

معرفی نانوبلورها به عنوان یک فناوری نوین در تولید نوشیدنی‌ها و محصولات غذایی فراسودمند

ساناز قاسمی^۱، سید مهدی جعفری^{۲*}

۱- کارشناس ارشد مهندسی علوم و صنایع غذایی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان

۲- دانشیار مهندسی علوم و صنایع غذایی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۷/۲۰ تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۱/۲۷

پیام‌نگار: Smjafari@gau.ac.ir

چکیده

یکی از فناوری‌های موفق در صنعت داروسازی برای انتقال کنترل شده داروها، فناوری نانوبلورهاست که می‌توان از این فناوری در صنایع غذایی نیز بهره گرفت. نانوبلورها موادی‌اند که دست‌کم دارای یک بعد کوچکتر از ۱۰۰ نانومترند و از یک یا چند اتم در آرایش بلوری تشکیل می‌شوند، یا به معنی دیگر نانوذراتی با ماهیت بلوری هستند. نانوبلورها به دو صورت می‌توانند برای حمل مواد مؤثر به کار روند: ۱. نانوبلورها خود حامل ماده مؤثر باشند، ۲. نانوبلورهای زیست فعال که به‌خاطر شرایط محیط یا فرآوری، مانند pH اکسیژن، نور و دما در معرض تجزیه شدن‌اند، می‌توانند با یک لایه بسیاری محافظ پوشیده شوند و ماده مؤثر را انتقال دهند. در حالت اول نانوبلورهای چون سلولز، کیتین و نشاسته با پیوند دادن با ماده مؤثر مورد نظر به عنوان حامل عمل می‌کنند. برای تهیه این نانوبلورها از روش‌های مختلفی چون هیدرولیز اسیدی، هیدرولیز آنزیمی، نانوسوب‌دهی و روش‌های مکانیکی مانند همگن‌سازی با فشار بالا و سایش دانه‌ای استفاده می‌شود. در حالت دوم نیز از بسیاری مانند هیدروکلئیدها، پلی‌متاکریلات و پلی‌لاکتیدها می‌توان به عنوان پوشش استفاده کرد. با توجه به نحوه استفاده فناوری نانوبلورها در صنعت داروسازی، می‌توان گفت نوشیدنی‌ها و محصولات غذایی فراسودمند، بازار هدف آینده‌ی این فناوری خواهند بود.

کلیدواژه‌ها: ریزپوشانی، نانوبلور، محصول فراسودمند، نانوسوب‌دهی.

۱. مقدمه

فناوری نانوبلورها یکی از فناوری‌های موفق در صنعت داروسازی برای انتقال کنترل شده داروها به‌شمار می‌آید. به نظر می‌رسد این فناوری پتانسیل‌های زیادی برای کاربرد در صنعت غذا دارد. بنابر تعریف، نانوبلورها عبارت‌اند از موادی که دست‌کم یک بعد از آن کوچکتر از ۱۰۰ نانومتر و از یک یا چند اتم در آرایش بلوری تشکیل

امروزه مصرف بسیاری از داروها به دلیل حلالیت کم یا زیاد با مشکلاتی همراه است. یکی از راه‌های مناسب برای رفع این مشکل، استفاده از نانوبلورهاست که در صنعت و آزمایشگاه به‌کار بردنی‌اند و * گرگان، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان، دانشکده صنایع غذایی، گروه مهندسی مواد و طراحی صنایع غذایی

