئی آن‌ها؛ وجود غلظت‌های بالا از ترکیبات عملگرا در هر ذره بدون جدایی فاز و ناپایدار شدن ذرات؛ انتشار مولکولی آهسته‌تر و درنتیجه رهایش کندتر مواد فعال، سرعت آهسته‌تر تجزیهٔ ترکیب فعال در مدت زمان-های طولانی؛ امکان الحاق ترکیبات حساس به درون ساختار نانوذرات و محافظت از آنها در برابر رطوبت، نور، تجزیه شیمیایی و محافظت بالاتر در برابر عوامل اکسید کننده به علت نفوذ کمتر اکسیژن و فلزات و در نتیجه پایداری شیمیایی بالاتر؛ امکان تولید و استریلیزاسیون آن‌ها در مقیاس‌های بزرگ صنعتی (۷، ۶).

مشکل اصلی امولسیون‌ها و لیپوزوم‌ها عدم حفاظت داروهایی است که از لحاظ شیمیایی ناپایدار هستند. علاوه بر این رهایش ترکیبات فعال در امولسیون‌ها یکباره و در مورد لیپوزوم ها نسبتاً سریع است. ولی با توجه به وجود لیپید جامد در ساختار حامل-های لیپیدی نانوساختار، خروج ترکیب فعال به آهستگی انجام می‌شود (شکل ۱).



شکل ۱- دو ساختار نانوامولسیون مایع (چپ) و نانوکریستال چربی (راست) حاوی ترکیب لیپیدی فعال که بوسیله یک لایه سورفاکتانت پایدار شده است.

با وجود مزایای فوق الذکر، تنها عیب SLN در مقایسه با نانوامولسیون‌ها و میکروامولسیون‌ها، کدرتر بودن آنهاست؛ چون به علت اندیس شکست بالاتر، نور را بیشتر پخش می‌کنند. خواص منحصر به فرد SLNها در نتیجه تأثیر مستقیم کاهش اندازهٔ ذرات است که منجر به افزایش انحنای سطح و هم‌چنین افزایش تعداد مولکول‌های هر ذره که به طور فعال با مولکول‌های موجود در بین سطح (یعنی ترکیبات فعال بین‌سطحی) واکنش می‌دهند، می‌شود. پس از تهیه نانوحامل‌های لیپیدی، ابتدا فوراً ساختارهای کریستال‌های لیپیدی با انرژی‌های بالا یعنی α و β' تشکیل می‌شود، اما با گذشت زمان لیپید به ساختارهای صفحه‌ای شکل با انرژی کمتر یعنی β تبدیل می‌شود ،که می‌تواند در ناپایداری سیستم و خروج ترکیب زیست فعال نقش داشته باشد (۵).علاوه براین کریستال‌های β به علت ساختار کامل‌تر و فشرده-تر موجب رانش مادهٔ فعال از درون خود می‌شوند. پس از تولید طی فرایند سرمایش نانوامولسیون، قطرات امولسیون حداقل تا بخشی به اشکال پرانرژی کریستال‌های α و β' کریستالیزه می-شوند. در طول مدت زمان ماندگاری این ساختارها از مرتبهٔ انرژی بالا به اشکال کریستالی پایدار β با انرژی کمتر و نظم بیشتر تغییر پیدا می‌کنند (شکل ۲) و در طول پلی‌مورفیسم کریستال‌ها، رهایش ترکیب در ساختارهای حامل لیپیدی نانوساختار دیده می-شود (۲۸).



شکل ۲- انواع کریستال‌ها و پلی‌مورفیسم لیپیدها در مرحله تشکیل و نگه‌داری (۲۸).

۵- روش‌های تولید ساختارهای نانوذرات لیپیدی

سه روش اصلی برای تهیه نانوذرات لیپیدی وجود دارد که عبارتند از:

۱- روش هوموژنیزاسیون گرم با فشار بالا (Hot-HPH[1])

۲- روش میکروامولسیون

۳- هوموژنیزاسیون سرد با فشار بالا (Cold- HPH)

علاوه بر سه روش ذکر شده، سایر روش‌ها مانند امولسیفیکاسیون – تبخیر حلال، امولسیفیکاسیون- پخش حلال، تزریق یا جابه-جایی حلال، روش معکوس شدن فاز نیز وجود دارد (۱۰). انتخاب نوع روش تولیدی مناسب، تا حد زیادی به انتخاب نوع سورفاکتانت و ترکیبات لیپیدی بستگی دارد. با حرارت‌دهی اجزاء هسته لیپیدی در بالاتر از نقطه ذوب آنها و در ادامه استفاده از یک روش تولید امولسیون یا میکروامولسیون، به طور مثال استفاده از فرایند هوموژنیزاسیون یا مخلوط نمودن فاز چربی ذوب شده با یک محلول آبی سرد، در حضور سورفاکتانت‌ها (لیستین، پلی اکسی اتیلن منولورات (توویین ۲۰)، منواستئارات (توویین ۶۰)، منواولئات (توویین ۸۰) و پلوکسامر ۴۰۷)، ذرات دومرتبه کریستالیزه شده و تولید ساختارهای نانوحامل لیپیدی می‌نمایند (۲۴).

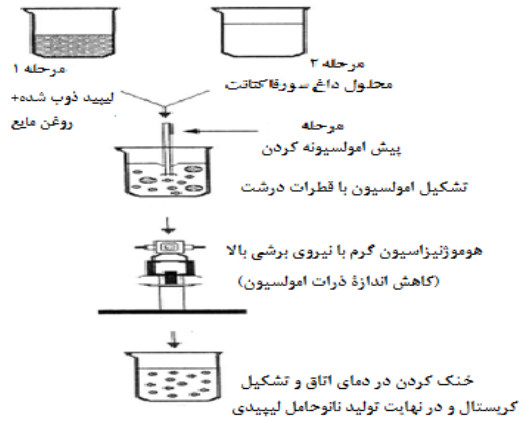
الف- روش هوموژنیزاسیون گرم با فشار بالا (Hot-HPH)

