

واژه‌های کلیدی:

نانوذرات
پلیمر
ژلاتین
دارورسانی

روش‌های تولید، ویژگی‌ها، سنتز و کاربرد نانوذرات ژلاتین در دارورسانی

محمد رسولی^۱، سید مرتضی نقیب^{۲*}

۱ تهران، دانشگاه علم و صنعت، دانشجوی کارشناسی ارشد گروه نانو فناوری نانو مواد

۲ تهران، دانشگاه علم و صنعت، دکترای مهندسی پزشکی (استاد)، گروه نانو فناوری

نانو مواد

چکیده ...

در میان نانوذرات پلیمری زیست‌تخریب‌پذیر، پروتئین‌ها به دلیل خواص منحصر به فردشان، بیشتر مورد توجه واقع شده‌اند. یکی از مواد پروتئینی که در ساخت نانوذرات، مورد توجه قرار می‌گیرد، ژلاتین است که دارای مزایایی از جمله زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، سمیت کم‌تر و گروه‌های فعال فراوان در دسترس برای اتصال مولکول‌های هدف است. بنابراین دارای کاربردهای فراوانی در دارورسانی است.

در این بررسی به انواع نانوذرات پلیمری، ساختار ژلاتین، روش‌های سنتز نانوذرات ژلاتین و کاربرد ژلاتین در دارورسانی می‌پردازیم.

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

naghieb@iust.ac.ir

۱ مقدمه

ژلاتین از مواد کلاژنی به وسیله تغییر ماهیت حرارتی مشتق شده است. عملاً، ژلاتین با آب داغی که دمای آن بالاتر از دمای حرارتی کلاژن اصلی است، استخراج می‌شود. این محصول به طور گسترده‌ای در صنایع غذایی، دارویی، زیست پزشکی، لوازم آرایشی و عکاسی کاربرد دارد. نیازهای جهانی ژلاتین برای محصولات غذایی و غیر غذایی افزایش یافته است. تحقیقات بزرگ نشان داد که حجم بازار جهانی ژلاتین در سال ۲۰۱۵ به میزان ۴۱۲،۷۰۰ تن بوده است و تقاضای افزایش مصرف مواد غذایی و نوشیدنی و دارویی براساس ویژگی‌های تثبیت کننده و ویژگی‌های مناسب آن، برای رشد بازار مداوم، انتظار می‌رود.

ژلاتین تولید شده از مواد کلاژن، عمدتاً از گوشت، پوست و استخوان خوک تولید می‌شود. به علت محدودیت آن‌ها و افزایش تقاضا از ژلاتین‌های حلال و پاک، منابع جایگزین برای تولید ژلاتین مانند ماهی، مرغ و دیگر پستانداران (شتر و بز) و غیره، توجه بیشتری را به خود جلب کرده‌اند [۱].

منابع جدید، مانند دوزیستان نیز بوده‌اند که برای تولید ژلاتین مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۲]. عملکرد و خواص ژلاتین‌های مختلف متفاوت هستند. فرایندهای تولید شامل پیش تصفیه و شرایط استخراج، صافش و خشک شدن در نظر گرفته می‌شود تا کیفیت نهایی ژلاتین را تحت تأثیر قرار دهد [۳]. با توجه به خواص مختلف مولکولی و عملکردی، ژلاتین‌های مختلف برای کاربردهای خاص با مقاصد مختلف استفاده می‌شوند.

در سال‌های اخیر توجه به سامانه‌های دارورسانی نوین، نظیر نانوداروها به منظور درمان بیماری‌ها، به طور چشمگیری افزایش داشته است. برای رساندن مقدار مناسب دارو به محل اثر و اجتناب از عوارض جانبی داروها، دنیای داروسازی به حامل‌ها و فرمول‌بندی‌های مناسبی نیاز دارد. در دنیای امروز با خیل عظیم داروهای پپتیدی و پروتئینی نو ترکیب و آنالوگ هورمون‌ها در بدن سروکار داریم که قسمت اعظم این داروها برای درمان بیماری‌های مهم و حیاتی مانند سرطان، دیابت، بیماری خودایمنی و ... مصرف می‌شوند. بر این اساس نیاز به طراحی سامانه‌های دارورسانی جدید کاملاً ضروری به نظر می‌رسد. با سامانه‌های دارورسانی سنتی عملاً هیچ کنترلی بر روی زمان، مکان و سرعت آزادسازی

دارو وجود ندارد [۴]. با سامانه‌های دارورسانی نوین که به آن‌ها سامانه‌های دارورسانی با رهایش کنترل شده نیز گفته می‌شود قادر خواهیم بود سه حوزه سرعت، زمان و مکان آزادسازی دارو را تحت کنترل درآورده، تعیین کنیم. این روش‌های جدید، اغلب، سامانه‌های دارورسانی کنترل شده نامیده می‌شوند. در نتیجه در این بررسی نانوذرات ژلاتین را به عنوان حامل‌های دارویی مورد بررسی قرار می‌دهیم.

۲ تولید (ساخت محصول)

تولید ژلاتین را می‌توان به ۳ مرحله عمده تقسیم کرد: پیش تصفیه (حذف مواد غیرکلاژنی و فرایند تورم)، استخراج با آب در دمای بالا و تصفیه شدن/خشک کردن (خشک کردن هوای داغ یا خشک کردن پاششی یا خشک کردن انجمادی) [۴].

تبخیر، شفاف‌سازی (تصفیه)، ضد عفونی کردن (فقط برای ژلاتین ماهی) و سترون کردن می‌تواند قبل از خشک شدن به عنوان گام‌های انتخابی انجام شود. این امر بستگی به نوع مواد و مشخصات محصولات نهایی دارد. حذف مواد غیرکلاژنی، از جمله پروتئین غیرکلاژنی، چربی و مواد معدنی، به منظور افزایش بهره‌وری استخراج و خلوص ژلاتین است. پروتئین‌های غیرکلاژنی به طور کلی با محلول قلیایی مانند هیدروکسید سدیم، حذف می‌شوند؛ در حالی که چربی و مواد معدنی به ترتیب با حلال غیرقطبی و EDTA / HCl حذف می‌شوند.

فرایند افزایش حجم ژلاتین (تورم) با فرایندهای اسیدی یا قلیایی بر اساس پیچیدگی موجود در مواد آن، صورت می‌گیرد.

فرایندهای اسیدی و قلیایی به ترتیب برای مواد با درجه پایین و درجه بالا با استفاده از پیوندهای عرضی (X-link) انجام می‌شود. ژلاتین به دست آمده توسط فرایندهای اسیدی ژلاتین نوع A نامیده می‌شود، در حالی که ژلاتین نوع B از فرایندهای قلیایی بدست می‌آید [۵].

برای تزریق اسید، معمولاً از اسید آلی، به ویژه اسیداستیک استفاده می‌شود، در حالی که برای تزریق ماده قلیایی از هیدروکسید سدیم یا هیدروکسید کلسیم استفاده می‌شود. استخراج ژلاتین از مواد پیش پردازش شده انجام می‌شود که در آن آب داغ برای از بین بردن تثبیت پیوند هیدروژنی استفاده می‌شود و از پیوند سه گانه

۲-۳ ترکیبات اسید آمینه

ترکیبات اسید آمینه ژلاتین با گونه های حیوانی، عملیات مقدماتی و فرایندهای استخراج متفاوت است. مقدار اسیدآسپارتیک و اسیدگلوتامیک در ژلاتین نوع B بالاتر از ژلاتین نوع A است [۱۵].

به طور کلی، ژلاتین شباهت ترکیب آمینواسید به کلاژن را نشان می دهد. ژلاتین شامل گلیسین (۳۳٪)، پرولین (۱۲٪)، آلانین (۱۱٪) و هیدروکسی پرولین (۱۰٪) مانند اسید آمینه اصلی، اما دارای محتوای کم هیستیدین، متیونین و تیروزین است [۱۶]. پرولین و هیدروکسی پرولین که به اصطلاح اسید آمینو نامیده می شوند، نقش مهمی در خواص ژل، به خصوص، خاصیت رئولوژی و قدرت ژل دارد. محتوای اسید ادموئین ژلاتین در میان گونه های حیوانی متفاوت و وابسته به زیست گاه طبیعی آن ها است.

۳-۳ توزیع وزن مولکولی

ژلاتین، مخلوط پلی پپتید ناهمگن، زنجیره آلفا (تک زنجیره ای)، زنجیره بتا (دو زنجیره ای پیوند عرضی کووالانسی) زنجیره ی γ سه پیوند عرضی کووالانسی زنجیره a) است [۱۷]. آب کافت ژلاتین باعث می شود اجزای آن به روش القای الکتریکی، توسط شرایط سخت استخراج، پپتیدهایی با وزن مولکولی بین ۱۵ تا ۴۰۰ کیلو دالتون را تشکیل دهند.