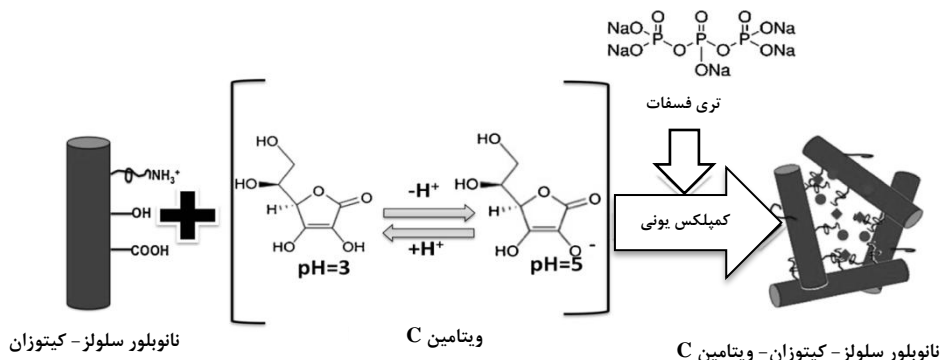
پاشندگی نانوبلور و عصاره خرما را در مخلوط به ۱ از روغن آفتابگردان و اسپن ۸۰ اضافه، و به صورت ریزامولسیون تهیه کردند. با افزودن تدریجی استیک اسید به ریزامولسیون حاصل، امولسیون ناپایدار شد و ذرات حامل عصاره به دست آمد. این پاشندگی را در دستگاه مرکزگریز قرار دادند و سپس با خشک کن تحت خلا پودر ریزپوشانی شده آن تهیه شد. اندازه ذرات به دست آمده ۱۹۸ نانومتر و بازده ریزپوشانی نیز ۶۲٪ بود.

از نانوبلور سلولز به عنوان حامل دارویی بهره گرفتند و سمی بودن و پتانسیل این نانوبلور را در انتقال ماده مؤثر بررسی کردند. نانوبلورها با فلئورسانی نشاندار شدند تا ورود آن‌ها به سلول‌ها قابل پیگیری باشد. به این نتیجه رسیدند که سلولز برای بدن سمی نیست و نشان دادند که نانوبلور سلولز از این پتانسیل برخوردار است که نقش حامل ماده مؤثر را بازی کند.

در پژوهشی دیگر نیز، اخلاقی و همکاران (۲۰۱۴)، از نانوبلور سلولز متصل به کیتوزان برای ریزپوشانی کردن ویتامین C استفاده کردند. بازدهی که برای pH معادل با ۳ و ۵ به دست آوردند، به ترتیب، ۷۱/۶ و ۹۱ بوده است. نتایج رهایش این ویتامین را بررسی کردند و نتیجه نشان داد که بعد از ۲۰ روز رهایش آغاز شده است. ویتامین C در این سیستم مقاومت مطلوبی داشت. در شکل (۱)، نحوه تشکیل این کمپلکس را در این پژوهش مشاهده می‌کنید که تشکیل کمپلکس یونی با استفاده از تری فسفات انجام گرفته است. بازده pH بالا و مقاومت زیاد آن باعث شد این کمپلکس گزینه مناسبی برای کاربردهای فراسودمند باشد.

شده باشند و به بیان دیگر، نانوذرات ماهیت بلوری دارند [۱]. نانوبلورها دارای مزایای زیادی‌اند که از جمله افزایش حلالیت اشباع، افزایش سرعت انحلال، احتمال ایجاد ساختارهای نامنظم و بی‌شکل^۱، بهبود ویژگی‌های زیستی، قابلیت چسبندگی به سطح را می‌توان برشمرد. افزایش حلالیت اشباع موجب افزایش فشار انحلال نانوبلورها می‌شود. نانوبلورها در حالت تعادل اینگونه‌اند که تعداد مولکول‌هایی از بلورها که حل می‌شوند، با تعداد مولکول‌هایی که تبلور مجدد می‌شوند در تعادل‌اند. در بعد نانو که فشار انحلال را افزایش می‌دهد، تعادل را به سمت انحلال مولکول بیشتر تغییر می‌دهد. با کاهش اندازه ذره این بلورها، سطح تماس بین ذره و محیط پیرامونی افزایش می‌یابد و در نتیجه قابلیت چسبندگی به سطح و سرعت انحلال (که به میزان سطح تماس مرتبط است) افزایش می‌یابد [۲]. نانوذرات نسبت به ذرات بزرگتر دارای مساحت سطح بزرگتری‌اند؛ بنابراین، بهتر حل می‌شوند و در نتیجه از نظر جذب و اثربخشی بهتر عمل می‌کنند [۱ و ۲]. به طور کلی، از نانوبلورها به دو صورت از این قرار بهره می‌گیرند: ۱. نانوبلورها خود حامی برای مواد مؤثراند؛ ۲. نانوبلورهای زیست فعال که به دلیل شرایط محیطی یا فرآوری مانند pH، اکسیژن، نور و دما در معرض تجزیه شدن‌اند، می‌توانند با یک لایه بسپاری محافظ پوشیده شوند که به آن ریزپوشانی هم می‌گویند.

