ORIGINAL ARTICLE

Investigating the Effect of Coated Lipid Nano Particles of Spironolactone with Chitosan on Their Properties

Reza Enayatifard[1],
Jafar Akbari[2,3],
Majid Saeedi[2,3],
Katayoun Morteza-Semnani[4],
Safieh Parvin[5],
Seyyed Mohammad Hassan Hashemi[5],
Amirhossein Babaei[5],
Seyyed Sohrab Rostamkalaei[6]

[1] Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Pharmaceutical Sciences Research Center, Haemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Professor, Department of Medicinal Chemistry, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] Pharmacy Student, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[6] PhD Student in Pharmaceutics, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 16, 2017 ; Accepted May 29, 2018)

Abstract

Background and purpose: Solid lipid nanoparticles are in the colloid carriers. The benefits of these drug carriers are the controlled release of the drug and the protection of the drug being loaded. Spironolactone is an aldosterone antagonist and androgen receptor. Its oral bioavailability is low due to the low solubility of this drug and its slow release. Reducing particle size by increasing the level of the drug leads to increased release, higher oral bioavailability, higher particle size in contact with the dissolution medium, and increasing the dissolvability of the drug saturation.

Materials and methods: Solvent emulsification/evaporation was used to prepare spironolactone nanoparticles. For this purpose, the lipid and drug were dissolved in an appropriate organic solvent and added to the aqueous phase containing surfactant during mixing by homogenizer. After coated with chitosan, the chitosan was dissolved in dilute acid and was added to the suspension on the stirrer drop by drop.

Results: By maintaining the amount of lipid in the formulation and increasing the amount of surfactant, the particle size decreased significantly. In general, the coating of spironolactone nanoparticles with chitosan increased the particle size and their dispersion, and the zeta potential changed from a negative value to a positive value.

Conclusion: Spironolactone coated with chitosan was found to have a slower release than solid lipid nanoparticles and nanosuspension.

Keywords: solid lipid nanoparticles, spironolactone, Tween 20, Span 80

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (162): 25-36 (Persian).

* **Corresponding Author: Seyyed Sohrab Rostamkalaei -** Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (Email: Sohrab.rostamkalaei@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۶۲ تیر سال ۱۳۹۷ (۳۶-۲۵)

بررسی تاثیر روکش دادن نانو ذرات لیپیدی جامد اسپیرونولاکتون با کیتوسان بر خصوصیات آن ها

رضا عنایتی فرد[۱]
جعفر اکبری[۲و۳]
مجید سعیدی[۲و۳]
کتایون مرتضی سمنانی[۴]
صفیه پروین[۵]
سید محمد حسن هاشمی[۵]
امیر حسین بابایی[۵]
سید سهراب رستمکلایی[۶]

چکیده

سابقه و هدف: نانوذرات لیپیدی جامد در دسته حامل های کلوئیدی قرار دارند. از مزایای این حامل‌های دارویی، امکان رهش کنترل شده دارو و محافظت از داروی بارگذاری شده می‌باشد. اسپیرونولاکتون آنتاگونیست، آلدوسترون و رسپتور های آندروژنی است و به علت حلالیت در آب کم و آزاد سازی آهسته آن، فراهمی زیستی خوراکی این دارو پایین است. کاهش اندازه ذره ای با زیاد کردن میزان سطح دارو، باعث افزایش آزاد سازی، فراهمی زیستی خوراکی بالاتر، سطح ذرات بالاتر در تماس با محیط انحلال و افزایش انحلال پذیری اشباع دارو، می شود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، برای تهیه نانوذرات اسپیرونولاکتون از روش Solvent emulsification/evaporation استفاده شد. بدین منظور لیپید و دارو در حلال آلی مناسب حل گردید و به فاز آبی حاوی سورفکتانت در حین همزدن توسط هموژنایزر اضافه شد. پس از آن جهت پوشش با کیتوسان، کیتوسان در اسید رقیق حل شد و قطره قطره به سوسپانسیون بر روی استیرر اضافه گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که با ثابت ماندن مقدار لیپید در فرمولاسیون و افزایش مقدار سورفاکتانت اندازه ی ذرات کاهش معنی‌داری داشته است. به طور کلی روکش دادن نانوذرات اسپیرونولاکتون با کیتوسان موجب افزایش در اندازه ی ذرات و پراکندگی آن‌ها گردید و مقدار پتانسیل زتا از عددی با علامت منفی به عددی دیگر با علامت مثبت تغییر پیدا کرد.

استنتاج: اسپیرونولاکتون روکش شده با کیتوسان، رهش آهسته‌تری نسبت به نانوذرات لیپیدی جامد و نانوسوسپانسون دارد.

واژه های کلیدی: نانوذرات لیپیدی جامد، اسپیرونولاکتون، توین ۲۰، اسپان ۸۰

مقدمه

در سال ۱۹۹۰ پژوهش‌هایی توسط Muller و همکاران (۱) در زمینه قابلیت‌های نانوذرات لیپیدی جامد در دارو رسانی انجام گرفت. این حامل‌های دارویی به عنوان جایگزینی برای سیستم‌های حامل

مولف مسئول: سید سهراب رستمکلایی– ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم Email: Sohrab.rostamkalaei@gmail.com
۱. دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استاد، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. استاد، گروه شیمی دارویی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. دانشجوی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۶. دانشجو PHD فارماسیوتیکس، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۶/۵/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۶/۶/۷ تاریخ تصویب : ۱۳۹۷/۳/۸