این روش متداول‌ترین روش برای تولید و آماده‌سازی SLN و نانوحامل‌های لیپیدی (NLC) است.این روش از مزایای بسیاری مانند راحت بودن، صنعتی بودن آن، عدم استفاده از حلال‌های آلی و مدت زمان تولید کم در مقایسه با دیگر روش‌ها برخوردار است (۲۸). در این روش ساختارهای نانوحامل را می‌توان از طریق ذوب نمودن چربی‌ها، سپس حل نمودن یک ترکیب زیست‌فعال یا غذا- دارو آبگریز در چربی ذوب شده و در ادامه اعمال فرایند هوموژنیزاسیون فشار بالا بر روی فاز چربی ذوب شده در حضور عوامل فعال سطحی در ۵-۱۰°C بالاتر از دمای ذوب چربی، به‌دست آورد. در سال‌های اخیر نشان داده شده است استفاده از HPH جهت ساخت ذرات زیر میکرون از لیپیدهای جامد بسیار موثرتر از استفاده از نیروهای برشی بالا و اولتراسوند است. برای به‌دست آوردن توزیع اندازه ذره‌ای باریک که پایداری فیزیکی دیسپرسیون مایع را افزایش دهد، توزیع یکنواختی از تمرکز نیرو لازم است. در غیر این‌صورت ذرات در موقعیت‌های مختلف پراکنش مایع تجمع می‌یابند. در این حالت نیروهای پخش‌شوندگی مختلفی ایجاد می‌شود و بنابراین درجهٔ خرد شدن ذرات در داخل نمونه متغیر خواهد بود. درجهٔ دیسپرسیون در داخل پراکندگی مایع به دو عامل تمرکز نیرو و حجم پراکندگی بستگی دارد. توزیع غیر یکنواخت نیرو در استفاده از اولتراسوند اتفاق می‌افتد. مزیت اصلی HPH توزیع یکنواخت نیرو است که منجر به تولید ذرات کوچکی با فاصلهٔ یکنواخت می‌شود. یکی دیگر از مزیت‌های این روش تولید نانوذرات در رنج‌های بزرگ است که یکی از مشکلات اصلی دیگر روش‌های تولید به حساب می‌رود. هوموژنیزاسیون می‌تواند در دمای بالا یا در دمای پایین انجام شود. هر دو تکنیک جهت تولید غلظت‌های لیپید بالای ۴۰٪ مفید هستند و عموماً توزیع اندازه ذره‌ای باریکی را حاصل می‌کنند. شاخص پلی دیسپرسیتی (PI) هم معمولاً زیر ۰/۲ به دست می‌آید. تهیه نانوذرات لیپیدی با روش HOT HPH به طور خلاصه شامل مراحل زیر است (شکل ۳).

محتوای مادهٔ فعال و لیپید ذوب شده در محلول گرم سورفاکتانت با هم‌زدن با سرعت بالا (در همان دما) یا به وسیله فرایند سونیکاسیون دیسپرس می‌شوند. در این حالت شکستن قطرات بزرگ به قطرات کوچک اتفاق می‌افتد. پیش امولسیون ایجاد شده با قطرات درشت، تحت هوموژنیزاسیون فشار بالا قرار می-گیرد. نانوامولسیون به‌دست آمده در دمای محیط سرد شده و فاز

[1] - Hot High Pressure Homogenization

لیپیدی کریستالیزه می‌گردد و در نهایت سوسپانسیون آبی نانوذرات لیپیدی تشکیل می‌شود. این روش می‌تواند برای بارگیری داروهای لیپوفیل و نامحلول به‌کار رود. حتی این روش در ارتباط با مواد حساس به دما از قبیل رتینول هم می‌تواند استفاده شود، چون زمان در معرض قرار گرفتن مواد در برابر حرارت نسبتاً کوتاه است. برای داروهای هیدروفیل این پروسه زیاد مفید به نظر نمی‌رسد زیرا در طول هموژن کردن، ترکیب زیست فعال به داخل فاز آبی نفوذ می‌کند که نتیجهٔ آن درصد بسیار پایین درون‌پوشانی است. باید توجه داشت که این تکنیک در دمای بالاتر از نقطهٔ ذوب لیپید انجام می‌گیرد. نتیجهٔ دمای بالا کاهش اندازهٔ ذره‌ای است و این به علت کاهش ویسکوزیتهٔ فاز داخلی است. البته دمای بالا ممکن است سرعت تجزیه شدن ترکیب فعال و حامل را افزایش دهد که این یکی از معایب این روش است. در واقع خود هموژنیزاسیون با فشار بالا هم سبب افزایش دمای نمونه می‌شود. محصول اولیهٔ هموژنیزاسیون گرم، یک نانو امولسیون است و این به علت مایع بودن لیپید در دمای بالا است. ذرات جامد لیپید دیسپرس شده در محیط آبی، با سرد کردن نمونه در دمای اتاق و یا در دماهای پایین تشکیل می‌شوند.

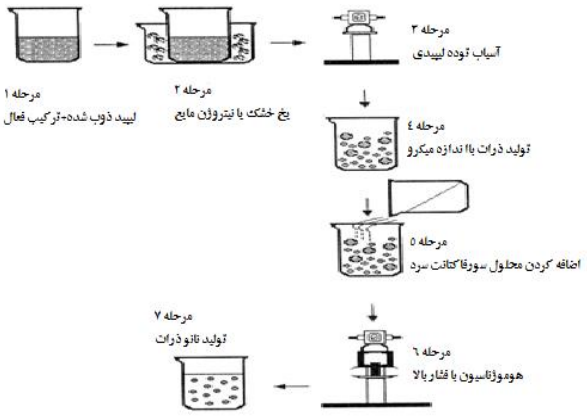


شکل۳- تهیه NLCهای حاوی ویتامین A پالمیتات به روش هموژنیزاسیون گرم با نیروی برشی بالا (۱).

به‌علت اندازه ذره‌ای کوچک ذرات و حضور امولسیفایرها، کریستالیزاسیون لیپید اتفاق می‌افتد(۱۸ ، ۱).