در پژوهشی، جیوان و همکاران (۲۰۱۴)، عصاره هسته خرما را با نانوذرات بلوری نشاسته ریزپوشانی کردند. آنان بعد از تهیه عصاره هسته خرما، پاشندگی از نانوبلورهای نشاسته را به روش هیدرولیز اسیدی با هیدروکلریک اسید تهیه کردند. سپس مقدار مشخصی از



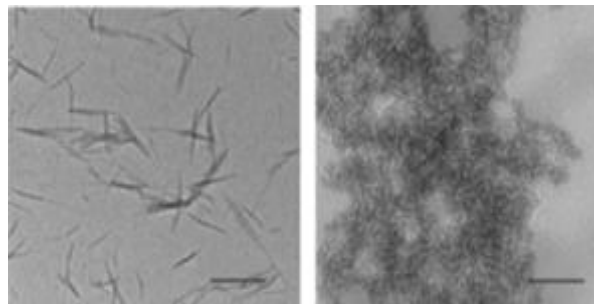
شکل ۱. تشکیل نانوبلور حامل ویتامین C [۴].

۲. نانوبلورهای حامل

با بررسی فناوری نانوبلورها و مزایا و معایب آن و نحوه عملشان در صنعت داروسازی، این فناوری را می‌توان به صنایع غذایی هم وارد کرد. هدف از این مطالعه، معرفی نانوبلورهای حامل، نانوبلورهای زیست فعال ریزپوشانی شده و روش‌های تشکیل آن‌ها به منظور کاربرد و گسترش این فناوری در صنعت غذاست.

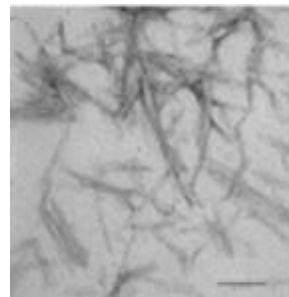
نانوبلورهای پلی‌ساکاریدی مانند سلولز، نشاسته، کیتین می‌توانند به عنوان حامل مواد مؤثر باشند و با پیوند دادن با آن ماده، آن را به محل مورد نظر برسانند. سلولز، نشاسته و کیتین شامل نواحی بلوری و بی‌شکل‌اند که برای تبدیل شدن به شکل بلوری باید ناحیه بی‌شکل آنها حذف شود که این عمل با استفاده از روش‌های مختلف انجام می‌گیرد [۵].

مطابق شکل (۳) مشاهده می‌شود، نانوبلورهای سلولز و کیتین، میله مانند و نانوبلورهای نشاسته، پلاکت مانندند. این نانوبلورها با کمک مقادیر ناچیزی از پایدارکننده‌هایی چون بسپارها یا روسطح‌ها پایدار می‌شوند. همچنین، ویژگی برجسته نانوبلورها این است که در سطح خود دارای گروه‌های زیاد هیدروکسیل‌اند که باعث شده قابل امتزاج در بسپارهای قطبی باشند [۶].