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

کلوئیدی قدیمی‌تر مانند امولسیون‌ها و لیپوزوم‌ها معرفی شدند. در ساختار SLN، ماتریکس لیپیدی زیست سازگار و زیست تخریب‌پذیر وجود دارد. ذرات لیپیدی تولید شده در دمای محیط و بدن جامد، اندازه‌ی آن‌ها در محدوده ی ۵۰ تا ۱۰۰۰ نانو متر می‌باشد. از جمله اکسپیان‌های به کار رفته در ساخت SLN، لیپیدهای جامد و امولسیفایر برای پایدار کردن بین سطح آب و لیپید است. از لیپیدهای پر کاربرد می‌توان به تری‌گلیسیریدها، استروئیدها، اسیدهای چرب و موم‌ها و از امولسیفایرهای رایج می‌توان به فسفولیپیدها، پلی‌سوربات‌ها، استرهای سوربیتان، پلیمرهایی نظیزر پولوکسامر اشاره کرد. SLN برای دارو رسانی پوستی، خوراکی، تزریقی، گوشی، چشمی، ریوی و مقعدی به کار می‌رود. طبق یک مدل کلی، ساختار نانوذرات لیپیدی جامد متشکل از یک هسته لیپیدی جامد است که با پوششی از امولسیفایر احاطه شده و این پوشش باعث پایداری نانوذرات در حامل می‌گردد(۲). SLN ها به راحتی برای تهیه داروهای لیپوفیل به کار می‌روند، چرا که داروهای لیپوفیل به راحتی با چربی‌های موجود در SLN بر همکنش دارند، در حالی که داروهای هیدروفیل به سختی داخل ماتریکس هیدروفوب SLN قرار می‌گیرند. موارد محدودی از داروهای هیدروفیلی که در SLN انکپسوله شده‌اند وجود دارد(۳). SLN ها مشکلات ناپایداری و زیست تخریب ناپذیری سایر حامل‌های کلوئیدی را ندارند و از آن‌ها برای افزایش فراهمی زیستی و تولید فرم‌های پیوسته رهش داروها استفاده می‌شود(۱). کیتوسان یک بیو پلیمر کاتیونی می‌باشد که در صنعت فارماسیوتیکس و آرایش بهداشتی استفاده می‌شود. این پلیمر از طریق واکنش‌های الکتروستاتیکی با دیگر اجزای موجود در ترکیب، برای ساخت کمپلکس‌های محلول و غیر محلول کاربرد دارد. علاوه بر این با جذب داخل قطره‌های روغنی سطحی با تشکیل یک لایه‌ی جامد موجب پایداری فرآورده می‌گردد(۴). به‌طور کلی پایداری پایین نانوذرات SLN در شرایط اسیدی باعث تجمع بزرگ در محیط معده می‌شود که باعث محدودیت دارو رسانی خوراکی می‌گردد. برای افزایش سرعت جذب و بهبود رهش نانوذرات، تغییرات سطحی و روکش دادن آن‌ها توسط پلیمرهای طبیعی مانند کیتوسان و آلژینات انجام می‌شود که موجب بهبود ویژگی های فیزیکو شیمیایی ذرات مخصوصا سایز، پتانسیل زتا و پایداری در محیط معده می گردد. کیتوسان به عنوان پلی ساکارید طبیعی، با داشتن ویژگی‌هایی مانند غیر سمی بودن انتخاب بهتری برای روکش دادن نانوذرات می باشد. SLN های روکش داده شده با کیتوسان بهترین پایداری را در شرایط اسیدی نشان می‌دهند به‌طوری که یک لایه ضخیم اطراف هسته لیپیدی تشکیل داده که مانع اگریگیشن ذرات می گردد(۵).

اسپیرونولاکتون دارای ساختار استروئیدی و آنتاگونیست اختصاصی رسپتورهای آلدوسترون می‌باشد و در اتصال به رسپتور با آلدوسترون رقابت می کند. در بخش دیستال توبول کلیه، با بلاک کردن این رسپتور کانال سدیم- پتاسیم و تبادل آن را مهار کرده، سبب حفظ پتاسیم در بدن می‌شود و هم‌چنین اثر دیورتیکی خود را ایجاد می کند. در افزایش سطح هورمون‌های مینرالوکورتیکوئیدی،آلدوسترون سبب هیپرآلدسترونمی می گردد که می‌تواند علتش نارسایی احتقانی قلبی، سیروز کبدی و سندرم نفروتیک باشد. اسپیرونولاکتون از طریق رقابت با آلدوسترون برای اتصال به رسپتور از ایجاد آسیت و ادم جلوگیری می کند. اسپیرونولاکتون در پایین آوردن فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در بیماران با هیپرآلدسترونمی موثر است. اسپیرونولاکتون هم‌چنین با مهار تبادل سدیم-پتاسیم سبب حفظ پتاسیم در بدن می‌شود. ازنظر فارماکو کینتیکی اسپیرونولاکتون و متابولیت‌هایش بیش از ۹۰ درصد با پروتئین‌های پلاسما متصل می گردند.

متابولیسم و دفع اسپیرونولاکتون به سرعت تحت متابولیسم گسترده قرار گرفته و اکثر متابولیت‌هایش نیز

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

فعال بوده و مدت اثرش حدود ۱۶ ساعت می‌باشد(۶). برای افزایش اثر کاهش عوارض و افزایش فراهمی زیستی اسپیرونولاکتون، آن را به صورت لیپوزوم نانوکپسول و sln فرموله نمودند(۹-۷). در این مطالعه به بررسی تاثیر روکش دادن نانو ذرات لیپیدی جامد اسپیرونولاکتون با کیتوسان بر خصوصیات و رهش آن‌ها پرداخته شده است.

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی، پودر اسپیرونولاکتون، با Tween 20 (Korea. SAMCHUN PURE CHEMICAL CO., LTD)، Span80 (DAEJUNG CHEMICALS & METALS CO., LTD. Korea)، گلیسریل مونو استئارات (Sigma. Germany)، کیتوسان Fluka، کلروفرم، استیک اسید گلایسیال، فیلتر ۰/۲۲ نانومتر (Millipore filters. Germany)، آب UP توسط دستگاه، الکل ۹۶ درصد (غدیر)، آب مقطر تازه تولید گردید.

ساخت پلیمر کیتوسان

۱۰۰ میلی‌گرم از کیتوسان را به همراه ۲۰۰۰ میلی‌گرم از توین ۲۰ در یک بشر ریخته و یک سی‌سی استیک اسید گلایسیال به آن اضافه گردید و روی استیرر با دور ۴۰۰ با حرارت مناسب قرار داده شد. سپس همزمان ۹۹ سی‌سی آب به طور آهسته به آن اضافه گردید و مجموعه تا شفاف شدن کامل پلیمر روی استیرر قرار داده و صاف گردید.

ساخت نانوذرات لیپیدی جامد

برای تهیه نانوذرات اسپیرونولاکتون از روش Solvent emulsification/evaporation استفاده گردید که نیاز به دو فاز آبی و آلی می باشد. برای تهیه فاز آلی ۲۰۰ میلی‌گرم از پودر اسپیرونولاکتون، ۲۰۰۰ میلی‌گرم از لیپید گلیسریل مونو استئارات و ۲۰۰۰ میلی گرم از اسپان ۸۰ در یک بشر ریخته شد و در ۲۰ میلی‌لیتر حلال کلروفرم حل گردید. برای تهیه فاز آبی، در بشری جداگانه ۱۵۰۰ میلی‌گرم از توین ۲۰ به همراه ۲۰۰۰ میلی گرم اسپان ۸۰ و ۸۰ گرم آب دیونیزه ریخته شد و مخلوط حاصل توسط اولترا هموژنایزر با دور ۷۰۰۰ در دقیقه یکنواخت گردید. روی استیرر فاز آلی قطره قطره به فاز آبی اضافه گردید و امولسیون حاصل به مدت ۱۰ دقیقه بدون حضور دما توسط سونیکاتور پروب دار سونیکه و به مدت ۲۴ ساعت روی استیرر قرار داده شد تا حلال آلی از محیط خارج و نانوسوسپانسیون از ذرات دارو بدست آید. بعد از این مدت با دستگاه زتا سایزر، اندازه ذره‌ای، پتانسیل زتا و شاخص پراکندگی (PDI) خوانده شد و به ۴۰ گرم از فرمولاسیون روی همزن، کیتوسان قطره قطره اضافه گردید و به مدت ۲ ساعت روی استیرر گذاشته شد. بعد از این زمان دوباره اندازه، پتانسیل زتا و شاخص پراکندگی (PDI) نمونه با دستگاه زتا سایزر قرائت گردید.