تورم و پارگی پیوندهای داخلی و بین مولکولی می تواند باعث تخریب این مولکول ها شود؛ به ویژه هنگامی که استخراج در دمای بالا انجام می شود [۱۸]. تخریب این اجزا، به ویژه یک جزء، تأثیرات منفی بر خواص ژله ای ژلاتین ایجاد می کند. بنابراین، جزء آلفای ژلاتین برای پایداری آن باید حفظ شود [۱۹]. به طور کلی، ژلاتین با دمای بالاتر با طول زنجیره کوتاه تر استخراج می شود که در مقایسه با آنچه که از فرایند خفیف تر به دست می آید، دارای بازده بالاتری است، اما کم ترین خاصیت ژله ای را دارد.

۴-۳ عملکردها

خواص عملکردی ژلاتین را می توان به دو گروه تقسیم کرد. گروه اول قابلیت های مرتبط با سطح یا رفتار بین دو سطح، مانند تشکیل امولسیون، کف و غشا است. گروه دوم عملکرد مربوط به خواص ژل سازی است [۲۰].

برای کلاژن اصلی استفاده می شود.

در طول انتقال کلاژن به ژلاتین، پیوندهای غیر کووالانسی همراه با برخی از پیوندهای بین مولکولی شکسته می شوند و چندین پیوند پپتیدی جدا می شود [۶]. دما تأثیر عمیقی در خاصیت مولکولی دارد.

گرمای بیش از حد بر ژلاتین، باعث کاهش طول زنجیره ژلاتین و همچنین تأثیر منفی بر روی پیوندهای آن می شود [۷].

برای افزایش بهره وری استخراج، به خصوص از فلس و استخوان ماهی، نمک زدایی باید اجرا شود [۸]. علاوه بر این، فراصوت یا میدان الکتریکی پالس می تواند برای افزایش عملکرد به کار گرفته شود [۹]. روش های فوق می توانند عوامل مختل کننده تولید را خنثی کنند. در نتیجه، ژلاتین می تواند بیش تر از مواد اولیه آزاد شود [۱۰]. صافش و تصفیه برای ایجاد ژلاتین با وضوح مورد نظر، ضروری است. محلول ژلاتین با خاک دیاتومه (خاک تولید شده از نوعی جلبک تک سلولی) یا کربن فعال، به عمل می آید [۱۱]. پس از آن، محلول ژلاتین خشک می شود. به طور کلی، روش خشک کردن و شرایط مورد استفاده بر روی خصوصیات و خواص ژلاتین تأثیرگذار است [۱۲]. خشک کردن پاششی (Spray Drying) وسیله مناسبی برای کاهش بوی ژلاتین ماهی از طریق تبخیر فرار است که موجب کاهش بوی بد می شود [۱۳].

۳ خصوصیات ژلاتین

عوامل درونی و بیرونی شامل ایزوالکتریک، ترکیبات آمینواسید و توزیع وزن مولکولی و غیره به عنوان عوامل تعیین کننده خواص عملکردی و کاربردی ژلاتین در نظر گرفته می شود.

۳-۱ نقطه ایزوالکتریک (هم برق) (PI)

با توجه به فرایند پیش درمانی (گام تورم)، ژلاتین ها دارای PI های مختلف هستند. ژلاتین نوع A دارای PI با محدوده ۶-۹، در حالی که PI ژلاتین نوع B از ۴/۸ تا ۵/۲ است [۱۴]. به علت وجود PI بالاتر در ژلاتین نوع A آب کافت محدود در زنجیره جانبی آسپاراژین و گلوتامین وجود دارد، در حالی که زنجیره جانبی این اسیدهای آمینه به راحتی به اسیدآسپارتیک و گلوتامیک، آب کافت می شود و منجر به کاهش PI ژلاتین نوع B می شود [۱۵].

۳-۶ تشکیل پوسته (غشا)

ژلاتین پروتئینی است که برای پوشش و پوسته‌های خوراکی استفاده شده است. پوسته ژلاتین به‌طور کلی خواص مکانیکی خوبی دارد با خواص سد اکسیژن عالی، اما هنوز هم جذب آب بالا است. ژلاتین براساس پوسته آماده تورم، تا اندازه‌ای با تماس با سطح مرطوب، حل یا تجزیه می‌شود [۲۱]. برای حل این مشکل، ژلاتین بر اساس پوسته با ترکیب با مواد مختلف مانند ترکیب فنلی به‌عنوان پروتئین پیوند عرضی و غیره است. نرم شدگی آب‌گریزی و عامل فعال سطح انتخاب شده برای تأثیر بر مقاومت در برابر آب از طریق افزایش ویژگی آب‌گریزی، از مولکول‌های ژلاتین استفاده می‌شود، پوسته ژلاتین از ماهی‌های آب گرم، کنش و کشش قابل مقایسه‌ای را نسبت به ژلاتین گاو و خوک داشت [۲۲].

۳-۷ ویژگی‌های میان سطحی

ژلاتین، عامل فعال سطحی است که می‌تواند به‌عنوان عوامل امولسیون و فوم (کف) در برنامه‌های غذایی و غیرغذایی عمل کند. امولسیون، پراکندگی یا تعلیق دو مایع مخلوط‌نشده است، در حالی که فوم (کف)، فاز گازی است که در مایع پخش می‌شود. قسمت‌های آب‌گریز یا باقی‌مانده‌های ژلاتین در زنجیره پپتیدی مسئولیت خواص امولسیون و کف‌سازی آن را بر عهده دارند [۲۳]. غلظت ژلاتین بر خواص میان‌سطحی اثر می‌گذارد، اما این خواص نیز توسط منبع ژلاتین کنترل می‌شود. این‌ها روش‌های توزیع وزن مولکولی و محیط امولسیون (pH، دما و نمک) و آماده‌سازی فوم (کف) است. افزایش غلظت ژلاتین موجب کاهش توانایی امولسیون، اما افزایش پایداری امولسیون، موجب توانایی فوم و ثبات آن می‌شود [۲۲]. ژلاتین گوساله توانایی امولسیون و پایداری امولسیون بهتری نسبت به ژلاتین پای اردک دارد. ژلاتین گربه‌ماهی، پایداری امولسیون بهتری دارد، درحالی‌که پایداری امولسیون ضعیف‌تری را نشان داد. ژلاتین حاوی پپتید با وزن مولکولی بالاتری است که تمایل به امولسیون بهتر دارد [۲۲]. اصلاح ژلاتین با استفاده از اسیدتانیک اکسید می‌تواند ثبات امولسیون را افزایش دهد [۲۳]. علاوه بر این، ژلاتین با اسیدلینولئیک اکسید اصلاح شده، خواص امولسیون و کف‌سازی بهتری دارد. [۲۴].

ژلاتین می‌تواند به‌عنوان عامل ژله‌ای یا کشسان استفاده شود و ثبات را برای محصولات غذایی فراهم کند. ژلاتین می‌تواند به‌عنوان پوشش و بسته‌بندی زیست‌تخریب‌پذیر خوراکی به‌کار گرفته شود و به‌علت توانایی تشکیل غشا از انتقال نور و اکسیژن به تولیدات کشاورزی یا غذاها در طول ذخیره‌سازی، ممانعت کند [۲۱].