(ب)

(الف)

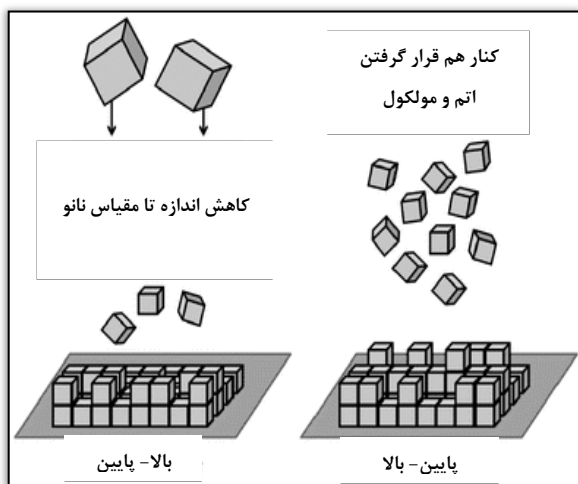


(پ)

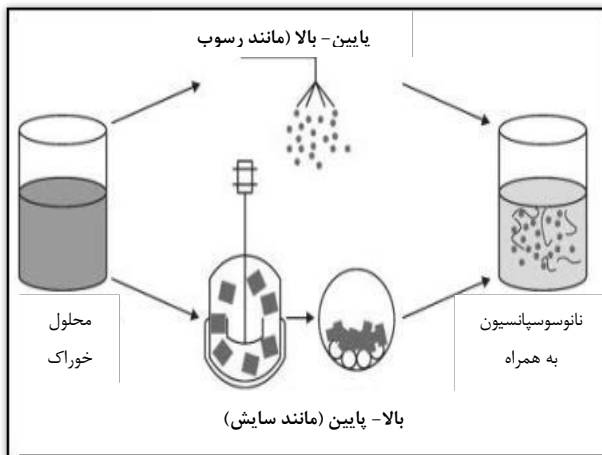
۱-۲ روش‌های تولید نانوبلورهای حامل

این روش‌ها در ابتدا به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند و نموداری از این دو روش را در شکل (۳) مشاهده می‌کنید که عبارتند از:

- بالا-پایین^۱: در این روش از مولکول‌های درشت‌تر و در مقیاس میکرو شروع می‌شود و با شکسته شدن، به مقیاس نانو می‌رسند.
- پایین-بالا^۲: در این روش از اتم یا مولکول آغاز می‌شود و معمولاً با روش رسوب‌دهی تا رسیدن به نانوبلور رشد می‌کند.



(الف)



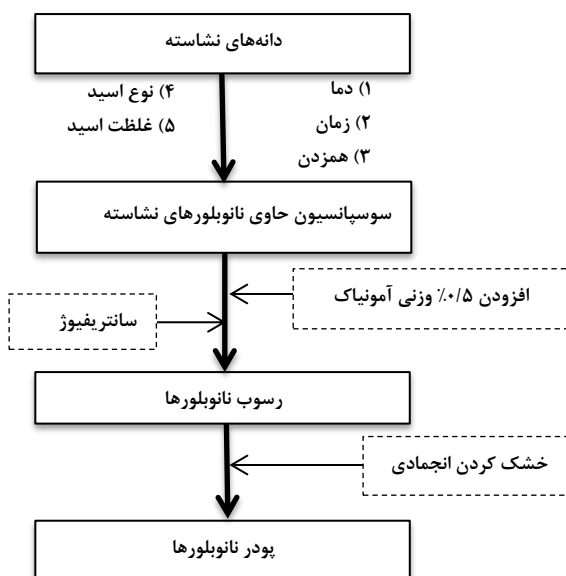
(ب)

شکل ۳. نمایش دو روش کلی بالا-پایین و پایین-بالا. (الف) با در نظر گرفتن اندازه ذرات: (ب) با در نظر گرفتن مثالی برای هر روش و نمایش نحوه عمل

شکل ۲. شکل نانوبلورها: (الف) نانوبلور نشاسته؛ (ب) نانوبلور کیتین؛ (پ) نانوبلور سلولز [۶].

1. Top-Down
2. Down-Top

نشاسته، نانوبلورها رسوب می‌کنند و با خشک کردن انجمادی، پودر نانوبلور نشاسته تهیه می‌شود. در اینجا نیز برای پایداری دمایی بیشتر نانوبلورها، قبل از سانتریفوژ به سوسپانسیون مقداری آمونیاک اضافه می‌شود [۹ و ۱۰].



شکل ۴. مثالی از روش هیدرولیز اسیدی [۱۰].