اندازه گیری پتانسیل زتا، اندازه و شاخص پراکندگی

اندازه، شاخص پراکندگی و پتانسیل زتای نانوذرات لیپیدی جامد اسپیرونولاکتون توسط Dynamic Light Scattering (DLS) با استفاده از دستگاه Zetasizer Nano ZS در دمای ۲۵ درجه و زاویه ۹۰ درجه اندازه گرفته شد.

بررسی رهش دارو

برای بررسی آزاد سازی دارو از روش کیسه دیالیز استفاده شد. ۲۴ ساعت قبل از انجام تست کیسه دیالیز در آب مقطر غوطه ور شد تا انعطاف پذیری مناسبی پیدا کند. مقداری از فرآورده های حاوی نانوذرات لیپیدی جامد، نانوذرات با روکش کیتوسان high و نمونه‌های دارو بدون لیپید به عنوان شاهد در کیسه دیالیز قرار داده، و دو طرف آن به طور کامل بسته شد. کیسه دیالیز در ظرف حاوی ۲۰۰ میلی لیتر بافر فسفات با PH =۷/۴

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

غوطه ور گردید. آزاد سازی به کمک دستگاه انحلال شماره دو فارماکوپه آمریکا طی زمان ۲۴ ساعت و با دور ۶۰ rpm و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد مورد بررسی قرار گرفت. نمونه‌گیری در زمان‌های ۱، ۲، ۴، ۶، ۸، ۲۴ ساعت بعد از قرار دادن غشای دیالیز در محیط انحلال انجام گرفت. برای نمونه گیری، هر بار ۵ سی سی از محلول موجود در محیط انحلال برداشته، با فیلتر ۰/۲۲ میکرون صاف و جذب آن با دستگاه HPLC در طول موج ۲۳۸ نانومتر قرائت شد. اعداد حاصل از جذب در معادله جذب- غلظت اسپیرونولاکتون قرار داده شد و غلظت آزاد دارو محاسبه گردید. جهت ثابت ماندن محیط انحلال، بعد هر بار نمونه‌گیری و برداشتن ۵ سی‌سی از محیط، ۵ سی‌سی بافر به محیط اضافه شد.

اسپکتروسکوپی FTIR

جهت دستیابی به طیف FTIR از دستگاه PerkinElmer Spectrum استفاده شد. برای آماده‌سازی نمونه قطره کوچکی از فرآورده های حاوی نانوذرات لیپیدی جامد با مقداری پتاسیم بروماید مخلوط شد تا ظاهری خشک پیدا کند و کاملا همگن شود (پتاسیم بروماید جاذب رطوبت است). مخلوط به‌دست آمده بر روی دیسکی از جنس فولاد ضد زنگ منتقل شد و دیسک دیگری بر روی آن قرار گرفت. با اعمال فشار توسط جک هیدرولیک مخلوط مذکور بین دو دیسک فولادی پرس شد. بر اثر اعمال پرس، یک دیسک شفاف، نازک و یکنواخت از مخلوط KBr و نمونه ایجاد شد که برای بررسی طیف فروسرخ به دستگاه اسپکتروسکوپی FTIR منتقل گردید. دقت اسکن $0/5\ cm^{-1}$ و محدوده اسکن $4000-400\ cm^{-1}$ بوده است.

آنالیز حرارتی DSC

برای دست‌یابی به ترموگرام نمونه‌های مورد آزمایش از روش آنالیز حرارتی DSC استفاده شد. برای انجام این تست ۵ میلی گرم از هر نمونه برداشته و در داخل‌های پن های آلومینیومی دستگاه قرار داده شد. نمونه‌ها با سرعت ۱۰ درجه سانتی‌گراد در دقیقه و در محدوده دمایی ۳۰۰-۳۰ درجه سانتی‌گراد مورد بررسی قرار گرفتند.

فریز درایر کردن

در حوزه داروسازی جهت تبدیل محلول‌ها و سوسپانسیون‌ها به فرم جامد با پایداری قابل قبول جهت توزیع و نگه‌داری، فریز درایر کردن مورد استفاده قرار می‌گیرد. آب منجمد از طریق تصعید خارج می‌شود. برای تمامی ماتریکس‌های لیپیدی مورد مطالعه، فریز درایر کردن در نتیجه پیوستن نانوذرات، منجر به تشکیل نانوذرات لیپیدی جامد بزرگتر با توزیع اندازه ذره ای گسترده‌تر می‌شود. مقدار مناسبی از cryopecipitant ها می تواند از به هم پیوستن نانوذرات لیپیدی جامد در حین فریز درایر کردن جلوگیری کند. پس از تهیه امولسیون نانو ذرات لیپیدی آن را در ۱۲ اپندورف ریخته و به مدت نیم ساعت با دور ۲۵۰۰ rpm و در دمای ۴ درجه سانتی گراد سانتریفیوژ گردید. بخش رویی دور ریخته شد و بخش رسوب با آب دیونیزه شسته و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید. رسوب حاصل مجددا با آب دیونیزه شسته شد. اپندورف ها در دستگاه فریز درایر قرار داده شدند. در این مطالعه نتایج به‌دست آمده با استفاده از آنالیز واریانس (ANOVA) یک طرفه و متعاقب آن جهت بررسی آزمون صفر در مورد مقایسه میانگین داده‌های موجود در هر بخش از آزمون آماری توکی استفاده گردید. تفاوت با $p < 0/05$ در هر نقطه از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

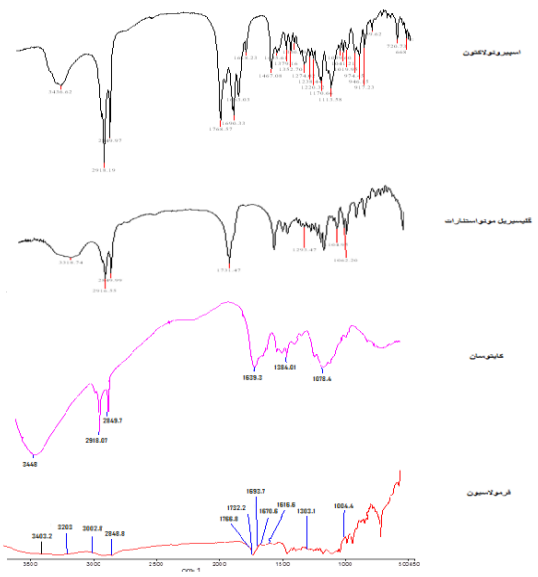
نتایج به‌دست آمده نشان می دهد که با ثابت ماندن مقدار دارو و لیپید در فرمولاسیون و افزایش مقدار توین ۲۰ و اسپان ۸۰ به عنوان سورفاکتانت اندازه ی ذرات کاهش پیدا کرده و ارتباط معنا داری بین تغییرات مقدار سورفاکتانت با شاخص پراکندگی نانو ذرات و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