ب) هموژنیزاسیون سرد با فشار بالا (Cold- HPH)

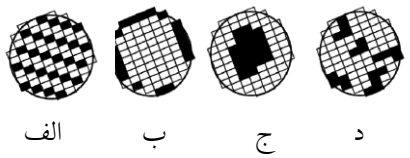
در روش هموژنیزاسیون سرد، ابتدا ترکیب فعال در فاز لیپیدی ذوب‌شده حل می‌شود و در ادامه گویچه‌های چربی حاوی مواد مغذی و دارویی، در اندازه‌های ۱۰۰-۵۰ میکرومتر تشکیل شده و در ادامه این گویچه‌ها در محلول آبی حاوی سورفاکتانت در دمای پایین‌تر از نقطه ذوب چربی (تقریباً ۲۰°C-۱۰ پایین‌تر از نقطه ذوب) تحت فرایند هموژنیزاسیون قرار می‌گیرند (شکل ۴). اندازهٔ نانو ذرات حامل تولیدی به‌روش هموژنیزاسیون سرد با استفاده از نیتروژن مایع، نسبت به دو روش هموژناسیون داغ و میکروامولسیون داغ بزرگ‌تر بوده و بنابراین سرعت حل شدن آنها در طول جویدن و هضم متفاوت از آن دو است. از این روش برای ترکیبات زیستی حساس به دما استفاده می‌شود.



شکل ۴- هموژناسیون سرد با فشار بالا (Cold- HPH).

۶- مدل‌های بارگیری دارو در داخل نانوحامل‌های لیپیدی

ترکیب فعال زیستی در موقعیت‌های مختلف نانوکریستال می‌تواند جای گیرد. می‌تواند در ساختار لیپید حامل و همراه با آن تشکیل کریستال دهد (شکل ۵-الف)، یا اینکه فاز ترکیب فعال، جدا از لیپید کریستالی شده و به سمت سطح رفته و در آنجا جای گیرد (شکل ۵-ب)، و یا می‌تواند در مرکز هستهٔ لیپید باقی بماند (شکل۵-ج) و یا در ماتریکس کریستال لیپید پخش گردد (شکل۵- د). این اختلاف در موقعیت قرارگیری ترکیب فعال عمدتاً به ترکیب اجزای خود فرمولاسیون از قبیل طبیعت شیمیایی اجزای فرمولاسیون، لیپید، سورفاکتانت‌ها و هم‌چنین روش ساخت برمی گردد. در مدل ماتریکس لیپیدی همگن، ترکیب فعال به صورت مولکولی دیسپرس می‌شود، یا هنگامی‌که مقدار زیادی از ترکیب فعال لیپوفیل با روش هموژنیزاسیون داغ داخل نانوذرات جامد لیپیدی می‌شود، است. موقع به‌کار بردن روش

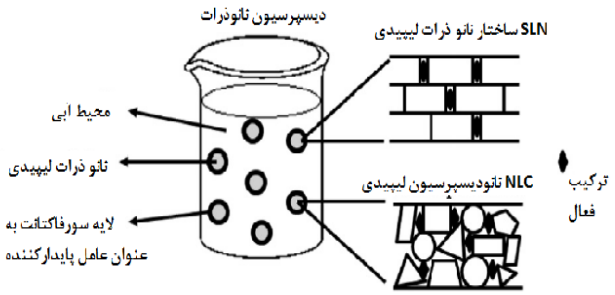


شکل ۵- موقعیت‌های مختلف قرارگرفتن ترکیب فعال زیستی در ساختار نانوحامل لیپیدی.

هوموژنیزاسیون سرد، تودهٔ لیپید مادهٔ فعال حل شده را به صورت پراکندگی مولکولی در برمی‌گیرد. شکستن مکانیکی لیپید جامد و ریزشدن آن و دربرگرفتن ترکیب فعال توسط لیپید، منجر به تشکیل نانوذرات با ساختار ماتریکس همگن می‌شود. همین اتفاق موقعی‌که قطرات روغن تهیه شده با هوموژنیزاسیون داغ، سرد و کریستالیزه شده و عدم جدایی فاز بین ترکیب فعال و لیپید اتفاق می‌افتد، نیز صورت می‌گیرد. ماتریکس همگن ترکیب فعال بارگیری شده می‌تواند رهایش طولانی مدتی از ساختار نانوحامل لیپیدی را به‌همراه داشته باشد. مدل جای‌گیری ترکیب فعال در لایه و پوستهٔ اطراف ساختار، یک بخش غنی شده با جزء فعال است که هستهٔ لیپیدی را دربر می‌گیرد. این مدل زمانی حاصل می‌شود که در طول سردشدن، فرآیند جدایی فاز در هنگام ساخت SLN با روش HOT-HPH اتفاق افتد. در آغاز تشکیل ذرات، لیپید ته‌نشین شده و هسته لیپیدی تقریباً فاقد ترکیب فعال است. در همان زمان غلظت جزء فعال در مایع لیپیدی کریستالیزه نشده افزایش می‌یابد و در نهایت مولکول‌ها در پوستهٔ بیرونی ذرات جای گرفته و ذرات در همان شکل کریستالیزه می‌شوند. این مدل برای ترکیباتی که رهایش سریع از ساختار نانوحامل را دارند، می‌تواند مفید واقع شود. (۲۷). مدل جای‌گیری ترکیب فعال در مرکز ساختار با مکانیسمی عکس مکانیسم مدل‌های قبلی عمل می‌کند. در این مورد ترکیب فعال ابتدا ته‌نشین می‌شود و لایه‌ای از لیپید به دور این هسته تشکیل می‌شود که مشخصاً مقدار ترکیب فعال کمتری دارد. در این مدل، رهایش کنترل شده است و از قانون دیفوزیون فیک پیروی می‌کند. این مدل موقعی تشکیل می‌شود که غلظت دارو در لیپید ذوب شده به حالت اشباع برسد. هم‌چنین گزارشاتی مبنی بر اتصال ترکیبات فعال به لایهٔ خارجی نانو ذرات جامد لیپیدی که ازسورفاکتانت‌ها تثبیت کننده‌های فسفولیپیدی و حجیم ساخته شده‌اند، وجود دارد. توزیع ترکیب فعال به خصوصیات فیزیکوشیمیایی SLN و هم‌چنین اجزای آن بستگی دارد (۲۸). از جله تحقیقات انجام شده در ارتباط با SLN می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: لاودی و سینگ (۲۰۰۸) در تهیه SLN حامل ویتامین A بیان داشتند روش تهیه، نوع سورفاکتانت جهت تثبیت امولسیون، نوع لیپید، همگی روی ساختار درونی و غشاء، اندازه و شکل SLNها تأثیرگذار هستند که این شرایط موقعیت‌های مختلفی را برای جای‌گیری ویتامین A درون ساختار SLN ایجاد می‌کند. در برخی ساختارها ترکیب فعال درون ماتریکس لیپید، یا در پوستهٔ بیرونی و یا در هستهٔ مرکزی قرار گرفته و بنابراین رهایش‌های متفاوتی از ویتامین A را در سیستم هدف موجب می‌گردد.