۲-۱-۲ هیدرولیز آنزیمی

در این روش از یک آنزیم برای حذف قسمت بی‌شکل ماده مورد نظر استفاده می‌شود. طی پژوهشی، کیم و همکاران (۲۰۱۳)، برای تولید نانوبلور نشاسته از آلفا آمیلاز برای حذف قسمت‌های بی‌شکل استفاده کردند و اتانول را تحت تأثیر فراصوت قرار دادند. قطر متوسط ذرات باقی مانده حدود ۵۰۰ نانومتر بود که در واقع همان پلاکتها بودند و بازده کار تنها حدود ۵ تا ۶ درصد بوده است. ذرات به‌دست آمده ناپایدار بودند و بر اثر وارد آمدن نیروهای فیزیکی مانند فراصوت تخریب می‌شدند. بنابراین، این روش به تنهایی نتوانست مناسب باشد؛ از این رو روش ترکیبی پیشنهاد شده است. مثلاً، از روش ترکیبی آنزیمی-اسیدی استفاده شد. ابتدا ۲ ساعت تحت تیمار آنزیمی گلوکوا آمیلاز قرار گرفت و سپس تیمار اسیدی انجام گرفت. تیمار با آنزیم راه نفوذ اسید را گشود و باعث افزایش سرعت فرایند شد. فرایندی را که ۵ روز در حالت اسیدی طول می‌کشد، در ۴۵ ساعت انجام داد.

حال اگر روش‌های تهیه نانوبلورها به صورت مفصلتری بررسی شود، به روش‌های هیدرولیز اسیدی، هیدرولیز آنزیمی، نانورسوب‌دهی و روش‌های مکانیکی می‌توان اشاره کرد [۷] که در ادامه هر یک به طور کامل توضیح داده می‌شوند:

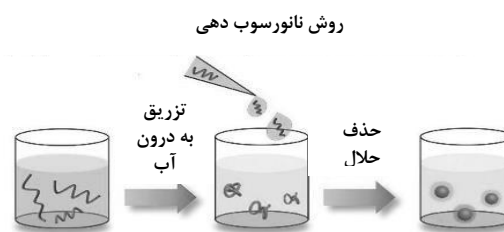
۲-۱-۱ هیدرولیز اسیدی

در این روش از هیدروکلریک اسید (HCl) و هیدروژن سولفات (H_2SO_4) برای هیدرولیز استفاده می‌شود تا قسمت‌های بی‌شکل ماده مورد نظر حذف شود و به شکل بلوری درمی‌آید. هیدرولیز با هیدروژن سولفات، به مدت ۵ تا ۷ روز طول می‌کشد، در صورتی که هیدرولیز با هیدروکلریک اسید به بیش از ۱۵ روز نیاز دارد. در هیدرولیز با هیدروژن سولفات، گروه‌های سولفات بر روی سطح نانوبلور حاصل برجای می‌ماند که باعث بهبود قابلیت پخش شونده‌گی در آب و پایداری بیشتر سوسپانسیون می‌شود، از سوی دیگر، با پایداری دمایی آن را کاهش می‌دهد. در مقایسه، نانوبلورهایی با پایداری دمایی بالاتر ممکن است از هیدرولیز با HCl حاصل شوند اما سوسپانسیون به‌دست آمده به راحتی در آب رسوب می‌کند و پخش شونده‌گی (پراکندگی) ضعیفی را بروز می‌دهد. برای قابلیت پراکندگی پدانه در آب و پایداری دمایی زیاد، می‌توان مخلوط اسیدی متشکل از هیدروکلریک اسید و یک اسید آلی مانند استیک اسید یا بوتیریک استفاده کرد [۸]. در حالتی که از اسید هیدروژن سولفات در فرایند تولید نانوبلورها استفاده شود و هدف خشک کردن و تولید پودر باشد، با افزودن مقدار کم (۰/۵٪ وزنی) آمونیاک به سوسپانسیون، پایداری گرمایی نانوبلورها را می‌توان افزایش داد [۹].