پتانسیل زتا وجود دارد. به‌طور کلی روکش دادن نانوذرات اسپیرونولاکتون با کیتوسان موجب افزایش در اندازه ی ذرات و شاخص پراکندگی آن‌ها می‌شود و مقدار پتانسیل زتا از عددی با علامت منفی به عددی دیگر با علامت مثبت تغییر پیدا می‌کند. نانوذرات اسپیرونولاکتون روکش شده با کیتوسان نسبت به نانوذرات لیپیدی جامد و نانوسوسپانسیون، رهش آهسته‌ای دارند. روکش نانو ذرات با کیتوسان یک لایه ضخیمی را اطراف هسته لیپیدی تشکیل می‌دهد که منجر به آزاد سازی آهسته دارو می‌شود که می‌توان گفت روکش دادن نانوذرات با پلیمر کیتوسان موجب کنترل در سرعت آزادسازی دارو می‌گردد.

مطالعات Fourier-Transform IR

طیف‌های FT-IR برای شناسایی تداخلات و پیوندهای احتمالی بین حامل و دارو استفاده می‌گردد. طیف‌های FT-IR به‌دست آمده از نانوذرات لیپیدی جامد اسپیرونولاکتون با طیف اسپیرونولاکتون خالص، گلیسریل مونواستئارات خالص و کیتوسان جهت بررسی تداخلات مورد مقایسه قرار گرفتند (نمودار شماره ۱) که در بررسی طیف FT-IR مربوط به پودر اسپیرونولاکتون خالص پیک ها، ۲۹۵۱ cm^{-1} (CH کششی)، ۱۷۶۸ cm^{-1} (C=O لاکتون کششی)، ۱۶۹۱ cm^{-1} (C=o گروه تیو استیل کششی)، ۱۶۷۳ cm^{-1} (C=O حلقه ی C6 کششی)، ۱۶۱۷ cm^{-1} (C=C کششی) بوده است. در بررسی طیف FT-IR مربوط به پودر گلیسریل مونواستئارات خالص پیک‌ها، cm^{-1} ۳۴۰۰-۳۲۰۰ (OH کششی)، ۳۰۰۰-۲۸۵۰ cm^{-1} (CH کششی)، ۱۷۳۱ cm^{-1} (C=O کششی)، ۱۰۰۰ cm^{-1}-۱۳۰۰ (C-O کششی) بود. در بررسی طیف FT-IR نانوذرات لیپیدی جامد اسپیرونولاکتون، پیک‌های مربوط به گروه‌های عاملی اسپیرونولاکتون مشاهده شدند و تغییری در عدد موج پیک های گروه شاخص اسپیرونولاکتون مانند گروه‌های کربونیل تیو استیل و کربونیل لاکتونی و باند دوگانه مشاهده نشد و در نتیجه تداخل شیمیایی موثری را بین دارو و حامل نشان نداد. در طیف FT-IR مربوط به مخلوط فیزیکی که شامل توین ۲۰، اسپان ۸۰، اسپیرونولاکتون و گلیسیریل مونو استئارات و کیتوسان بود، تغییری در عدد طول موج‌های گروه‌های شاخص ترکیبات به کار رفته دیده نشد، در نتیجه می‌توان گفت بر هم‌کنش شیمیایی بین دارو و سایر اجزا در مخلوط فیزیکی وجود ندارد. در بررسی طیف FT-IR مربوط به پودر کیتوسان پیک‌های شاخص، شامل ۳۴۰۰-۳۲۰۰ cm^{-1} (N-H، O-H کششی)، ۲۹۱۸ cm^{-1} (C-H کششی نامتقارن)، ۲۸۴۹ cm^{-1} (C-H کششی متقارن)، ۱۰۷۸-۱۰۳۰ cm^{-1} (C-O کششی) بوده است. عدم جابه‌جایی پیک‌های گروه‌های شاخص در FTIR حاکی از عدم برهمکنش شیمیایی بین دارو و اجزای فرمولاسیون در فرآورده می باشد.



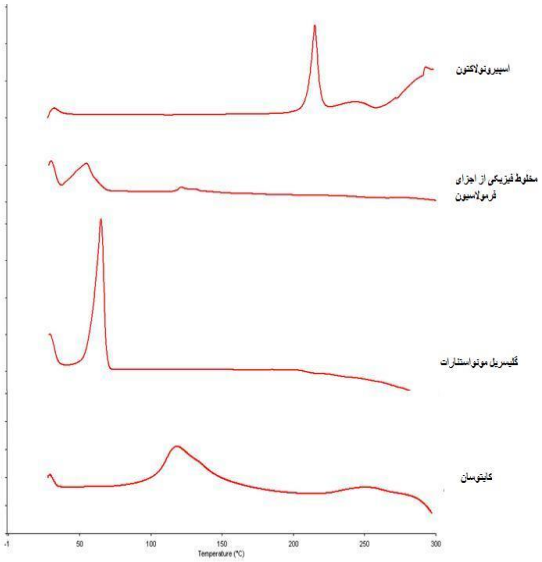
نمودار شماره ۱: طیف FT-IR

مطالعات Differential Scanning Calorimetry

جهت بررسی تداخل و بارگیری مناسب ترموگرام DSC پودر اسپرینولاکتون، گلیسریل منو استئارات، کایتوسان و نانوذرات لیپیدی جامد مورد بررسی قرار گرفت (نمودار شماره ۲). ترموگرام DSC اسپیرونولاکتون

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

خالص پیک گرماگیر تیزی در حدود ۲۱۲ درجه سانتی‌گراد نشان می‌دهد که مربوط به نقطه ذوب کریستال دارو است. وجود این پیک نوک تیز در ترموگرام نشانگر این است که اسپیرونولاکتون در پودر دارویی خود در حالت کریستال می باشد. همچنین در دمای بالاتر از ۲۶۰ درجه سانتی گراد، دارو شروع به تخریب می‌کند. هم‌چنین ترموگرام DSC گلیسریل منو استئارات پیکی در محدوده ۶۷/۲۶۴ – ۵۶/۵۰۴ درجه سانتی‌گراد را که مربوط به نقطه ذوب است نشان می‌دهد. بررسی ترموگرام کیتوسان یک پیک پهن در محدوده ۱۰۰ درجه را نشان می‌دهد که احتمالاً ناشی از دست دادن آب می‌باشد و در دمای بالای ۲۵۰ درجه این ماده تخریب می‌شود. بررسی نانوذرات روکش شده با کیتوسان تنها اندوترم مربوط به ذوب GMS را نشان می‌دهد که این امر به معنای روکش شدن ذرات دارو توسط چربی مربوطه می‌باشد.