۳-۵ خواص ژلینگ (ژله‌ای کردن)

خواص ژله‌ای ژلاتین، از جمله مقاومت ژل و دمای ذوب تنظیم شده به وسیله تحلیل بافت و رئومتر (دستگاهی برای خواص گرانش و کشسان الاستومرها)، به ترتیب شاخص‌هایی است که کاربرد آن را تعیین می‌کند. استحکام یا ارزش ژل که با توجه به روش استاندارد آن تعیین می‌شود (BSI, ۱۹۷۵) مهم‌ترین ویژگی برای رتبه‌بندی کیفیت ژلاتین است [۲۰ و ۲۱]. ژلاتین تجاری دارای مقادیر بلوم از ۵۰ تا ۳۰۰ گرم است که به‌عنوان بلوم کم (۱۵۰ گرم)، بلوم متوسط (۱۵۰-۲۰۰ گرم) و بلوم بالا (۲۲۰ گرم) طبقه‌بندی می‌شود [۲۱]. ژلاتین بلوم بالا به‌طور کلی نیاز به مقدار کم‌تر ژلاتین برای رسیدن به مقاومت ژل مورد نظر در محصول نهایی، در مقایسه با ژلاتین بلوم کم است. درجه حرارت تنظیم و ذوب شدن مورد نیاز برای انتقال فاز از مایع به جامد و جامد به مایع ژلاتین است. ژل ژلاتین عمدتاً توسط پیوند هیدروژنی تثبیت شده است. آب‌گریزی و تعامل یونی نیز در ژل شدن دخیل هستند [۲۰]. خواص توسط منبع، عملیات مقدماتی، شرایط استخراج و پروتئاز درون مواد موجود در مواد خام، اداره می‌شود. همچنین، غلظت ژلاتین، دما و زمان برای ساخت ژل بر خصوصیات ژلاتین تأثیر می‌گذارد. زنجیره‌های آلفا و بتای ژلاتین به دلیل خواص ژله‌ای ضعیف، تخریب بیشتری نسبت به سایر نواحی آن نشان می‌دهند. به‌طور کلی، ژلاتین ماهی، به ویژه از ماهی‌های آب سرد، ژله‌های ضعیف‌تری نسبت به خواص ژلاتین پستانداران دارد زیرا مقدار کم‌تری اسیدهای آمینه دارد. ژلاتین از برخی از ماهی‌های آب گرم دارای املاح ژله مشابه با همتایان پستاندار است. ویژگی ژلاتین ماهی بستگی به توزیع وزن مولکولی دارد که تحت شرایط عملیات مقدماتی و استخراج قرار می‌گیرد [۲۱].

۴ برنامه های کاربردی

کاربردی مانند سس، سوپ، محصول یخ زده، پوشش خوراکی و ژلاتین آب کافتی (جدول ۱).

بلوم کم ژلاتین ماهی آب سرد را، می توان استخراج و از آن برای جلوگیری از چسبندگی محصولات یخ زده استفاده کرد. شیرینی هایی مانند پاستیل خرسی حاوی درصد نسبتاً بالایی از ژلاتین هستند. این آب نبات ها به آرامی حل می شود. ژلاتین در مخلوط تورمی (پف شونده، ازدیاد) مانند مارشمالوها استفاده می شود. کف را از طریق ژله سازی تنظیم می کند و از بلور شدن قند جلوگیری می کند [۲۵].

ژلاتین به طور گسترده ای در بستنی به عنوان تثبیت کننده با آب استفاده می شود، در تشکیل شبکه ژل در دمای پایین و همچنین کاهش بلورینگی یخ استفاده می شود. اضافه کردن ژلاتین در ماست می تواند باعث کاهش چسبندگی شود و ثبات ماست را بهبود می بخشد [۱۹].

اضافه کردن ژلاتین ۰/۴% (w/v) با درجه ۲۴۶ گرم در ماست ذرت به محصول با پذیرش خوب تبدیل شد.

ژلاتین به طور گسترده ای در محصولات غذایی و غیر غذایی مورد استفاده قرار گرفته است. در کاربردهای غذایی، ژلاتین به عنوان افزودنی مواد غذایی به شکل تثبیت کننده، ضخیم کننده، عامل ژل سازی، پوسته، عامل پف کردن (ازدیاد)، عامل تصفیه کننده و غیره استفاده می شود. همچنین ژلاتین را می توان در صنایع لوازم آرایشی و بهداشتی (شامپو، تهویه هوا، رژ لب و لاک ناخن) و صنعت عکاسی (ترکیب منحصربه فرد از ژل-سازی و فعالیت سطح برای تعلیق ذرات از کلرید نقره) به کار برد [۲۴].

خصوصیات منحصربه فرد ژلاتین تولید مولکول مذاب در دهان و تشکیل ژل مقاوم در برابر حرارت است. علاوه بر این، دارای حلالیت بالا در محدوده pH گسترده است. برنامه های کاربردی ژلاتین را می توان به ۵ گروه تقسیم کرد: دسرهای قنادی و ژله، محصولات لبنی، محصولات گوشتی، نوشیدنی ها و سایر برنامه های

جدول ۱ استفاده از ژلاتین با مقادیر و ویژگی های مختلف و عملکردها در غذاهای مختلف [۲۴].

مشخصات	محصول	مقدار درجه بندی (g)	گروه های محصولات
غلظت کننده عامل تورم (ازدیاد) عامل تورم (ازدیاد) عامل تورم (ازدیاد) غلظت کننده محافظ کلوئیدی - چسبنده	صمغ مارشمالو بادام عسلی شیفان (نوعی کیک) پودینگ (نوعی دسر) دسر یخ زده	۵۰ - ۳۰۰	شیرینی جات
تثبیت کننده تثبیت کننده عامل تورم، امولسون کننده محافظ کلوئیدی - چسبنده عامل پیوندی	ماست پنیر خامه ای خامه ی پف کرده (تورم) بستی پنیر	۱۵۰ - ۲۵۰	فراورده های لبنی
عامل پیوندی عامل پیوندی زل سازنده - آب دارنده	رول گوشت گوشت کنسرو شده سوسیس	۱۷۵ - ۲۷۵	محصولات گوشتی
عامل تصفیه عامل تصفیه عامل تصفیه غلظت کننده	آبجو شراب آب میوه مخلوط نوشیدنی	۱۰۰ - ۲۰۰	نوشیدنی هوا
غلظت کننده سازنده پوسته فرایند کمک / مواد	آبگوشت، سس، سوپ پوشش خوراکی برای میوه و گوشت ریز پوشینه سازی (رنگ، طعم، روغن، ویتامین)		دیگران

میکرو حامل در مواد زیستی دیگر مورد استفاده قرار می‌گیرد. با توجه به ویژگی‌های ژله‌ای، می‌توان آن را به عنوان عنصر مهمی برای کپسول نرم و سخت استفاده کرد. ژلاتین می‌تواند در دستگاه گوارش انسان ذوب شود و داروهای حاوی آن می‌توانند آزاد شوند و به هدف مورد نظر برسند [۲۶].

ژلاتین برای تولید مواد زیست پزشکی، مانند دریچه قلب، مهندسی بافت قلبی، پوست مصنوعی، روده کوچک، کبد، پانسمان زخم، بازسازی عصب، رگ‌های خونی، جایگزین استخوان، غضروف، لنزهای تماسی، جایگزین‌های پلازما و غیره استفاده می‌شود [۲۷].

۵ گونه‌شناسی ژلاتین

گرچه ژلاتین عنصری است که معمولاً در بسیاری از کاربردها استفاده می‌شود، نگرانی عمده برخی از گروه‌های مصرف‌کننده مرتبط با عمل و باور مذهبی است. مواد اولیه و فرایند مورد استفاده برای ژلاتین باید مورد تأیید قرار گیرد. برای مثال، ژلاتین حلال (پاک از نظر مذهبی) و محصولات آن باید بر روی بسته‌بندی، برچسب‌گذاری شوند. علاوه بر این، برخی از مصرف‌کنندگان به مواد غذایی حاوی ژلاتین پستانداران و ماهی حساسیت دارند [۲۶]. بنابراین، نوع ژلاتین بارگذاری شده در محصول لازم است تعیین شود. بسیاری از محققان روش‌های تحلیلی مانند رسوب شیمیایی، طیف‌نگاری فروسرخ تبدیل فوریه، NanoUPLC-ESI-Q-TOF-MSE، واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR)، تجزیه و تحلیل الکتروفورز، سوانگاری مایع با عملکرد بالا، طیف‌سنج جرمی آنزیم (ELIAS) را برای تشخیص وجود گونه‌های اصلی ژلاتین پیشنهاد کرده‌اند [۲۸].

این روش‌ها از مزایا و محدودیت‌های مختلفی برخوردار است. برای انتخاب هر روش برای تشخیص ژلاتین و شناسایی آن باید مشخصات، حساسیت، دقت، سرعت، سادگی و هزینه مورد توجه قرار گیرد. توسعه روش سریع و دقیق برای تعیین منبع ژلاتین در مواد غذایی و دارویی هنوز مورد نیاز است.

۶ دیگر منابع تولید ژلاتین

اکثر مواد اولیه برای تولید ژل از کشتار حیوانات و یا فرایند تولید مواد غذایی حیوانی است. مواد اولیه اصلی تولید ژلاتین عموماً از استخوان یا پوست گوساله

چسبندگی این ژل می‌تواند بدون ایجاد ساختار متراکم و فشرده کاهش یابد. ژلاتین برای استفاده از ژله‌ای‌ها، سس، رول مرغ، گوشت خوک کنسرو شده و محصولات گوشتی استفاده می‌شود. ژلاتین توانایی جذب آب گوشت را دارد و به عنوان گیرنده عمل می‌کند. سطح استفاده معمولی از ۱٪ تا ۵٪ است که بسته به نوع گوشت، محیط آبی، درجه ژلاتین و بافت مورد نیاز در محصول نهایی است [۲۵].