مثلاً، پاتوکس و همکاران (۲۰۰۳) شرایط بهینه هیدرولیز اسیدی برای تهیه نانوبلورهای نشاسته با HCl و H_2SO_4 و اثر آن‌ها بر شکل بلورها و ماهیت محصول بررسی کردند. طبق شکل (۴)، آنها سوسپانسیونی از نشاسته با غلظت ۱۴/۶۹٪ در اسید هیدروژن سولفات ۳/۱۶ mol/L تهیه کردند. همانطور که در شکل نیز مشخص است، در این مرحله دما، زمان، همزدن، نوع و غلظت اسید از شاخص‌های مؤثر به‌شمار می‌آیند، بنابراین در دمای ۴۰ درجه (تا از ژلاتینه شدن و تخریب بلورهای دانه‌های نشاسته جلوگیری کند) و با همزدن با دور ۱۰۰ rpm/min به مدت ۵ روز عمل هیدرولیز را انجام دادند. سپس با سانتریفوژ سوسپانسیون حاوی نانوبلورهای

۳-۱-۲ نانورسوب‌دهی

در این روش دو فاز مختلف تهیه می‌شوند که فاز اول فاز آلی و فاز دوم فاز آبی است. در فاز ارگانیک (آلی)، حلال آلی ماده موثر را در خود حل می‌کند و فاز آبی حاوی یک ضدحلال قابل امتزاج در آب است. فاز آلی کم کم به فاز آبی اضافه و سپس همزده می‌شود و رسوب بلور در ابعاد نانو ایجاد می‌کند. یکی از مزایای این روش امکان استفاده از گستره وسیعی از حلال‌هاست. اما محدودیت این روش، باقی ماندن حلال در محصول نهایی و نیاز به محلول بودن ماده مؤثر در حداقل یک حلال است [۱۲]. این روش ساده و مقرون به صرفه است و نیازی به تجهیزات گران‌قیمت ندارد. علاوه بر آن، به دلیل عدم نیاز به انرژی زیاد برای انجام آن، احتمال تخریب ماده فعال نیز کاهش می‌یابد. گاه با استفاده از این روش، مواد بی‌شکل نیز تولید می‌شوند که سرعت انحلال ماده فعال را افزایش می‌دهد. عیب وجود ماده بی‌شکل این است که حالت‌های بی‌شکل با انرژی زیادتر تمایل دارند به شکل بلوری برسند که پایدارتر است و این مورد بر پایداری ماده مؤثره تاثیر خواهد نهاد [۱].



شکل ۵. تولید نانوبلورها به روش رسوبی [۱۲].

در این روش، برخی از عوامل بر اندازه و یکسان‌سازی ذرات تأثیرگذار هستند مانند سرعت چرخش، نسبت حلال به ضد حلال، مقدار ماده مؤثر و دما، که با افزایش سرعت چرخش و نسبت ضد حلال به حلال هسته‌زایی بهتر صورت می‌گیرد و در نتیجه ذرات کوچک‌تر تولید می‌شوند. میزان ماده مؤثر وارد شده نیز نباید زیاد باشد، زیرا موجب افزایش احتمال انباشت ذرات به دور هم و بزرگ‌تر شدن آنها می‌شود. در این روش معمولاً دما را نیز پایین در نظر می‌گیرند زیرا در دمای پایین‌تر اشباع‌پذیری سریع‌تر است و همچنین، با توجه به گرمازا بودن واکنش هسته‌زایی، هرچه دما کمتر باشد، هسته‌زایی بهتر انجام می‌شود [۱۳].

۴-۱-۲ روش مکانیکی

این روش با ابزارها و دستگاه‌های مختلفی انجام می‌شود و آن را می‌توان به چند روش تقسیم کرد که دو روش رایج و پرکاربرد آن روش همگن‌سازی با فشار زیاد و روش سایش دانه‌ای است که در ادامه هر یک شرح داده می‌شود.