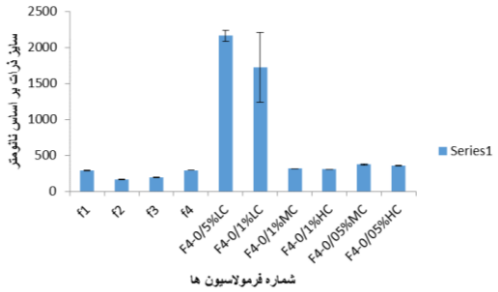


نمودار شماره۲: ترموگرام DSC

بحث

تاثیر مقدار امولسیفایر بر اندازه ذره ای نانوذرات لیپیدی جامد

سه فرمولاسیون (F3، F2، F1) با مقدار ثابت از لیپید و دارو و مقدار متغیر از امولسیفایرهای اسپان ۸۰ و توین ۲۰ تهیه گردید که نتایج به‌ست آمده از بررسی این فرمولاسیون‌ها در جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۳ بیان شده است. با افزایش مقدار امولسیفایر اسپان ۸۰ از ۱/۳۲ گرم به ۳/۳۳ گرم، اندازه نانوذرات به‌طور موثری از ۲۹۳/۵۶±۴/۲۵ درفرمولاسیون شماره ۱ به ۱/۳ ± ۱۹۴/۱۳ در فرمولاسیون شماره ۳ کاهش یافت ($p < ۰/۰۵$). مطالعات انجام گرفته توسط سایر محققان تاییدکننده این نتایج می‌باشد.



نمودار شماره ۳: میانگین اندازه ی نانوذرات لیپیدی جامد و نانوذرات روکش شده با کیتوسان در فرمولاسیون های ۱۶-۱

کلیدری و همکاران در مطالعه ای که بر روی نانو ذرات لیپیدی جامد حامل اسپیرونولاکتون انجام دادند با به کار گیری سه امولسیفایر Span 80، Span 60، Tween 80 و تغییر در میزان آن‌ها در فرمولاسیون‌های متعدد، نشان دادند که با افزایش مقدار امولسیفایر در فرمولاسیون ها اندازه ی ذرات کوچک می‌شود(۶).

تاثیر مقدار امولسیفایر بر پراکندگی اندازه ذره ای

با توجه به جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۳، نتایج بررسی‌های آماری نشان می‌دهند در ۳ فرمولاسیون F3، F2، F1 که مقدار امولسیفایر متغییر است ارتباط معنی‌داری بین تغییر در مقدار امولسیفایر و پراکندگی اندازه ذره‌ای وجود دارد به طوری که با افزایش مقدار امولسیفایر شاخص پراکندگی اندازه ذره‌ای از ۰/۰۰۹ ± ۰/۶۶۵ در فرمولاسیون شماره ۱ به ۰/۰۰۵ ± ۰/۲۴۳ در فرمولاسیون شماره ۳ کاهش پیدا می‌کند ($p < ۰/۰۵$). در مطالعه‌ای که توسط Muller-Goyman و همکاران

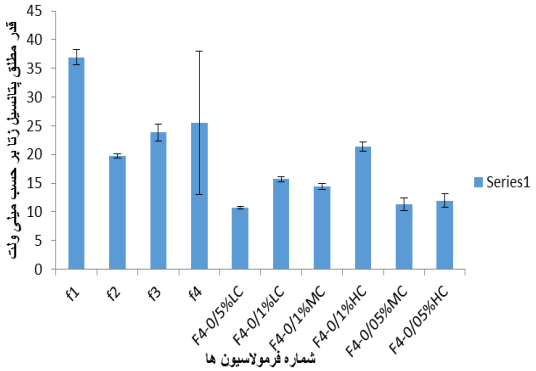
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

جدول شماره ۱: ترکیبات تشکیل دهنده فرمولاسیون ها و میانگین اندازه ی ذرات، پتانسیل زتا، PDI و داروی بارگیری شده، HC: High Chitosan، Chitosan n=3، LC: Low ،MC: Middle Chitosan

F	Spiro g	GMS g	Span ۸۰ g	Tween ۲۰ g	Water Up ml	کیتوسان Low	middle	high	میانگین اندازه ی ذرات nm	میانگین پتانسیل زتا mV	میانگین PDI ذرات	میانگین درصد داروی بارگیری شده		
F1	۰/۱	۱	۱/۳۲	۱	۸۰	–	–	–		SLN	۲۹۳/۵۶±۴/۲۵	-۳۶/۹۳±۱/۳۵	۰/۶۵۶±۰/۰۰۹	۸/۸۴±۱/۸۸
F2	۰/۱	۱	۳/۳۳	۲/۵	۸۰	–	–	–		SLN	۱۶۷/۳±۲/۵۴	-۱۹/۹۳±۰/۴۱۶	۰/۲۲۱±۰/۰۰۶	۵/۸۵±۱/۰۵
F3	۰/۱	۱	۲	۱/۵	۸۰	–	–	–		SLN	۱۹۴/۳±۱/۳	-۲۳/۸±۱/۵	۰/۲۴۳±۰/۰۰۵	۵/۲۲±۰/۹۷
F4	۰/۲	۲	۴	۱/۵	۸۰	–	–	–		SLN	۲۹۴/۶±۰/۹۸۴	-۲۵/۵±۱۲/۵۶	۰/۲۵۵±۰/۰۰۳	۸۸/۳۶±۲/۲۵
F4-0/5%LC	۰/۱	۱	۲	۰/۷۵	۸۰	۰/۵ درصد	–	–		SLN-chitosan	۲۱۶۰/۶۶±۸۱/۰۹	۱۰/۸±۰/۲۶	۰/۹۷±۰/۰۲۸	۲۵/۰۰۳±۳/۷۵
۰/۱	۰/۱	۱	۲	۰/۷۵	۸۰	۰/۱ درصد	–	–		SLN-chitosan	۱۷۲۳/۵±۴۸۱/۶۸	۱۵/۷±۰/۴۵	۰/۶۳۹±۰/۰۱۴	۲۳/۰۸±۲/۸۸
4-0/1%MC	۰/۱	۱	۲	۰/۷۵	۸۰	–	٪۰/۱	–		SLN-chitosan	۳۱۶/۳۳±۰/۸۹۶	۱۴/۴۶±۰/۵۱	۰/۴۳۳±۰/۰۱	۸۵/۸۶±۰/۰۲۵
F4-0/1%HC	۰/۱	۱	۲	۰/۷۵	۸۰	–	–	۰/۱ درصد		SLN-chitosan	۳۰۶/۸±۰/۷۲۱	۲۱/۳±۰/۸۱	۰/۳۵۰±۰/۵۳	۸۷/۸۵±۱/۹۳
F4-0/05%MC	۰/۱	۱	۲	۰/۷۵	۸۰	-	۰/۰۵	–		SLN-chitosan	۳۷۵/۳±۹/۰۳	۱۱/۳۳±۱/۱۵	۰/۹۲۱±۰/۰۳۳	۲۴/۰۴±۵/۶۵
F4-0/05%HC	۰/۱	۱	۲	۰/۷۵	۸۰	–	–	۰/۰۵		SLN-chitosan	۳۵۶/۶±۷/۴۳	۱۱/۹۶±۱/۱۳۷	۰/۸۸۴±۰/۰۳۳	۲۳/۰۶±۶/۶۵