۷- حامل‌های لیپیدی نانوساختار (NLC)

به‌طور کل مولکول‌های ترکیبات غذا-دارو و دارویی میان زنجیره‌های اسید چرب یا در مناطق بی‌نظم ساختار کریستالی SLN قرار می‌گیرند. اما با تبدیل وضعیت لیپید به شکل کم-انرژی، ساختار کریستالی کامل با فضاهای خالی بسیار ریز برای جای‌گیری مولکول‌های ترکیبات زیست‌فعال به‌وجود می‌آید. بنابراین خروج مولکول‌های درون‌پوشانی شده در طول نگه‌داری به‌خصوص وقتی که ساختار SLN متشکل از چربی خیلی خالص باشد، رخ می‌دهد و در نهایت منجر به کاهش ظرفیت بارگیری ترکیب فعال در ساختار SLN می‌شود. هم‌چنین میزان مادهٔ درون‌پوشانی شده و پروفایل رهاسازی SLNها در طی مدت زمان نگه‌داری دست‌خوش تغییر می‌شود (۵، ۳۲). با توجه به ایرادات ذکر شده در ارتباط با ساختارهای SLN، سیستم‌های نانوحامل جدید و بهبود یافته‌تری در راستای کاهش معایب SLNها توسعه یافته است که می‌توان از آنها به عنوان حامل‌های لیپیدی نانو ساختار (NLC) یاد کرد. ساختار NLC دارای مخلوط متفاوتی از چربی در مقایسه با SLN، ترکیبی از چربی جامد و روغن مایع است که لیپید و روغن غیر قابل امتزاج با یکدیگر بوده و ترکیب این دو بسیاری از جنبه‌های کاربردی دارویی- غذایی را برای این‌گونه ساختارها فراهم می‌سازد و موجب گیر افتادن و تجمع بیشتر مولکول‌های دارو و ترکیبات فعال در ساختار لیپیدی نسبت به SLNها می‌شود (شکل ۶).



شکل ۶- مقایسه نظم و کریستال‌های لیپیدی در دو ساختار SLN و NLC (۳۱).

از جمله مزایای کاربرد این نوع ساختار، کنترل و رهاسازی عوامل فعال و ویتامین‌ها و افزایش میزان نفوذپذیری دیوارهٔ معده به عوامل دارویی و غذایی است (۳۱ و ۲۱). علی‌رغم حضور روغن مایع، ساختار NLC در دمای اتاق و حرارت بدن به صورت ذرات جامد پراکنده در فاز آبی هستند به‌علت ساختار کریستالی ناکامل لیپید در NLC انتظار می‌رود فضا برای جایگیری ترکیب فعال در مخلوط لیپید و روغن ودر نتیجه ظرفیت بارگیری افزایش و رهاسازی ترکیبات درون‌پوشانی شده طی مدت زمان نگه‌داری کاهش یابد و می‌توان با تعویض ترکیبات شبکه لیپیدی، پروفایل توانبه ترکیبات فعال را به آسانی منظم کرد (۴). تحقیقات زیادی در ارتباط با استفاده از NLC در صنایع غذایی انجام شده است. از آن جمله می‌توان به تولید نانوحامل لیپیدی حاوی ویتامین A پالمیتات (۲۱)، بهینه‌سازی فرمولاسیون NLC حاوی لوتئین (۱۴)؛ تولید حامل‌های لیپیدی نانوساختار بتاکاروتن با استفاده از روغن هسته انگور و اسکوالن (۱۱) و تولید حامل‌های لیپیدی نانوساختار حاوی کوئرستین (۲۷) اشاره کرد.

۸- اجزاء تشکیل دهندهٔ حامل‌های لیپیدی نانوساختار (NLC)

NLC نانوذرات حاصله از نانوامولسیون روغن در آب است و همانند نانو و میکروامولسیون‌ها، مهم‌ترین اجزاء تشکیل دهندهٔ آن، لیپید، عوامل فعال سطحی و آب است. در جدول ۱ انواع ترکیبات لیپیدی و روغن مایع به همراه سورفاکتانت آورده شده است (جدول ۱) در NLC قسمت اعظم روغن مورد استفاده در امولسیون، با لیپید جامد جایگزین می‌شود که منجر به تولید ماتریکس ذره‌ای جامد، به عنوان بستری برای حمل ترکیبات فعال می‌شود . به منظور بدست آوردن ساختار ماتریکسی نانوذرات، معمولاً لیپید جامد به نسبت ۷۰: ۳۰ (و یا نسبت‌های دیگر) با روغن مایع مخلوط می‌شود. هر چقدر میزان لیپید جامد NLC بیشتر باشد، ظرفیت بارگیری ترکیب فعال در ساختار آن نیز افزایش می‌یابد که از لحاظ بعد اقتصادی و هم‌چنین تأثیر بر مادهٔ غذایی، مزیت محسوب می‌شود. مخلوط لیپید در ساختار NLC، تأثیر مهمی بر پایداری شیمیایی مواد زیست فعال حساس می‌گذارد. از انواع چربی‌های منو، دی و تری‌گلسیرید، اسیدهای چرب و واکس‌ها در تولید NLC استفاده می‌شود. اجزاء تشکیل‌دهندهٔ فرمولاسیون NLC (تمجیدی و همکاران، ۲۰۱۳).

جدول ۱- اجزاء تشکیل‌دهندهٔ فرمولاسیون NLC (۲۸).