ژلاتین می‌تواند به عنوان عامل تصفیه‌کننده در آبجو و آب سیب استفاده شود [۲۲]. ژلاتین در شکل آب کافتی آن که معمولاً از آب کافت آنزیمی به دست می‌آید، مورد توجه مصرف‌کنندگان است. آب کافت ژلاتین، به طور کلی به عنوان "کلاژن آب کافت شده" در چند غذای رژیمی و نوشیدنی تقویت شده، شناخته شده است. کلاژن آب کافت شده، قابلیت هضم و فعالیت زیستی بالایی دارد. از جمله فعالیت ضد اکسایشی، فعالیت مهارکننده ACE، فعالیت مهارکننده اکسایش LDL کلسترول انسان، فعالیت مهارکننده دیپتیدیل پپتیداز (DPP-IV)، فعالیت ضد میکروبی، ظرفیت اتصال مواد معدنی، اثر کاهش چربی و فعالیت ایمنی است. این فعالیت‌های زیستی بستگی به نوع و مقدار آنزیم مورد استفاده، ترکیب اسید آمینه و توالی و اندازه پپتید دارد [۲۶].

مهم‌تر از همه، تأثیرات مثبت بر روی تغذیه پوست، توجهات را جلب می‌کند؛ زیرا می‌تواند باعث تولید کلاژن و همچنین کاهش کلاژن از طریق مهار متالوپروتئاز شود. مصرف روزانه کلاژن آب کافت شده بر روی پروتئین‌های منشأ پوست خارج از سلول‌های موش ویستار نر می‌تواند محتوای کلاژن نوع I و IV آن‌ها را افزایش دهد. سلامت استخوان یا مفصل نیز با مصرف کلاژن آب کافت شده بهبود می‌یابد [۲۵].

از جنبه مطالعات بالینی در بیماران مبتلا به آرتروز یا فرسایش زانو، تجویز ۱۰ گرم کلاژن آب کافت شده به مدت ۲ ماه می‌تواند درد در بیماران مبتلا به آرتروز زانو یا ران را با افزایش سنتز کلاژن در مفصل و غضروف کاهش دهد. همچنین مصرف کلاژن آب کافت شده اثر مهمی در مهار شکستگی کلاژن استخوان در بیماران مبتلا به پوکی استخوان داشت [۲۶].

در برنامه‌های کاربردی دارویی و زیست پزشکی، ژلاتین به عنوان عنصری برای پانسمان زخم، سامانه‌های تحویل دارو (کپسول نرم و سخت)، پوشش سلولی تعاملی یا

در بدن فراهم کند. ۲) باید غیر سمی و غیرایمنی زایی باشد و محصولات تخریب آن نیز، در صورت وجود، غیر سمی باشند. ۳) باید بتواند در قالب نانوذرات پلیمری با خواص مناسب و با توجه به هدف دارویی خاص طراحی شود. جدول ۲ فهرست پلیمرهایی را که در طول دهه گذشته، به طور گسترده در ترکیب نانوحامل ها مورد استفاده قرار گرفته است نشان می دهد.

به طور کلی، نانوذرات پلیمری سامانه های جامد کلئیدی هستند که دارو در آن ها به صورت فیزیکی پخش یا حل شده، یا به صورت شیمیایی به زنجیر اصلی پلیمری آن ها متصل می شود. اغلب نانوذرات پلیمری، از هسته آب گریز حاوی دارو و لایه ای آب دوست بر روی سطح تشکیل می شوند که همین ساختار باعث پایداری آن ها در محیط آبی می شود [۳۱]. بر اساس ویژگی های ساختاری، نانوذرات پلیمری به دو دسته نانوکپسول و نانوکره تقسیم می شوند. نانوکره ها سامانه هایی هستند که دارو داخل زنجیره های پلیمری آن ها پراکنده می شود و عمدتاً به شکل توده جامد هستند. در مقابل، نانوکپسول ها سامانه هایی مخزنی هستند که فضای درون آن ها را مایع حاوی دارو اشغال کرده است (محلول آبی یا چربی دوست) و پیرامون آن ها توسط غشای پلیمری پیوسته احاطه می شود. در فرمول بندی نانوکپسول های اولیه، هسته تشکیل دهنده، روغنی بوده، تنها امکان حمل داروهای محلول در چربی را فراهم می کرد. پس از آن نانوکپسول های متشکل از هسته های آبی که قادر به بارگذاری ترکیبات محلول در آب هستند، توسعه یافتند. به همین دلیل نانوکپسول ها به عنوان سامانه مخزنی در نظر گرفته می شوند (شکل ۱) [۱۷]. از مزایای استفاده از نانوذرات پلیمری، می توان به توانایی ترکیب داروهای آب گریز در غلظت هایی بیشتر از حلالیت آن ها در آب اشاره کرد. همچنین می توان سطح نانوذرات پلیمری را به شیوه های مختلف اصلاح کرد و زمان گردش آن ها در خون یا رهایش دارو را تا حد زیادی تغییر داد [۱۷-۱۹].

۷-۱ نانوذرات ژلاتین

ژلاتین نوعی ماده پلی آمفولیت متشکل از بخش های آنیونی و کاتیونی و همچنین گروه های آب گریز است. مولکول ژلاتین دارای حدود ۱۳ درصد بار مثبت (لازین و آرژنین)، حدود ۱۲ درصد بار منفی (لوسین، ایزولوسین، متیونین و والین) است و گلايسين، پرولين و هیدروپرولین

و خوک هستند که به ترتیب تقریباً ۴۶٪ و ۵۲٪ از تقاضای جهانی است. مواد اولیه از پستانداران دیگر مانند پوست بز و استخوان شتر به عنوان منابع محتمل و مستعد برای تولید ژلاتین ثابت شده اند [۲۹].

پوست ماهی، استخوان و فلس و غیره، به دست آمده از پردازش ماهی، به طور گسترده ای برای تولید ژلاتین و مشتقات آن استفاده می شود. این مواد خام، فراوان و ارزان هستند. علاوه بر این، ژلاتین از سایر قسمت های ماهی نیز مانند سر و کیسه هوایی (کیسه ای مملو از گاز) آن تولید می شود [۲۸].

با این وجود، ژلاتین ماهی، به ویژه ژلاتین حاصل از پوست آن، دارای بوی ماهی است و در نتیجه باعث محدود کردن کاربرد آن می شود. بوی ماهی در ژلاتین ماهی می تواند با استفاده از روش های مختلف مانند پیش آماده سازی، خشک شدن و خشک شدن پاششی تحت شرایط مناسب کاهش یابد. در مقابل، ژلاتین از فلس ماهی دارای بوی کم تری است، اما بازده آن بسیار کم است. به غیر از مواد کلاژنیک گوساله و خوک و ماهی، پرندگان و دوزیستان نیز برای تولید ژلاتین استفاده می شوند [۳۰].

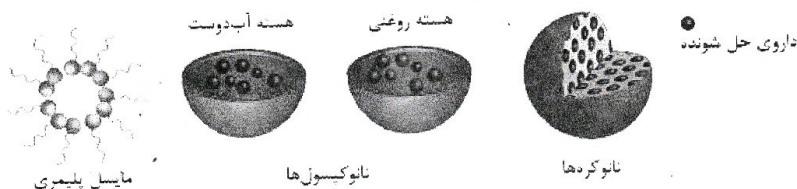
پای مرغ و اردک و سر مرغ و بوقلمون که از کشتار یا پانسمان حاصل می شود می تواند به عنوان مواد اولیه جایگزین برای تولید ژلاتین بدون انتقال BSE استفاده شود، اما آنفولانزای مرغی همچنان نگران کننده است. خواص ژلاتین حاصل از این مواد، مشابه با ژلاتین حاصل از پستانداران است. با این حال، عملکرد آن ها در مقایسه با منابع دیگر بسیار پایین است [۳۰]. علاوه بر این، پوست قورباغه هم برای تولید ژلاتین مورد استفاده قرار می گیرد [۲۹ و ۳۰].

۷ انواع نانوذرات پلیمری

حامل های پلیمری، به دلیل عملکردهای چندگانه و توانایی عامل دار شدن، در چند دهه گذشته بسیار مورد توجه قرار گرفته اند. با توجه به شیمی پلیمرها، تنها تعداد محدودی از آن ها می توانند در ساخت نانوذرات و انتقال دارو در داخل بدن به شکل موثر مورد استفاده قرار گیرند. باید در نظر داشت که پلیمر مناسب باید دارای چند ویژگی باشد. ۱) باید زیست تخریب پذیر بوده و پس از یک دوره کوتاه از بدن حذف شود و امکان استفاده مجدد را بدون هیچگونه خطر تجمع

جدول ۲ پلیمرهای مورد استفاده در طراحی نانوذرات پلیمری [۲۹].