Chitosan - MC: Middle Chitosan- LC: Low Chitosan n=3

در زمینه نانوذرات لیپیدی جامد حامل آلبومین سرم گاوی صورت گرفت، نشان داده شد که با افزایش مقدار امولسیفایر در فرمولاسیون پراکندگی اندازه ذره‌ای کاهش می‌یابد(۱۰). هم‌چنین طبق نتایج به‌ست آمده در مطالعه Rohan Shah و همکاران در زمینه تاثیر نوع ماتریکس لیپیدی و اکسیپیان‌های انتخاب شده بر ویژگی‌های نانوذرات لیپیدی جامد، با افزایش میزان امولسیفایر در فرمولاسیون پراکندگی اندازه ذره‌ای کاهش یافت(۱۱).



نمودار شماره ۴: میانگین قدر مطلق پتانسیل زتای نانوذرات لیپیدی جامد و نانوذرات روکش شده با کیتوسان در فرمولاسیون های ۱۶-۱

تاثیر مقدار امولسیفایر بر پتانسیل زتا

به طور کلی امولسیفایرها بر اساس شارژ الکتریکی سطحی و اعمال دافعه الکتریکی بین ذرات با بار الکتریکی همسان یا دافعه فضایی موجب پایداری یا پراکندگی‌های سوسپانسیونی می‌گردند. امولسیفایرهای غیر یونی در بار الکتریکی سطح ذرات تغییر موثری ایجاد نمی‌کنند بلکه با ایجاد دافعه فضایی موجب پایداری ذرات پراکنده می‌گردند(۱۲). نتایج مربوط به پتانسیل زتا در جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۴ نشان داده شده است.در ۳ فرمولاسیون F3، F2، F1 با ثابت ماندن مقدار دارو و لیپید و افزایش میزان امولسیفایر پتانسیل زتا از ۱/۳۵ ± ۳۶/۹۲- در فرمولاسیون شماره ۱ به ۱/۵ ± ۲۳/۸ در فرمولاسیون ۳، به صورت معنا داری کاهش می یابد ($p < ۰/۰۵$).

در مطالعه‌ای، Rohan Shah و همکاران تاثیر نوع ماتریکس لیپیدی و اکسیپیان‌های انتخاب شده بر ویژگی‌های نانوذرات لیپیدی جامد را مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه ارتباط خطی بین غلظت امولسیفایر Tween 20 و زتا پتانسیل یافت نشد. در میان نانوذرات لیپیدی تولید شده ذراتی که با Tween 20 پوشیده شده بودند با وجود کمتر بودن قدر مطلق زتا پتانسیل شان پایدار ماند که به علت ایجاد پایداری فضایی توسط امولسیفایر بوده است(۱۱). در مطالعه Carne Dal Pizzol و همکاران در زمینه تاثیر نوع سورفکتانت و لیپید به کار رفته در فرمولاسیون نانوذرات لیپیدی جامد در ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی آن‌ها، تاثیر تغییر در غلظت سورفکتانت‌ها (polysorbate 80 lecithin S75) بر پتانسیل زتا مورد ارزیابی قرار گرفت که طبق نتایج به دست

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

آمده، افزایش غلظت سورفاکتانت تاثیر معنی‌داری بر پتانسیل زتا نداشته است و اما با افزایش غلظت سورفاکتانت قدر مطلق پتانسل زتا ۱۵ به ۱۰ کاهش یافت(۱۴،۱۳).

بررسی تاثیرات کیتوسان با ویسکوزیته‌های مختلف low-middle- high بر اندازه ی ذرات

با ساخت فرمولاسیون‌های مختلف و روکش دادن آن‌ها با پلیمر کیتوسان با ویسکوزیته‌های مختلف، روکش نانوذرات با کیتوسان موجب افزایش اندازه‌ی ذرات می‌شودکه به‌دلیل جذب کیتوسان روی قطره‌های روغنی و تشکیل یک لایه ضخیم دور ذرات می‌باشد. باتوجه به جدول شماره ۱ با کاهش درصد کیتوسان low از ۰/۵ به ۰/۱ اندازه‌ی نانوذرات از ۸۱/۰۰ ± ۲۱۶۰/۶۶ در فرمولاسیون F4-0/5%LC به ۴۸۱/۳ ± ۱۷۲۳/۵ در فرمولاسیون F4-0/1%LC کاهش پیدا می‌کند ولی در مورد middle با کاهش غلظت از ۰/۱ به ۰/۰۵، اندازه‌ی ذرات از ۰/۸۹۶ ± ۳۱۶/۳ در فرمولاسیون شماره F4-0/1%MC به ۹/۰۳ ± ۳۷۵/۳۳ در فرمولاسیون شماره F4-0/05%MC اندکی افزایش پیدا می‌کند و در مورد highبا کاهش غلظت از ۰/۱ به ۰/۰۵ اندازه‌ی ذرات از ۰/۷۲۱ ± ۳۰۶/۸ در فرمولاسیون شماره F4-0/1%HC به ۷/۴۳ ± ۳۵۶/۶ در فرمولاسیون شماره F4-0/05%HC اندکی افزایش پیدا می‌کند. بین کیتوسان با ویسکوزیته‌های مختلف کم‌ترین سایز مشاهده شده مربوط به نوع high می‌باشد. در مطالعه‌ای که توسط Sarmento و همکاران روی نانو ذرات انسولین روکش شده با کیتوسان انجام شد نشان داد که روکش با کیتوسان موجب افزایش سایز ذرات می‌شود(۱۳).