	انواع مختلف اجزاء تشکیل دهنده ساختار NLC
روغن مایع	روغن سویا، تری‌گلسیریدهای متوسط زنجیر (MCT)/ کاپریک کاپریلیک اسید، اسید اولئیک، آلفاتوکفرول/ ویتامین E، روغن ذرت، اسکوالن.
لیپید جامد	اسید استئاریک، صمغ کارنوبا، گلسیریل تری‌استئارات/ تری استئارین، ستیل پالمیتات، گلسیریل منوکاپرات، گلسیریل پالمیتواستئارات، گلسیریل بهینات، پروپیلن گلیکول منواستئارت.
سورفاکتانت/ امولسیفایر	توین ۸۰، لستین، پلوکسامر ۱۸۸، میورول ۰۴K-۱۸، پلی‌گلسیریل -۳-متیل گلوکز دی استئارات، سدیم دو دسیل سولفات (SDS)، سدیم دواکسی کولات (SDC)، توین ۲۰.

از نکاتی که در ارتباط با انتخاب مخلوط لیپیدی بایستی در نظر گرفته شود، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱- حلالیت ترکیب فعال در ماتریکس لیپیدی: یکی از مهم‌ترین فاکتورهایی که در تعیین ظرفیت بارگیری دارو و ترکیب فعال در فاز لیپیدی تأثیرگذار است، حلالیت آن در فاز لیپیدی است (۱۳).

۲- امتزاج پذیر نبودن مولکول‌های روغن مایع و لیپید جامد: این امر موجب می‌شود مولکول‌های روغن مایع در شبکهٔ ماتریکس کریستالی لیپید جامد شرکت نکنند و کریستال‌های لیپید نیز در فاز روغن مایع حل نشوند. همچنین لیپیدهای جامد و روغن‌های مایع در غلظت‌های مشخص و مورد نیاز در تشکیل NLC بایستی حل شوند تا جدایی فاز و ناپایداری در دمای پایین‌تر از نقطهٔ ذوب لیپید رخ ندهد. به‌این معنا که روغن مایع به صورت مناطق پراکنده و نامنظم در ماتریکس یکنواخت چربی جای بگیرد (۲۸).

۳- پایداری فاز لیپیدی در برابر تجزیهٔ شیمیایی از جمله اکسیداسیون و لیپولیز.

۴- زیست‌تخریب‌پذیری و قابلیت تولید ذرات در مقیاس نانو. وقتی که ویسکوزیتهٔ فاز روغن یا کشش بین سطحی پایین باشد، نسبت به حالتی‌که از روغن ویسکوزتر استفاده شود، تولید ذرات نانو آسان‌تر و سریع‌تر می‌شود (۳۰).

۵- سمیت‌زا نبودن فاز لیپیدی در حین تولید NLC.

الف- فاز روغن مایع

تری‌گلسیریدهای متوسط زنجیر (MCT[1]) و اسید اولئیک متداول‌ترین روغن‌های مورد استفاده در تولید NLC هستند (جدول ۱). قابلیت هضم MCT نسبت به تری‌گلسیریدهای بلند زنجیر مانند روغن ذرت سریع‌تر بوده و در برابر اکسیداسیون پایداری بالاتری دارند (۹). این ترکیبات بدون بو بوده، ولی اگر تحت هیدرولیز قرار گیرند، اسیدهای چرب آزاد شده به‌طور معنی‌داری بر آرومای NLC تأثیر می‌گذارد. MCT از لحاظ مصرف در مواد غذایی ایمن شناخته شده و می‌توان آن را مستقیماً به مواد غذایی از جمله نوشیدنی‌ها به عنوان حامل، حلال، عامل رهاکنندهٔ ترکیب فعال، اضافه کرد. اسید اولئیک (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 ویسکوزیتهٔ پایین (تقریباً mpa.s ۲۵- در دمای ۲۵°c) بوده و در دمای ۴°c جامد می‌شود. از این ترکیب به عنوان امولسیفایر در صنایع غذایی و دارویی نیز استفاده می‌شود (۲۳). اسیدهای چرب آزاد نسبت به تری‌گلسیریدها 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. رادیکال‌های آزاد تولید شده از اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد، می‌تواند به ترکیب زیست فعال و حساس درون‌پوشانی شده در ساختار NLC آسیب وارد کنند. از روغن‌های خوراکی طبیعی مانند روغن ذرت، سویا، آفتابگردان، ویتامین E و اسکوآلن نیز می‌توان به‌عنوان روغن مایع در تولید NLC استفاده کرد (۸). اسکوآلن یک تری ترپن بوده که در گیاهان، حیوانات و بدن انسان یافت می‌شود. این ترکیب به اکسیداسیون حساس است.

ب- فاز لیپید جامد

متداول‌ترین لیپیدهای جامد مورد استفاده در تهیهٔ NLC، گلسیریل دی بهینات (با نام تجاری کامپریترول)، گلسیریل پالمیتواستئارات (با نام تجاری پریسرول)، گلسیریل منواستئارات/ منواستئارین، ستیل پالمیتات و استئاریک اسید است. بسیاری از این لیپیدها علاوه بر نقش وعملکرد حامل بودن، دارای فعالیت سطحی نیز هستند. اسیدهای چرب اشباع نسبت به انواع غیراشباع، خیلی آهسته‌تر تحت اکسیداسیون قرار می‌گیرند. گلسیریل بهینات شامل دی‌گلسیریدهای اسید بهینیک (C:22) به همراه مقداری از منو و تری‌آسیل گلسیرول‌ها است. نانوذرات تولید شده با استفاده از این نوع چربی، به‌دلیل وجود ساختار کریستالی نامنظم، دارای کارایی درون‌پوشانی و پایداری بالا هستند (۲). گلسیریل پالمیتواستئارات، مخلوطی از دی و تری‌آسیل گلسیرول‌های اسید پالمیتیک و اسید استئاریک است. این چربی‌ها از رهایش مطلوب و کنترل شده از ترکیب فعال در طی مدت زمان برخوردار هستند. گلسیریل منواستئارات نیز مخلوطی از منو و دی‌آسیل گلسیرول‌ها است و حداقل دارای ٪۴۰ منواستئاروئیل گلیسرول است. ستیل استر و ستیل الکل‌ها (مانند ستیل پالمیتات) نیز دستهٔ دیگری از لیپیدهای جامد بوده که مجاز به استفاده در مواد غذایی نیستند. از لیپیدهای طبیعی موجود در کره کاکائو و هم‌چنین صمغ‌های طبیعی مانند کارنوبا و موم زنبور عسل که مجاز به استفاده در مواد غذایی هستند، نیز می‌توان به عنوان لیپید جامد استفاده نمود. از اسیدهای چرب اشباع و تری‌گلسیریدهای آن‌ها مانند اسید استئاریک، اسیدمیریستیک و هم‌چنین گلیکول منواستئارات به

1 - Medium Chain Trigeliserid

عنوان لیپید جامد نیز استفاده شده است.