نام پلیمر و علامت اختصاری آن	مواد
پلی لاکتیک اسید (PLA) پلی گلایکولیک اسید (PGA) پلی کاپرولاکتون (PCL) پلی ایزوبوتیل سیانوآکریلات (PICBA) پلی n بوتیل سیانوآکریلات (PBCA) پلی آکریلات و پلی متاکریلات	پلیمرهای مصنوعی
کتوسان آلژینات ژلاتین آلبومین	پلیمرهای طبیعی
پلی لاکتیک - پلی اتیلن گلیکول (PLA-PEG) پلی لاکتیک کو گلایکولیک - پلی اتیلن گلیکول (PLGA-PEG) پلی کاپرولاکتون - پلی اتیلن گلیکول (PCL-PEG)	کوپلیمر
داکستران پلورونیک F68 پلی وینیل الکل توبین 120 و توبین 280	پایدار کننده‌های کلونیدی



شکل ۱ انواع نانوذرات پلیمری [۱۷].

شمار می‌آید. در واقع، با انتخاب فرایندهای مناسب تهیه اسیدی یا قلیایی، می‌توان نقطه ایزوالکتریک ژلاتین را به گونه‌ای تنظیم کرد که بسته به خواص الکترواستاتیک، مولکول‌های زیستی باردار، حداکثر میزان بارگذاری را در آن داشته باشند. علاوه بر این چون سرعت رهایش دارو از سامانه ژلاتینی به تخریب حامل بستگی دارد؛ لذا می‌توان این مسئله را به کمک تغییر وزن مولکولی یا ایجاد اتصالات عرضی تعدیل کرد و بارگذاری و رهایش دارو را به صورت مستقل بهینه کرد. به همین دلیل ژلاتین به عنوان حاملی تطبیق پذیر برای رهایش طیف گسترده‌ای از داروها استفاده شده است [۲۹].

مابقی زنجیره را تشکیل می‌دهند. ژلاتین به عنوان پروتئین طبیعی مشتق شده از آب کافت کلاژن، در محیط فیزیولوژیک بسیار زیست‌سازگار و زیست‌تخریب پذیر است [۲۸]. اگرچه این ماده عمدتاً از بافت بدن پستانداران به دست می‌آید، با این وجود آنتی ژنیسیته کمی داشته و محصولات متابولیکی ناشی از تخریب آن بی‌ضرر هستند. به منظور پیشگیری از انتقال بیماری‌های عفونی، مهندسی پروتئین و ژنتیک، دست به تولید ژلاتین نوترکیب انسانی زده است. حضور ترتیب‌های آمینواسیدی نظیر Arg-Gly-Asp (آرژنین - گلايسين - آسپارژین) در ساختار ژلاتین، مزیتی برای عملکرد زیستی آن نسبت به پلیمرهای مصنوعی به

۲-۲-۲ روش های تهیه نانوذرات ژلاتینی

۲-۲-۱ حلال زدایی

روش حلال زدایی، شامل افزودن عامل حلال زدا (نظیر الکل یا استون) به محلول آبی ژلاتین به منظور آب زدایی مولکول های ژلاتینی و در نتیجه تغییر صورت بندی از حالت کشیده به شکل مارپیچ است. در مرحله بعد به منظور استحکام بخشیدن به ذرات اولیه، ایجاد اتصالات عرضی الزامی است. ذرات تهیه شده به دلیل ناهمگونی در وزن مولکولی ژلاتین، از نظر اندازه، ذراتی بزرگ با محدوده اندازه ذرات گسترده به شمار می آیند. ایجاد اتصالات عرضی می تواند این ذرات را کوچک تر و یکنواخت تر کند. در مرحله اول حلال زدایی، ژلاتین با وزن مولکولی کم را از زنجیره های ژلاتینی سنگین تر جدا کرد. با این وجود، روش حلال زدایی دارای دو اشکال عمده است که عبارتند از استفاده از حلال های آلی و استفاده از اتصال دهنده های عرضی سمی [۲۷].

اضافه می شود و به صورت امولسیون در می آید. سپس این امولسیون تا دمای ۵ درجه سانتی گراد سرد شده و طی این مرحله نانوذرات ژلاتینی حاوی دارو شکل می گیرند [۲۹].

۲-۲-۴ روش نانو هم رسوبی

در روش نانو هم رسوبی، آب به عنوان فاز حلال (شامل ژلاتین و دارو) به آهستگی به اتانول که فاز غیرحلال حاوی پولوگزامر است (به عنوان تثبیت کننده) اضافه می شود و پس از آن نیز از عوامل اتصال دهنده عرضی استفاده می شود. پس از ایجاد تلاطم سطحی، به دلیل عدم امتزاج دو فاز، پراکندگی گسترده ای روی سطح مشاهده می شود و در نهایت نیز ذرات نانومتری از فصل مشترک آن دو شکل می گیرد. از جمله مزایای روش هم رسوبی می توان به سادگی و سریع بودن آن اشاره کرد [۲۷].

۸ کاربرد نانوذرات ژلاتین در زمینه رهایش دارو

نانوذرات ژلاتینی، به منظور افزایش تأثیرگذاری دارو و رهایش کنترل شده و هدفمند آن و همچنین به منظور کاهش سمیت ناشی از دارو، تاکنون به صورت وسیعی در رهایش داروهای ضدسرطانی آب دوست و آب گریز نظیر متوترکسات، سیتارابین، کامپوتسین، کورکومین، سیکلوهگزامید و دوکسوروبیسین استفاده شده اند. مزیت استفاده از ژلاتین به عنوان حامل داروی ضدسرطان در سمیت کم، روش تهیه ساده و قیمت پایین آن است. مزیت مهم دیگر نانوذرات ژلاتینی این است که قادرند به منظور رهایش داروی ضدسرطانی، حتی در دوزهای پایین و دفعات مصرف کم، با غلظت موضعی بالا، برای مدت زمان کافی در ناحیه تومور باقی بمانند. در پژوهشی مشخص شد که پکلیتاکسل بارگذاری شده در نانوذرات ژلاتینی نسبت به فرمول بندی تجاری آن، حدود ۲/۶ برابر غلظت بیشتری در بافت تومور مthane سگ دارد [۲۸].

با توجه به این مسئله که ژلاتین از کلاژن مشتق می شود و کلاژن به عنوان ماده ای ضروری در چشم حضور دارد. از ژلاتین به طور گسترده ای برای کپسوله کردن داروهای آب گریز (پیلوکارپین هیدروکلراید) و آب دوست (هیدروکورتیزون) در کاربردهای موضعی چشمی استفاده شده است [۲۹].

۲-۲-۲ کوآسرواسیون

کوآسرواسیون فرایندی است که طی آن محلول همگن حاوی مولکول های باردار، تحت جدایش فاز مایع - مایع قرار می گیرد و باعث به وجود آمدن فازی متراکم و غنی از پلیمر در پایین و محلول شفاف و رقیق در بالا می شود. معمولاً افزودن نمک طبیعی یا الکل، فرایند کوآسرواسیون را بهبود داده و منجر به تشکیل نانوذرات مورد نظر می شود [۲۸].