بررسی تاثیرات کیتوسان با ویسکوزیته های مختلف low-middle- high بر پتانسیل زتا

با توجه به جدول شماره ۱ و نمودار شماره ی ۴، روکش دادن نانوذرات لیپیدی جامد اسپیرونولاکتون با پلیمر کیتوسان موجب تغییر در علامت عددی زتا می‌شود به طوری که پتانسیل زتا در نانوذرات لیپیدی جامد در فرمول (۱۲/۵۶ ± ۲۵/۵-)F4 که به ترتیب با کیتوسان‌های high، middle، low روکش داده شده اند به (۰/۸۱ ± ۲۱/۳) F4-0/1%HC، (۰/۵۱ ± ۱۴/۴۶) F4-0/1%MC، (۰/۴۵ ± ۱۵/۷) F4-0/1%LC تغییر یافت.

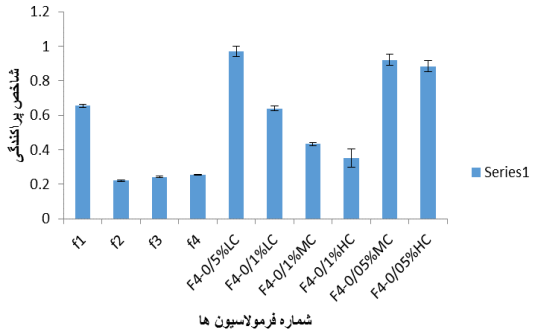
در مطالعه‌ای که توسط یانگ و همکاران برای بهبود پایداری، رهش، ویژگی‌های زیست چسبی و جذب سلولی نانوذرات انجام شد، مشاهده گردید که روکش نانوذرات با کیتوسان موجب تغییر در علامت و مقدار عددی پتانسیل زتا می شود(۵).

بررسی تاثیرات کیتوسان با ویسکوزیته‌های مختلف low-middle- high بر شاخص پراکندگی نانوذرات

شاخص پراکندگی اندازه ذره‌ای نانوذرات لیپیدی جامد (PDI) در محدوده ۰/۵-۰ به معنای یکنواخت بودن پراکندگی اندازه ذره‌ای می‌باشد. روکش نانوذرات اسپیرونولاکتون با کیتوسان موجب افزایش پراکندگی ذره‌ای می‌شود. نتایج مربوط به PDI در جدول شماره‌ی ۱ و نمودار شماره‌ی ۵ نشان داده شده است. بهترین شاخص پراکندگی مربوط به فرمولاسیون (۰/۰۵۳ ± ۰/۳۵۰) F4-0/1%HC که با غلظت ۰/۱ درصد کیتوسان می باشد و با تغییر غلظت کیتوسان شاخص پراکندگی به طور موثری افزایش می‌یابد ($p < ۰/۰۵$) به طوری که مشاهده می‌شود با تغییر غلظت از ۰/۵ درصد به ۰/۰۵ درصد میزان شاخص پراکندگی ۰/۰۲۸ ± ۰/۹۷ و ۰/۰۳۳ ± ۰/۸۸۴ تغییر یافت. هم‌چنین در مورد تاثیر نوع کیتوسان مشاهده شد که بهترین شاخص پراکندگی مربوط به کیتوسان high می‌باشد (۰/۰۵۳ ± ۰/۳۵۰). با تغییر نوع کیتوسان به low و middle شاخص پراکندگی به ترتیب ۰/۰۱۴ ± ۰/۶۳۹ و ۰/۰۱ ± ۰/۴۳۳تغییر یافت.

در مطالعه‌ای که توسط Sarmento و همکاران روی نانوذرات انسولین روکش شده با کیتوسان انجام شد، نشان داد که روکش با کیتوسان موجب افزایش در پراکندگی ذرات می شود(۱۳).

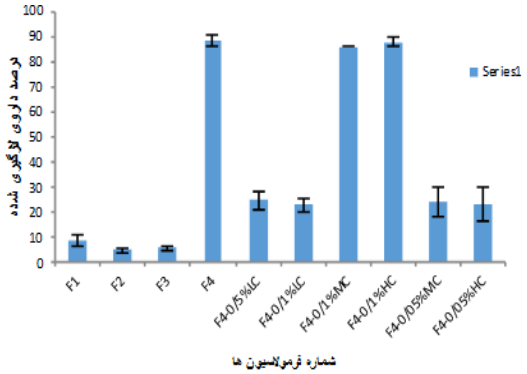
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]



نمودار شماره ۵: میانگین PDI نانوذرات لیپیدی جامد و نانوذرات روکش شده با کیتوسان در فرمولاسیون های ۱۶-۱

بررسی میزان بارگیری دارو

نتایج مربوط به بارگیری دارو در نانوذرات لیپیدی و فرمولاسیون های روکش شده با کایتوسان در جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۶ نشان داده شده است. میزان بارگیری دارو با افزایش میزان اسپان ۸۰ از ۱/۳۲ گرم به ۴ گرم از ۱/۸۸±۸/۸۴ در فرمولاسیون F1 به ۲/۲۵±۸۸/۳۶ در فرمولاسیون F4 بصورت موثری افزایش یافت ($p<۰/۰۵$). روکش کردن فرمولاسیون F4 با کایتوسان (F4-0/1%MC و F4-0/1%HC) تغییر معناداری در میزان بارگیری دارو نداشته است. Danila Ridolfi و همکارانش روی نانوذرات لیپیدی جامد و نانوذرات لیپیدی جامد روکش شده با کایتوسان دارو ترتینوین مطالعه انجام دادند و رابطه معنا داری بین بارگیری نانوذرات لیپیدی جامد و نانوذرات لیپیدی جامد روکش شده با کایتوسان نیافتند(۱۵).

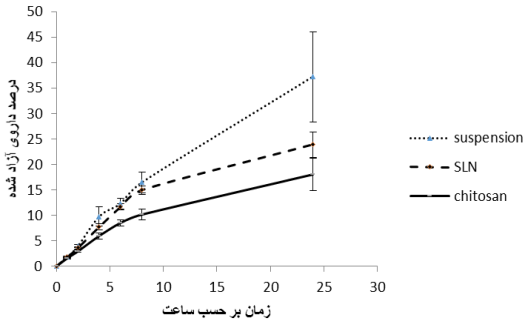


تصویر شماره ۶: میانگین درصد داروی بارگیری شده نانوذرات روکش شده با کیتوسان در فرمولاسیون های ۷ و ۸