ج- سورفاکتانت‌ها و امولسیفایرها

در گذشته تمام فرمولاسیون‌های NLC به جای استفاده از بیوپلیمرها، با استفاده از سورفاکتانت‌ها و یا به‌ندرت با استفاده از ترکیبی از سورفاکتانت‌ها و بیوپلیمرها پایدار می‌شدند (۳۴). سورفاکتانت‌ها قادر به تشکیل خودبه‌خودی امولسیون با استفاده از روش‌های کم‌انرژی بوده و هم‌چنین می‌توانند در تولید امولسیون به روش‌های پرانرژی (مانند هوموژنیزاسیون فشار قوی)، در سطح قطره جذب و کشش سطحی را کاهش دهند (۱۶). علاوه بر این، در طول تولید NLCخواص عملکردی بسیاری از بیوپلیمرها به-طور قابل ملاحظه‌ای تغییر می‌کند. با این وجود استفاده از بیوپلیمرها در پایدارسازی NLC، در مطالعات بعدی بایستی بررسی شود. معمولاً به جای استفاده از یک نوع سورفاکتانت، از مخلوط سورفاکتانت‌های محلول در آب و محلول در روغن استفاده می‌شود، زیرا باعث بهبود خواص کاربردی آن‌ها و پایداری فیزیکی بهتر نانوحامل می‌شود. توین ۸۰ به عنوان سورفاکتانت هیدروفیل غیریونی در تولید انواع نانوامولسیون‌ها و هم‌چنین نانوساختارهای لیپیدی استفاده می‌شود. توین ۸۰ استر اولئات سوربیتول است و فرم بدون آب آن با تقریباً ۲۰ مول اتیلن اکساید (به ازای هر مول از سوربیتول و سوربیتول انهیدروز) پلیمریزه می‌شود. این ترکیب را می‌توان مستقیماً به مواد غذایی افزود. میزان مجاز دریافتی روزانه آن روزانه ۲۵-۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن است (۲۲). می‌توان گفت وقتی که تنها از سورفاکتانت‌های غیر یونی برای پایدارسازی سیستم NLC استفاده شود، دافعهٔ فضایی (استریک) مهم‌ترین عامل پایداری ذرات NLC است. ذراتی که به‌وسیلهٔ دافعهٔ فضایی پایدار شده‌اند، کاملاً به غلظت الکترولیت و pH غیرحساس بوده و هم‌چنین از پایداری خوبی در برابر فریز شدن و دیفراست برخوردار هستند. با این‌حال تجمع و فولوکاسیون ضعیفی در این نوع سیستم‌ها ممکن است اتفاق افتد که به‌راحتی برگشت‌پذیرند. در این نوع سیستم‌ها، مقادیر زیادی از امولسیفایر برای پوشش سطح قطرات در مقایسه با هنگامی‌که ذرات با دافعهٔ الکترواستاتیکی حفظ می‌شوند، نیاز است. از دیگر امولسیفایرها و عوامل فعال سطحی، به لستین می-توان اشاره کرد که می‌توان آن را از منابع مختلف از جمله سویا، تخم‌مرغ و شلغم روغنی، بدست آورد. این ترکیب از لحاظ مصرف در صنایع غذایی مجاز و ایمن بوده و در صنایع غذایی و دارویی به‌وفور استفاده می‌شود. لستین‌های طبیعی مخلوطی از فسفولیپیدها و چربی‌های مختلف از جمله فسفاتیدیل کولین، فسفاتیدیل اتانول آمین و فسفاتیدیل اینوزیتول هستند. لستین‌ها مولکول‌هایی هیدروفوب با HLB حدوداً ۸ هستند، بنابراین به-تنهایی مناسب برای پایدارسازی سیستم NLC نمی‌باشند و به‌طور گسترده در ترکیب با دیگر سورفاکتانت‌ها به‌کار می‌روند. 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 دیسپرسیون‌های روغن در آب است. لستین‌ها سورفاکتانت‌های دویونی هستند و بسته به pH و غلظت الکترولیت در محیط آنها دارای بار منفی، خنثی و مثبت هستند. لستین‌ها به‌خصوص لستین سویا، محتوی اسیدهای چرب غیر اشباع زیادی هستند که این امر آنها را به اکسیداسیون حساس‌تر می‌کند (۲۸).

پلوکسامر ۱۸۸ یکی دیگر از انواع سورفاکتانت‌های غیریونی با HLB نزدیک به ۲۹ است (۲۳). دارای خاصیت سمیت‌زایی پایین بوده و قادر به کنترل رهایش ترکیب فعال از ساختار نانوحامل و تحویل آنها به سیستم‌های هدف است. این ترکیبات در دماهای بالا پایدار هستند. از این ترکیبات در داروسازی، صنعت و تولید مواد آرایشی استفاده می‌شود، ولی افزودن مستقیم آنها به غذا مجاز نیست. سدیم دودسیل سولفات (SDS)، پلی اکسی اتیلن سوربیتان منولورات (پلی سوربات ۲۰/ توین ۲۰) و سدیم داکسی کولات (SDC) از دیگر ترکیبات سورفاکتانت در سیستم‌های NLC هستند. سدیم دو دسیل سولفات یک سورفاکتانت هیدروفیل غیریونی با HLB برابر ۴۰ است و توین ۲۰ نیز یک سورفاکتانت هیدروفیل غیریونی با HLB برابر ۱۶/۷ است که استفاده از آن در مواد غذایی به طور مستقیم مجاز شناخته شده است. ژلوسیرس، ترکیبات لیپیدی با عملکردهای چندگانه هستند که از منو، دی و تری آسیل گلیسرول‌ها و هم‌چنین منو و دی استرهای اسید چرب پلی اتیلن گلیگول تشکیل شده‌اند. این ترکیبات دارای خواص ویژه بوده و می‌توان از آنها به عنوان سورفاکتانت و هم-سورفاکتانت و هم‌چنین ماتریکس لیپیدی در سیستم‌های تحویل و رهایش دارو استفاده کرد (۲۶). این ترکیبات دارای خواص امولسیفایری و حلال بودن هستند. استفاده از آنها در ساختار نانوحامل‌های لیپیدی، منجر به افزایش پایداری