۲-۲-۳ تبخیر حلال - امولسیون

در این روش، نانوذرات ژلاتینی (۱۰۰ تا ۴۰۰ نانومتر) از طریق تبخیر حلال و بر اساس امولسیون آب در روغن تهیه می شوند. فاز آبی که حاوی ژلاتین و دارو است به کمک تکان های شدید با فازی روغنی (همچون محلول آلی پلی متیل متاکریلات یا روغن پارافین) ترکیب می شود و اتصال عرضی در آن ایجاد می شود. اخیراً روش امولسیون جدید آب در آب، برای آماده سازی نانوذرات ژلاتینی و حمل و بارگذاری داروی انسولین تحت شرایط طبیعی مورد استفاده قرار گرفته، توانسته زیست فعالی انسولین را حفظ کند به طور خلاصه، در این روش محلول ژلاتینی حاوی انسولین، تحت هم زدن شدید، قطره قطره به محلول پلوگزامر (پلیمر تمیز کننده)

همچنین ثابت شده است که نانوذرات ژلاتینی می‌توانند حامل‌های نویدبخشی برای انتقال موثر دارو به ریه و از طریق استنشاق باشند و در عین حال از ایجاد آسیب ناخواسته به لایه مخاطی اجتناب کنند. تسنگ و همکاران گزارش کرده‌اند که نانوذرات ژلاتینی قابل استنشاق، باعث ایجاد واکنش‌های التهابی نمی‌شوند و زیست‌سازگاری مناسبی دارند. بنابراین در پژوهشی، نانوذرات ژلاتین قابل استنشاق به عنوان حامل سیس پلاتین به منظور درمان سرطان ریه و به منظور افزایش تأثیرگذاری و کاهش عوارض جانبی دارو استفاده شدند. در این تحقیق مشخص شد غلظت سیس پلاتین در ریه‌های سرطانی به مقدار زیادی افزایش می‌یابد [۲۵]. با این وجود انتظار می‌رود درصد بالایی از دوز وارد شده به ریه در اثر بازدم خارج شده و ترکیب کمی در ریه‌ها باقی بماند. شم و همکاران برای برطرف کردن این مشکل از ذرات دارای ابعاد میکرونی خشک شده توسط اسپری استفاده کردند تا ذرات بتوانند به مناطق پایین تر ریه انتقال پیدا کنند. در این حالت، نانوذرات ژلاتینی به همراه لاکتوز، اسپری می‌شوند. انتظار می‌رود پس از قرارگیری در بافت ریه، لاکتوز به عنوان ماتریس حامل به سرعت حل شده و نانوذرات را آزاد کند؛ پس در چنین حالتی اثرگذاری دارو افزایش می‌یابد [۲۹]. نانوذرات ژلاتین به عنوان حامل داروهای پپتیدی - پروتئینی نیز استفاده شده‌اند. لی و همکاران بر روی رهایش آلبومین سرم گاوی به عنوان مدل پپتیدی، از طریق نانوذرات ژلاتینی تحقیق کردند. سامانه کامپوزیتی متشکل از نانوذرات ژلاتین بارگذاری شده توسط آلبومین سرم گاوی و کیسوله شده داخل میکروذرات پلی لاکتیک کوگلایکولیک اسید نشان داد که این ذرات به خوبی قادرند نرخ رهایش را کنترل و از ماده پروتئینی حفاظت کنند [۲۹]. همچنین داروهای پروتئینی دیگری نظیر انسولین $PA - 2$ پروتئین مورفوژنیک استخوان 3_2 ، آلکالین فسفاتاز و فاکتور رشد فیروبلست، با موفقیت در نانوذرات ژلاتینی بارگذاری شده و فعالیت دارویی آن‌ها در محیط درون‌تنی حفظ شد [۲۸].

در پژوهشی، زینالی و همکاران از مدل ریاضی، با استفاده از نانوذرات ژلاتین ترکیب شده با هیدروژل - گرافن برای رهایش دارو استفاده کردند. آن‌ها شرایط ضمیمه (Additional Term) را برای ضریب انتشار دارو در نظر گرفته‌اند که این مدل را قادر می‌سازد تا حداکثر

آزاد شدن دارو از هیدروژل - ژلاتین را پیش‌بینی کند. نتایج مدل‌ها با استفاده از مجموعه داده‌های حاصل از آزمایش‌ها روی زلدرونیک اسید، مدل دارو و نمونه‌های هیدروژل بارگیری شده از چندین نسبت وزنی ژلاتین به گرافن با مقادیر مختلف گلوکارالددئید به دست می‌آیند [۳۱ و ۳۰]. زینالی و همکاران در کار دیگر نیز از سنتز و مشخصه‌یابی، ژلاتین متاکریلات (GelMa)، پلی اتیلن گلیکول دی اکریلات (PEGDA) و اکسیدگرافن (GO) با طیف‌نگاری فروسرخ فوریه (FTIR) و طیف‌نگاری مرئی فرابنفش (UV-Vis)، برای کاربردهای پزشکی از جمله دارورسانی استفاده کردند [۳۲ و ۳۱]. در پژوهشی دیگر آلایتنز و همکاران از داربست‌های سه‌بعدی ژلاتینی به عنوان سامانه‌های دارورسانی برای دگزامتازون استفاده کردند. در این روش داربست‌های ژلاتینی به وسیله واکنش‌گرهای اتصال‌دهنده عرضی به لاکتوز متصل شدند که این واکنش‌گرها باعث بهبود پایداری داربست‌ها می‌شوند که این داربست‌های ژلاتینی به عنوان حامل‌های دارویی ضدالتهابی و ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۳۳]. با چارچوب فلز ارگانیک (Cu-based metal-organic framework) که داروی ایبوپروفن با موفقیت در آن قرار گرفت و از نانوذرات ژلاتین به عنوان حامل که ترکیب فوق در آن بارگذاری و از طریق بلعیدن وارد دستگاه گوارش شد. آن‌ها پی بردند که ترکیب ژلاتین-مس برای انتشار ایبوپروفن عملکرد بهتری نسبت به ترکیب بدون ژلاتین دارند و همچنین در آزمایش درون‌تنی (In vivo) ترکیب مس - ژلاتین می‌تواند به عنوان حامل ایمن در نظر گرفته شود [۳۴]. گلوکوم اختلالی مادام‌العمر است که نیاز به درمان مداوم برای مدیریت علائم و حفظ بینایی بیماران دارد. بر این اساس، بسیار مفید است که سامانه تزریقی طولانی مدت داشته باشیم که بتواند توانایی تحویل دارو را بهتر نشان دهد. به همین دلیل لی و همکاران به بررسی اثر میزان آمیناز ژلاتین بر پیوند بخش‌های پلی (N-ایزوپروپیل آریل آمید) مقاوم در برابر ترمیم واکنش با کاربویدیمیید بر مولکول‌های ستون فقرات پروتئین زیست‌تخریب‌پذیر را پرداخته‌اند. آن‌ها از ژلاتین با درجات مختلف آدیپیک اسید دی‌هیدرازین آماده بیشتر برای سنتز کوپلیمرهای پیوند استفاده کردند. نتایج آن‌ها نشان داد که میزان آمیناسیون ژلاتین در هدایت توسعه ساختار-ویژگی‌های عملکرد-

در تحقیق دیگر پاینولی و همکاران اثر آزمایشگاهی (In vitro) بارگذاری داروهای ضد بارداری تکی و دوتایی با استفاده از فرایند ریسندگی الکتریکی نانوذرات ژلاتین را بررسی کردند. هدف از مطالعه آن ها بررسی مناسب بودن فرایند الکتروفیزین برای ایجاد سامانه تحویل دارو برای دو داروی پیشگیرانه لونورژسترل (LNG) و اتینلئسترایادیول (EE) بود. آن ها خواص بارگیری و سینتیک رهایش داروها را در ماتریس ژلاتین مورد بررسی قرار دادند و نتایج آن ها نشان داد که ماتریس ژلاتین توانایی بارگذاری داروهای ضد بارداری را دارد [۳۹]. در تحقیق دیگر لی و همکاران کامپوزیت نانوذرات متخلخل سیلیکا با پلیمر ژلاتین برای بارگذاری داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین را بررسی کردند. نتایج آن ها نشان داد که این ترکیب می تواند به طور موثر سلول های A549 (سلول های اپیتلیال سلول های سرطانی انسان کارسینومیک) را جذب که منجر به بهبود سمیت سلول های ضدسرطانی در مقایسه با دوکسوروبیسین آزاد می شود که نشان دهنده قابلیت بالای آن ها به عنوان یک زمینه ای برای حامل های دارویی است [۴۰]. در پژوهشی دیگر توشیکا و همکاران از نانوکامپوزیت سیلیکون-ژلاتین/کیتوسان به عنوان سامانه تحویل دارو برای شبکه چشم استفاده کردند که می توان از آن ها به عنوان ابزار امیدوارکننده با تهاجم کم تر و نرخ تزریقی بیش تر با استفاده از سوزن به بافت های داخل چشم استفاده کرد [۴۱]. در بررسی دیگر، علی خان و همکاران از ترکیب هیدروژل-ژلاتین برای بارگذاری دارو استفاده کردند. نتایج آن ها نشان داد که با افزایش غلظت اکریلیک اسید و تورم آن بارگیری دارو افزایش می یابد. در حالی که ژلاتین و متیل پروفون سولفونیک اسید برعکس عمل می کند و همچنین آزمون برون تنی (In-vitro) نشان داد که با اضافه کردن ژلاتین، هیدروژل ها نسبت به آنزیم ها پایدارتر می شوند و می توان به عنوان حامل دارویی استفاده کرد [۴۲]. در تحقیق دیگر علمدار و همکاران از مدل فیلم نانوکامپوزیت با کپسول سازی اکسیدگرافن با ژلاتین / پلی اتیلن اکسید/ هیالورنیک اسید به عنوان سامانه بارگذاری داروی ایربساتان (Irbesartan) برای درمان بیماری های قلبی استفاده کردند [۴۳]. قربانی و همکاران از سامانه نانوذرات هوشمند ژلاتین- پلی اتیلن گلیکول اسید- پلی اتیلن ایتانیک اسید به دلیل داشتن گروه های عاملی برای بارگذاری داروی بتانین و دوکسوروبیسین استفاده