بررسی میزان داروی آزاد شده در محیط انحلال

با توجه به بررسی‌های انجام گرفته SLN های روکش شده با کیتوسان نسبت به خود نانوذرات لیپیدی جامد و نانوسوسپانسیون، سرعت آزاد سازی کم‌تری دارند. طبق نمودار شماره ۷ آزاد سازی اسپیرونولاکتون با روکش کیتوسان high ازغشای دیالیز از همان ساعت‌های اول به کندی انجام شد و به‌طور معنی‌داری در ساعت ۲ از ۰/۲۳۱±۲/۹۲درصد تا ساعت۲۴ به۳/۱۴۶±۱۸/۰۰۱ درصد، داروی کم‌تری را نسبت به نانوسوسپانسیون اسپیرونولاکتون در ساعت ۲ از ۰/۲۹۱ ± ۳/۹۴ درصد تا ساعت ۲۴ به ۸/۹۱۸ ± ۳۷/۱۶ آزاد نمود (جدول شماره۲) ($p < ۰/۰۵$). با توجه به نمودار شماره ۷ آزاد سازی اسپیرونولاکتون با روکش کیتوسان high از غشای دیالیز به طور موثری از نانوذرات لیپیدی جامد در طی ۲۴ ساعت کم‌تر بوده است ($p < ۰/۰۵$). نانو ذرات روکش شده با کیتوسان از ساعت اول تا ۲۴ساعت بعد رهشی آهسته دارند. روکش نانو ذرات با کیتوسان یک لایه ضخیمی را اطراف هسته لیپیدی تشکیل می‌دهد که منجر به آزادسازی آهسته دارو می‌شود پس می‌توان گفت روکش دادن نانوذرات با پلیمر کیتوسان موجب کنترل در سرعت آزاد سازی دارو می‌شود.

وانگ و همکاران در مطالعه‌ای برای افزایش کارایی نانوذرات لیپیدی سیس پلاتین در درمان سرطان وابسته به گردن نشان دادند که نانوذرات روکش‌شده با کیتوسان نسبت به نانو ذرات لیپیدی سرعت آزادسازی کم‌تری دارند(۱۵).



نمودار شماره ۷: مقایسه آزاد سازی داروی اسپیرونولاکتون از سه فرم نانوسوسپانسیون، نانوذرات لیپیدی جامد و نانوذرات روکش شده با کیتوسان در محیط انحلال در زمان های مختلف

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

در مطالعه‌ای که توسط یانگ لی و همکاران برای بهبود رهش نانوذرات لیپیدی و کنترل آزادسازی آن انجام گرفت، نشان داده شد که نانوذرات روکش شده با کیتوسان نسبت به نانو ذرات روکش داده شده با پولوکسامر ۱۸۸، و نانو ذرات روکش شده با پولوکسامر ۱۸۸ و پلی‌اتیلن گلیکول سرعت آزادسازی کم‌تری دارند(۱۵).

جدول شماره۲: مقایسه آزاد سازی داروی اسپیرونولاکتون از سه فرم نانوسوسپانسیون، نانو ذرات لیپیدی جامد و نانو ذرات روکش شده با کیتوسان high در محیط انحلال در زمان های مختلف

زمان بر حسب ساعت	درصد داروی آزاد شده به صورت تجمعی بر حسب میلی گرم		
	F4-0/1%HC	F4	نانوسوسپانسیون
۱	۱/۵۶±۰/۱۶۶	۱/۷۷±۰/۲۱۷	۱/۷۸±۰/۱۲۲
۲	۲/۹۲±۰/۲۳۱	۳/۵۹±۰/۲۳۱	۳/۹۴±۰/۲۹۱
۴	۵/۹۵±۰/۶۰۹	۷/۷۱±۰/۶۱۳	۹/۷۶±۱/۸۶۲
۶	۸/۵۰±۰/۵۹۵	۱۱/۶۳±۰/۵۸۲	۱۲/۲۸±۱/۰۵۶
۸	۱۰/۱۳±۱/۰۵۱	۱۴/۹۴±۰/۸۴۵	۱۶/۴۵±۱/۹۹
۲۴	۱۸/۰۰۱±۳/۱۴۶	۲۳/۸۹±۲/۴۶۹	۳۷/۱۶±۸/۹۱۸

References

1. Mueller RH, Mäder K, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art. Eur J Pharm Biopharm 2000; 50(1): 161-177.
2. Bhushan B. Encyclopedia of nanotechnology. Netherlands; Springer 2012.
3. Rohit B, Pal KI. A method to prepare solid lipid nanoparticles with improved entrapment efficiency of hydrophilic drugs. Curr Nanosci 2013; 9(2): 211-220.
4. Dammak I, Bittante AMQB, Lourenço RV, do Amaral Sobral PJ. Properties of gelatin-based films incorporated with chitosan-coated microparticles charged with rutin .Int J Biol Macromol 2017; 101: 643-652
5. Y Luo Y, Teng Z, Li Y, Wang Q. Solid lipid nanoparticles for oral drug delivery: chitosan coating improves stability, controlled delivery, mucoadhesion and cellular uptake. Carbohydr Polym 2015; 122: 221-229.
6. Schäfer-Korting M, Mehnert W, Korting HC. Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin diseases. Adv Drug Deliv Rev 2007; 59(6): 427-443.
7. Limayem Blouza I, Charcosset C, Sfar S, Fessi H. Preparation and characterization of spironolactone-loaded nanocapsules for paediatric use. Int J Pharm 2006; 325(1-2): 124-131.
8. Kelidari HR, Saeedi M, Akbari J, MortezaSemnani K, Gill P,Valizadeh H, et al. Formulation optimization and in vitro skin penetration of spironolactone loaded solid lipid nanoparticles. Colloids Surf B Biointerfaces 2015; 128: 473-479.
9. Laouini A, Jaafar-Maalej C, Sfar S, Charcosset C, Fessi H. preparation using a hollow fiber membrane contactor--application to spironolactone encapsulation. Int J Pharm. 2011; 415(1-2): 53-61.
10. Schubert MA, Müller-Goymann CC. Characterisation of surface-modified solid lipid nanoparticles (SLN): influence of lecithin and nonionic emulsifier. Eur J Pharm Biopharm 2005; 61(1-2): 77-86.
11. Shah R, Eldridge D, Palombo E, Harding I. Optimisation and stability assessment of solid lipid nanoparticles using particle size and zeta potential. J Phys Sci 2014; 25(1): 59-75.
12. Anarjan N, Tan CP. Effects of selected polysorbate and sucrose ester emulsifiers on the physicochemical properties of astaxanthin

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

nanodispersions. Molecules 2013; 18(1): 768-777.

13. Fonte P, Andrade F, Araújo F, Andrade C, Neves Jd, Sarmento B .Chitosan-coated solid lipid nanoparticles for insulin delivery. Methods Enzym 2012; 508: 295-314.
14. Pizzol CD, Filippin-Monteiro FB, Restrepo JA, Pittella F, Silva AH, Alves de Souza P, et al. Influence of surfactant and lipid type on the physicochemical properties and biocompatibility of solid lipid nanoparticles. Int J Environ Res Public Health 2014; 11(8): 8581-8596.
15. Wang JY, Wang Y, Meng X. Chitosan nanolayered cisplatin-loaded lipid nanoparticles for enhanced anticancer efficacy in cervical cancer. Nanoscale Res Lett 2016; 11(1): 524.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]