و بارگیری ترکیب فعال لیپوفیل می‌شود (۲۹). از دیگر ترکیبات موجود در ساختار نانوحامل، می‌توان به نگه‌دارنده‌ها (مانند آنتی-اکسیدان‌ها، عوامل ضد میکروبی)، هم-سورفاکتانت‌ها، هم‌حلال-ها (مانند گلیسرول) اشاره کرد.

در مطالعه‌ای که داس و همکاران (۲۰۱۲) روی مقایسهٔ مزایا و برتری دو سیستم SLN و NLC در اندازه ذرات، میزان بارگیری و رهایش دارو طی مدت زمان، پایداری و سایر خصوصیات فیزیکوشیمیایی انجام دادند، به‌این نتیجه رسیدند که هر دو سیستم نانوحامل در دمای ۸°c-۲ با ظرفیت بالای بارگیری دارو پایدار هستند، درحالی‌که پایداری آنها در دمای ۲۵°c همراه با درصد بارگیری پایین ترکیب دارویی است. با این وجود سیستم‌های NLC نسبت به SLNها پایداری و درصد بارگیری بیشتری را به-خصوص در دمای ۲۵°c نشان دادند. طی مدت زمان نگه‌داری پروفایل رهاسازی دارو در سیستم SLN متغیر بوده، درحالی‌که این نوسانات در ارتباط با سیستم NLC مشاهده نشد. از جمله محدودیت‌هایی که در ارتباط با سیستم‌های SLN و NLC وجود دارد، این است که به‌کارگیری فشار و دمای بالا در فرایند تولید آنها می‌تواند موجب تخریب ترکیبات فعال شود و هم‌چنین نیاز به استفاده از مقادیر زیاد سورفاکتانت به منظور پایدارکردن سیستم است (۳۱،۳۲).

۹- نتیجه گیری

با استفاده از فناوری نانو امکان اعمال تغییر در مواد غذایی و اضافه کردن افزودنی‌های مورد نظر در اندازه‌های بسیار ریز و دستکاری محتویات فیزیکی مواد غذایی وجود دارد و در نتیجه کیفیت مواد غذایی و هضم و جذب غذا در بدن بهبود یافته و محصولات جدید با طعم‌ها و رنگ‌های مختلف حاصل می‌شود. یکی از حاملهای لیپیدی در مقیاس نانو، NLC ها هستند که دارای مزایا و برتریهای زیادی بر دیگر حاملهای کلوئیدی هستند. روش هوموژنیزاسیون گرم با فشار بالا و هم‌چنین با نیروی برشی بالا متداول‌ترین روش برای تولید و آماده‌سازی نانوحامل‌های لیپیدی (NLC) است. موقعیت قرارگیری ترکیب فعال در حاملهای لیپیدی نانوساختار متفاوت است و این اختلاف در موقعیت قرارگیری ترکیب فعال عمدتاً به ترکیب اجزای خود فرمولاسیون از قبیل طبیعت شیمیایی اجزای فرمولاسیون، لیپید، سورفاکتانت‌ها و هم‌چنین روش ساخت برمی‌گردد. به منظور بدست آوردن ساختار ماتریکسی نانوذرات، معمولاً لیپید جامد به نسبت ۷۰: ۳۰ (و یا نسبت‌های دیگر) با روغن مایع مخلوط می‌شود. تری-گلسیریدهای متوسط زنجیر (MCT) و اسید اولئیک متداول‌ترین روغن‌های مورد استفاده در تولید NLC هستند و متداول‌ترین لیپیدهای جامد مورد استفاده در تهیهٔ NLC، گلسیریل بهینات، گلسیریل پالمیتواستئارات، گلسیریل منواستئارات/ منواستئارین، ستیل پالمیتات و استئاریک اسید است. طبق مطالعات انجام گرفته، سیستم‌های NLC نسبت به SLNها، لیپوزوم و امولسیون، پایداری و درصد بارگیری بیشتری را به‌خصوص در دمای ۲۵°c نشان دادند و طی مدت زمان نگه‌داری پروفایل رهاسازی ترکیب فعال در سیستم NLC بدون نوسان بوده است.

۱۰- منابع

۱. پزشکی، ا.، قنبرزاده، ب.، همیشه‌کار، ح.، مقدم، م و محمدی، م. (۱۳۹۳). حامل‌های لیپیدی نانوساختار(NLC) حاوی ویتامینA پالمیتات؛ عوامل موثر بر اندازهٔ ذرات، کارایی درون‌پوشانی و پایداری. فصل نامه علوم و فناوری های نوین در صنایع غذایی، سال دوم، پاییز ,۹۳

2. Castro, G.A., Oréfice, R.L., Vilela, J.M., Andrade, M.S. and Ferreira, L. A. 2007. Development of a new solid lipid nanoparticle formulation containing retinoic acid for topical treatment of acne. J. Microencapsulation, 24(5): 395–407.

3.Champagne, C.P. and Fustier, P. 2007. Microencapsulation for the improved delivery of bioactive compounds into foods. Curr. Opin. Biotech., 18(2): 184–190.

4. Chen, C., Han, D., Cai, C. and Tang, X. 2010. An overview of liposome lyophilization and its future potential. J. Control. Release, 142: 299-311.

5. Das, S. and Chaudhury, A. 2011. Recent advances in lipid nanoparticle formulations with solid matrix for oral drug delivery. AAPS. Pharm. Sci. Tech., 12(1):62-76.

6. Fathi, M., Mozafari M.R. and Mohebbi M. 2012. Nanoencapsulation of food ingredients using lipid based delivery systems. Trends Food Sci. Technol., 1-15.