تابع گرماژل های زیست تخریب پذیر به عنوان سامانه های تحویل داروهای داخل (Intracameral) جمعی عمل می کند [۳۵]. در پژوهش دیگر عمران سالم و همکاران از نانوذرات ژلاتین به عنوان حامل داروی متوتروکسات برای درمان سرطان ریه استفاده کردند. ژلاتین پروتئین دنا توره قابل تجزیه است که دارای چندین گروه کاربردی است که می تواند اصلاح شوند. علاوه بر این، ژلاتین دارای بخش های آب دوست و آب گریز متعادل است که بارگذاری مواد شیمی درمانی را تسهیل می کند. آن ها از روش جعبه بهینه (Box Behnken) برای آماده سازی ژلاتین استفاده کردند. نتایج نشان داد که طراحی جعبه قادر به بهینه سازی مولفه های آماده سازی برای تولید نانوذرات یکنواخت با اندازه ذرات مناسب برای جذب سلول های سرطانی است. نانوذرات آماده شده با سلول های سرطانی ریه جذب ترجیحی شده است. علاوه بر این، نانوذرات بارگذاری شده توسط متوتروکسات تا چهار برابر کاهش قابل توجهی در متوتروکسات IC₅₀ نشان داد. پراکندگی نانوذرات ژلاتین خشک شده نشان داد که می توان خواص هوازدگی خوبی را در ریه ایجاد کرد. بنابراین، ژلاتین روش امیدوارکننده ای برای درمان سرطان ریه ارائه کرده است [۳۶]. در تحقیق دیگر ژانگ نیو و همکاران با گسترش داربست های هیدروژل تزریقی، هیدروژل کیتوسان-آلژینات خوددرمانی (Self-healing) با نانوذرات ژلاتین مغناطیسی برای تحویل داروهای ضدسرطان استفاده کردند. در کار آن ها نانوذرات ژلاتین مغناطیسی باعث بهبود خواص مکانیکی هیدروژل شد. داربست های کیتوسان-آلژینات بر پایه واکنش های اتصال عرضی، باعث ایجاد خاصیت خوددرمانی (Self-healing) کامپوزیت هیدروژل-ژلاتین می شود [۳۷]. در کار دیگر بوکانی و همکاران سامانه زیست پزشکی شامل ژلاتین - کیتوسان با قابلیت حمل دارو با استفاده از رسوب الکتروفورز (Electrophoretic Deposition (EPD)) را ایجاد کردند. آن ها برای اطمینان از اتصال مناسب پوشش به بستر، از کیتوسان به عنوان ماتریس پلیمری که در آن نانوذره های ژلاتین جاسازی شده بود استفاده کردند. برای ایجاد واکنش تخریبی مناسب، از نانوذرات ژلاتین با دو درجه مختلف (بالا و پایین) اتصال عرضی (Cross-linking) استفاده کردند. با توجه به ویژگی های زیستی ترکیب ژلاتین - کیتوسان می توان از آن ها به عنوان حامل های دارویی استفاده کرد [۳۸].

دارورسانی به خود جلب کرده‌اند. از جمله مهم‌ترین نانوذرات پروتئینی به کار رفته در سامانه‌های دارورسانی، نانوذرات ژلاتین است که با توجه به خواص منحصر به فرد خود، به عنوان گزینه مناسبی برای مصارف مختلف پزشکی و برنامه‌های کاربردی زیستی از جمله دارورسانی انواع متعدد داروهای آب دوست و آب گریز، داروهای ضدسرطان، درمان بیماری‌های عفونی، داروهای شل‌کننده عضلات، ضد التهابی، داروهای درمان دیابت، داروهای موضعی چشمی، ژن‌رسانی و رسانش داروهای پروتئینی و واکسن‌ها به کار می‌روند. همچنین می‌توان گفت که نانوذرات ژلاتین در حضور نانومواد لومینسانس دهنده در زمینه تصویربرداری سلولی نیز به کار می‌روند. به طور کلی می‌توان نتیجه گرفت که ترکیب پلیمرهایی مانند ژلاتین با سرامیک‌هایی مانند هیدروکسی آپاتیت، گزینه مناسبی برای کاربردهای پزشکی از جمله سامانه‌های دارورسانی است که آینده مناسبی را در این حوزه به وجود می‌آورند.

کردند. نتایج نشان داد که بارگذاری این داروها بر روی سامانه هوشمند، موجب کاهش میزان سلول‌های سرطانی پستان (MCF-7) نسبت به حالت آزاد داروی دوکسوروبیسین و بتانین شد که نشان می‌دهد ترکیب ژلاتین - پلی اتیلن گلیکو اسید، ترکیب هوشمند و امیدوارکننده‌ای برای درمان سرطان خواهند بود [۴۴]. در تحقیق دیگر، چن و همکاران از کامپوزیت هیدروژل- آلژینات/ژلاتین به عنوان حامل‌های دارویی دهانی برای داروی آنتی‌اکسیدان استفاده کردند [۴۵].

۹ نتیجه‌گیری

استفاده از فناوری نانو در پزشکی مخصوصاً دارورسانی، به سرعت در حال گسترش است. از جمله نانوحامل‌های دارویی می‌توان به نانوذرات پلیمری، نانوکپسول‌ها، دندریمرها، لیپوزوم‌ها، میسل‌های پلیمری، پلیمرزوم‌ها اشاره کرد. در طول چنددهه گذشته، از بین نانوحامل‌های دارویی، نانوذرات پروتئینی توجهات علمی زیادی را به دلیل کاربردهای متنوع و گسترده در زمینه سامانه‌های