7. Gonnet, M., Lethuaut, L. and Boury, F. 2010. New trends in encapsulation of liposoluble vitamins. J. Control. Release, 146: 276-290.

8. Gramdorf, S., Hermann, S., Hentschel, A., Schrader, K., Müller, R.H., Kumpugdee-Vollrath, M., et al. 2008. Crystallized miniemulsions: Influence of operating parameters during high-

pressure homogenization on size and shape of particles. Colloid Surface A, 331(1–2): 108–113.
9. Hippalgaonkar, K., Majumdar, S. and Kansara, V. 2010. Injectable lipid emulsions advancements, opportunities and challenges. AAPS. Pharm. Sci. Technol., 11: 1526-1540.
10. Hu, F.Q., Yuan, H., Zhang, H.H. and Fang, M. 2002. Preparation of solid lipid nanoparticles with clobetasol propionate by a novel solvent diffusion method in aqueous system and physicochemical characterization. Int. J. Pharm., 239(1–2): 121–128.
11. Lacatusu, I., Badea, N., Ovidiu, O., Bojin, D. and Meghea, A. 2012. Highly antioxidant carotene-lipid nanocarriers: synthesis and antibacterial activity. J. Nanopart. Res., 14:902-918.
12. Liu, J., Hu, W., Chen, H., Ni, Q., Ni, H. and Yang, H. 2007. Isotretinoin-loaded solid lipid nan oparticles with skin targeting for topical delivery. Int. J. Pharm., 328:191-195.
13. Liu, W., Tian, R., Hu, W., Jia, Y., Jiang, H., Zhang, J., et al. 2012. Preparation and evaluation of self-microemulsifying drug delivery system of baicalein. Fitoterapia, 83(8): 1532–1539.
14. Liu, C.H. and Wu, C.T. 2010. Optimization of nanostructured lipid carriers for lutein delivery. Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects, 353: 149–156.
15. Loveday, S.M. and Singh, H. 2008. Recent advances in technologies for vitamin A protection in foods. Trends Food Sci. Technol., 19: 657-668.
16. McClements, D.J. and Rao, J. 2011. Food-Grade Nanoemulsions: Formulation, Fabrication, Properties, Performance, Biological Fate, and Potential Toxicity. Critical Rev. Food Sci. Nutrit. 51: 285-300.
17. Mishra, B., Patel, B.B., Tiwari, S. and Pharm, M. 2010. Colloidal nanocarriers: a review on formulation technology, types and applications toward targeted drug delivery. Nanomedicine, Nanotechnology, Biology and Medicine, 6: 9–24.
18. Müller, R.H., Mäder, K. and Gohla, S. 2000. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery- a review of the state of the art. Eur. J. Pharm. Biopharm., 50(1): 161-177.
19. Müller, R.H., Petersen, R.D., Hommoss, A. and Pardeike, J. 2007. Nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products. Adv. Drug Deliv. Rev., 59:522-530.
20. Müller, R.H., Radtke, M. and Wissing, S.A. 2002. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs. Int. J. Pharm., 242: 121-128.
21. Pezeshki, A., Ghanbarzadeh, B., Mohammadi, M., Fathollahi, I. and Hamishehkar, H. 2014. Encapsulation of Vitamin A Palmitate in Nanostructured Lipid Carrier (NLC)-Effect of Surfactant Concentration on the Formulation Properties. Adv Pharm Bull, 4(Supp2).
22. Qiu, S., Liu, Z., Hou, L., Li, Y., Wang, J., Wang, H., et al. 2013. Complement activation associated with polysorbate 80 in beagle dogs. Inte. Immuno. pharmacol., 15(1), 144–149.
23. Rowe, R.C., Sheskey, P.J. and Quinn, M. E. 2009. Handbook of pharmaceutical excipients (6th Ed.). London: Pharmaceutical Press.
24.Sagalowicz, L. and Leser, M. 2010. Delivery systems for liquid food products. Curr. Opin. Colloid Interface Sci., 15(1-2), 61–72.
25. Saupe, A., et al. 2005. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) — structural investigations on two different carrier systems. Biomed Mater Eng., 15(5): 393–402.
26. Shimpi, S.L., Mahadik, K.R. and Paradkar, A.R. 2009. Study on mechanism for amorphous drug stabilization using Gelucire 50/13. Chem. Pharm. Bull., 57(9), 937–942.
27.Sun, M., Nie, S., Pan, X., Zhang, R., Fan, Z. and Wang, S. 2014. Quercetin-nanostructured lipid carriers: Characteristics and anti-breast cancer activities in vitro. Colloid Surf. B., 113: 15– 24.
28. Tamjidi, F., Shahedi, M., Varshosaz, J. and Nasirpour, A. 2013. Nanostructured lipid carriers (NLC): A potential delivery system for bioactive food molecules. Innov. Food Sci. Emerg. Technol., 19: 29-43.
29. Tsai, M.J., Wu, P.C., Huang, Y.B., Chang, J.S., Lin, C.L., Tsai, Y.H., et al. 2012. Baicalein loaded in tocol nanostructured lipid carriers (tocol NLCs) for enhanced stability and brain targeting. Int. J. Pharm., 423(2), 461–470.
30. Walstra, P. (2003). Physical chemistry of foods. New York: Marcel Decker.
31. Weber, S., Zimmer, A., and Pardeike, J. 2013. Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Carriers (NLC) for pulmonary application: A review of the state of the art. Eur. J. Pharm. Biopharm., 86(1): 7-22.
32. Yang, Y., Corona III A., Schubert, B., Reeder, R., and Henson, M.A. 2014. The effect of oil type on the aggregation stability of nanostructured lipid carriers. J. Colloid Interface Sci., 418: 261–272.
33. Yurdugul, S., and Mozafari, M.R. 2004. Recent advances in micro- and nanoencapsulation of food ingredients. Cell. Mol. Boil .lett., 9: 64–65.
34. Zheng, M., Falkeborg, M., Zheng, Y., Yang, T. and Xu, X. 2013. Formulation and characterization of nanostructured lipid carriers containing a mixed lipids core. Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Asp., 430: 76– 84.