مراجع

- Mohanty B., Aswal V.K., Kohlbrecher J., Bohidar H.B., Synthesis of Gelatin Nanoparticles via Simple Coacervation, *Journal of Surface Science and Technology*, 21, 149-160, **2005**.
- Saraogi G.K., Gupta P., Gupta U.D., Jain N.K., Agrawal G.P., Gelatin Nanocarriers as Potential Vectors for Effective Management of Tuberculosis, *International Journal of Pharmaceutics*, 385, 143-149, **2010**.
- Kumari A., Yadav S.K., Yadav S.C., Biodegradable Polymeric Nanoparticles Based Drug Delivery Systems, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 75, 1-18, **2010**.
- Elzoghby A.O., Samy W.M., Elgindy N.A., Protein Based Nanocarriers as Promising Drug and Gene Delivery Systems, *Journal of Controlled Release*, 161, 38-49, **2012**.
- Weber C., Coester C., Kreuter J., Langer K., Desolvation Process and Surface Characterization of Protein Nanoparticles, *International Journal of Pharmaceutics*, 194, 91-102, **2000**.
- Fries W., Collagen-Biomaterial for Drug Delivery, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 45, 113-136, **1998**.
- Ninan G., Jose J., Abubacker Z., Preparation and Characterization of Gelatin Extracted from the Skins of Rohu (Labeo Rohita) and Common Carp (Cyprinus Carpio), *Journal of Food Processing and Preservation*, 35, 143-162, **2010**.
- Kommareddy S., Shenoy D.B., Amiji M.M., Gelatin Nanoparticles and Their Biofunctionalization, in: C.S.S.R. Kumar (ed), *Nanotechnologies for the Life Sciences: Online*, 1, 330-352, **2010**.
- Narayanan D., Geena M.G., Lakshmi H., Koyakutty M., Nair S., Menon D., Poly- (ethylene glycol) Modified Gelatin Nanoparticles for Sustained Delivery of the Anti-Inflammatory Drug Ibuprofen-Sodium: An In Vitro and In Vivo Analysis, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 9, 818-828, **2013**.
- Karthikeyana S., Prasada N.R., Ganamani A., Balamurugana E., Anticancer Activity of Resveratrol-Loaded Gelatin Nanoparticles on NCI-H460 Non-Small Cell Lung Cancer Cells, *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 3, 64-73, **2013**.
- Coester C., Kreuter J., Briesen H.V., Langer K., Preparation of Avidin-Labelled Gelatin Nanoparticles as Carriers for Biotinylated Peptide Nucleic Acid (PNA), *International Journal of Pharmaceutics*, 196, 147-149, **2000**.
- Zwiorek K., Gelatin Nanoparticles as Delivery System for Nucleotide-Based Drugs, in Department of Pharmacy, Ludwig-Maximilians-University, München, **2003**.
- Zillies J.C., Gelatin Nanoparticles for Targeted Oligonucleotide Delivery to Kupffer Cells Analytics, Ludwig Maximilians-University München, **2007**.
- Farrugia C.A., Groves M.J., Gelatin Behaviour in Dilute Aqueous Solution: Designing a Nanoparticulate Formulation, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 51, 643-649, 1999.
- Mohanty B., Bohidar H.B., Systematic of Alcohol-Induced Simple Coacervation in Aqueous Gelatin Solutions, *Biomacromolecules*, 4, 1080-1086, **2003**.
- Marty J.J., Oppenheim R.C., Speiser P., Nanoparticles-a New Colloidal Drug Delivery System, *Pharm. Acta Helv*, 53, 17-23, **1978**.
- Leo E., Vandelli M.A., Cameroni R., Forni F., Doxorubicin-Loaded Gelatin Nanoparticles Stabilized by Glutaraldehyde: Involvement of the Drug in the Cross-Linking Process, *International Journal of Pharmaceutics*, 155, 75-82, **1997**.
- Cascone M.G., Lazzeri L., Zhu Z., Gelatin Nanoparticles Prepared by a Simple W/O Emulsion as Delivery System for Methotrexate, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 13, 523-526, **2002**.
- Bajpai A.K., Choubey J., Design of Gelatin Nanoparticles as Swelling Controlled Delivery System for Chloroquine Phosphate, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 17, 345-358, 2006.
- Bajpai A.K., Choubey J., In Vitro Release Dynamics of an Anticancer Drug from Swellable Gelatin Nanoparticles, *Journal of Applied Polymer Science*, 101, 2320-2332, **2006**.
- Choubey J., Bajpai A.K., Investigation on Magnetically Controlled Delivery of Doxorubicin from Super Paramagnetic Nanocarriers of Gelatin Crosslinked with Genipin, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 21, 1573-1586, **2010**.
- Rao J.P., Geckeler K.E., Polymer Nanoparticles: Preparation Techniques and Size Control Parameters, *Progress in Polymer Science*, 36, 887-913, **2011**.
- Pinto R.C., Neufeld R.J., Ribeiro A.J., Veiga F., Nanocapsulation I. Methods for Preparation of Drug-Loaded Polymeric Nanoparticles, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2, 8-21, **2006**.
- Zhao Y.Z., Li X., Lu C.T., Xu Y.Y., Lv H.F., Dai D.D., Experiment on the Feasibility of Using Modified Gelatin Nanoparticles as Insulin Pulmonary Administration System for

- Diabetes Therapy, *Acta Diabetologica*, 49, 315-325, **2012**.
25. Gupta A.K., Gupta M., Yarwood S.J., Curtis A.S.G., Effect of Cellular Uptake of Gelatin Nanoparticles on Adhesion, Morphology and Cytoskeleton Organization of Human Fibroblasts, *Journal of Controlled Release*, 95, 197-207, **2004**.
26. Hou M.J., Kim M., Shah D.O., A Light Scattering Study on the Droplet Size and Inter Droplet Interaction in Microemulsion of AOT-Oil Water Systems, *Journal of Colloid and Interface Science*, 123, 398-412, **1998**.
27. Lee E.J., Khan S.A., Park J.K., Lim K.H., Studies on the Characteristics of Drug Loaded Gelatin Nanoparticles Prepared by Nanoprecipitation, *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 35, 297-307, **2012**.
28. Barichello J.M., Morishita M., Takayama K., Nagai T., Encapsulation of Hydrophilic and Lipophilic Drugs in PLGA Nanoparticles by the Nanoprecipitation Method, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 25, 471-476, **1999**.
29. Rodriguez S.G., Allemann E., Fessi H., Doelker E., Physicochemical Parameters Associated with Nanoparticles Formation in the Salting-Out, Emulsification-Diffusion, and Nanoprecipitation Methods, *Pharmaceutical Research*, 21, 1428-39, **2004**.
30. Guerrero D.Q., Allemann E., Fessi H., Doelker E., Preparation Techniques and Mechanisms of Formation of Biodegradable Nanoparticles from Preformed Polymers, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24, 1113-1128, **1998**.
31. Zeinali Kalkhoran A.O., Vahidi O., Naghib S. M., A New Mathematical Approach to Predict the Actual Drug Release from Hydrogels, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 111, 303-310, **2018**.
32. Rahimi Mamaghani K., Naghib S. M., Zahedi A., Mozafari M., Synthesis and Microstructural Characterization of GelMa/PEGDA Hybrid Hydrogel Containing Graphene Oxide for Biomedical Purposes, *Materials Today: Proceedings*, 5, 15635-15644, **2018**.
33. Rahimi Mamaghani K., Naghib S. M., Zahedi A., Rahmani M., Mozafari M., GelMa/PEGDA Containing Graphene Oxide as an IPN Hydrogel with Superior Mechanical Performance, *Materials Today: Proceedings*, 5, 15790-15799, **2018**.
34. Etxabide A., Long J., Guerrero P., dela Caba K., Seyfoddin A., 3D Printed Lactose-Crosslinked Gelatin Scaffolds as a Drug Delivery System for Dexamethasone, *European Polymer Journal*, 114, 90-97, **2019**.
35. Javanbakht S., Nezhad-Mokhtari P., Shaabani A., Arsalani N., Ghorbani M., Incorporating Cu-Based Metal-Organic Framework/Drug Nanohybrids into Gelatin Microsphere for Ibuprofen Oral Delivery, *Materials Science and Engineering: C*, 96, 302-309, **2019**.
36. Luo Li-J., Lai J-Y., Amination Degree of Gelatin is Critical for Establishing Structure-Property-Function Relationships of Biodegradable Thermogels as Intracameral Drug Delivery systems, *Materials Science and Engineering: C*, 98, 897-909, **2019**.
37. Nouri-Felekori M., Khakbiz M., Nezafati N., Mohammadi J., Baghaban Eslaminejad M., Comparative Analysis and Properties Evaluation of Gelatin Microspheres Crosslinked with Glutaraldehyde and 3-Glycidoxypolytrimethoxysilane as Drug Delivery Systems for the Antibiotic Vancomycin, *International Journal of Pharmaceutics*, 557, 208-220, **2019**.
38. Abdelrady H., Hathout R. M., Osman R., Saleem I., Mortada N. D., Exploiting Gelatin Nanocarriers in the Pulmonary Delivery of Methotrexate for Lung Cancer Therapy, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 133, 115-126, **2019**.
39. Chen X., Fan M., Tan H., Ren B., Hu X., Magnetic and Self-Healing Chitosan-Alginate Hydrogel Encapsulated Gelatin Microspheres via Covalent Cross-Linking for Drug Delivery, *Materials Science and Engineering: C*, 101, 619-629, **2019**.
40. Heise S., Forster C., Heer S., Qi H., Boccaccini A. R., Electrophoretic Deposition of Gelatine Nanoparticle/Chitosan Coatings, *Electrochimica Acta*, 307, 318-325, **2019**.
41. Painuly D., Nisha U., Arya S., Sangeeth Krishnan J. B., Effect on in-Vitro Release of Individual and Dual Contraceptive Drug Loading From Gelatin Electrospun Fibers, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51, 454-463, **2019**.
42. Luo W., Xu X., Zhou B., He P., Liu Ch., Formation of Enzymatic/Redox-Switching Nanogates on Mesoporous Silica Nanoparticles for Anticancer Drug Delivery, *Materials Science and Engineering: C*, 100, 855-861, **2019**.
43. Kaya D., Küçükada K., Alemdar N., Modeling the Drug Release from Reduced Graphene Oxide-Reinforced Hyaluronic Acid/Gelatin/Poly(Ethylene Oxide) Polymeric Films Carbohydrate Polymers, *Carbohydrate Polymers*, 215, 189-197, **2019**.
44. Amjadi S., Hamishehkar H., Ghorbani M., A Novel Smart PEGylated Gelatin Nanoparticle for Co-Delivery of Doxorubicin and Betanin: A Strategy for Enhancing the Therapeutic Efficacy of Chemotherapy, *Materials Science and Engineering: C*, 97, 833-841, **2019**.
45. Li Y., Liang M., Dou X., Feng Ch., Chen X., Development

of Alginate Hydrogel/Gum Arabic/Gelatin Based Composite Capsules and Their Application as Oral Delivery Carriers for

Antioxidant, *International Journal of Biological Macromolecules*, 132, 1090-1097, **2019**.