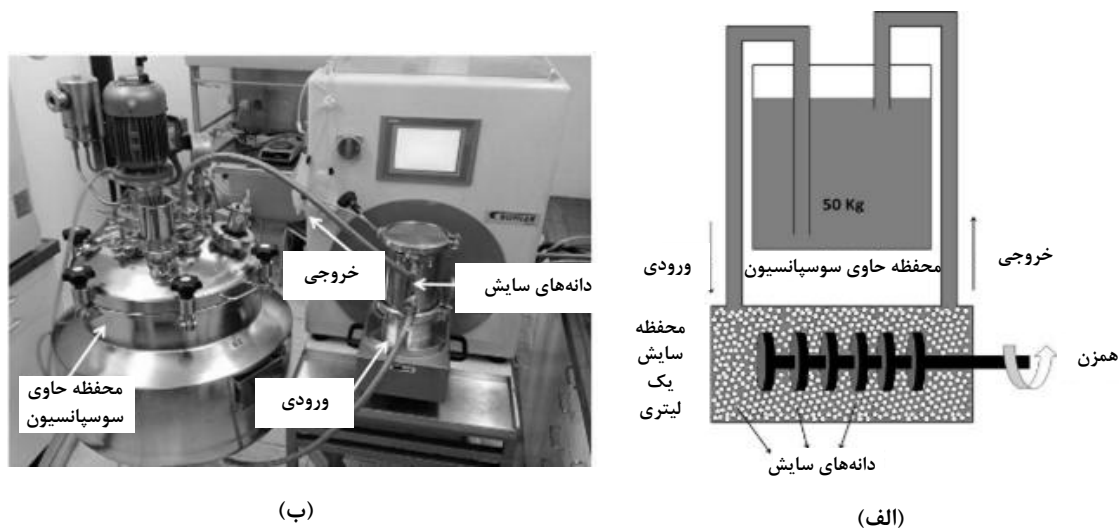
۱-۴-۱-۲ روش سایش دانه‌ای^۱

در این روش، سوسپانسیونی از پودر بلورها، روسطح و آب وارد محفظه سایش حاوی دانه‌های سایشی^۲ با جنس شیشه، زیرکونیم اکسید یا رزین پلی استایرن، می‌شوند و بلورها در بین این دانه‌ها چرخش می‌کنند. با حرکت دانه‌ها بر روی هم ذرات ماده مؤثر کوچک می‌شوند و نانوسوسپانسیون (سوسپانسیونی حاوی نانوبلورها) تهیه می‌شود [۱۴].

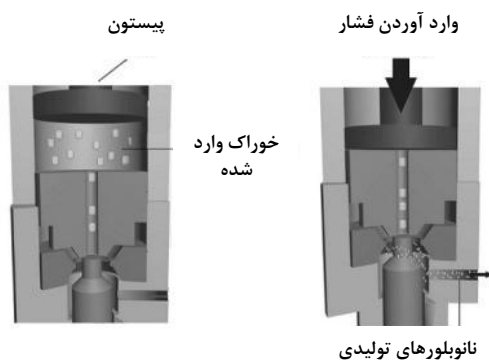
بهینه‌سازی این روش به عواملی چون میزان ماده مؤثره، تعداد دانه‌های سایشی، سرعت سایش، زمان سایش و دما بستگی دارد که اگر میزان ماده مؤثر و زمان سایش زیاد باشد، احتمال انباشت ذرات و کلوخه شدن آن‌ها افزایش می‌یابد. با افزایش سرعت سایش و نیز تعداد دانه‌های سایشی، میزان انرژی مصرفی توسط دستگاه بیشتر می‌شود که از نظر اقتصادی مقرون به صرفه نیست. در برخی گزارش‌ها ذکر شده است که کاهش دما از کلوخه شدن ذرات جلوگیری می‌کند. به همین دلیل، در بسیاری از فرایندهای تولید، با وارد کردن نیتروژن مایع دمای محفظه سایش را کاهش می‌دهند [۱۵].

این فرایند در حجم‌های مختلف از میلی‌لیتر تا لیتر قابل استفاده است و در نتیجه در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی و نیز در صنعت قابلیت اجرا دارد. این روش تولید در مقایسه با تکنیک رسوبی، نیاز به انرژی بیشتری دارد. به علاوه، این نگرانی نیز وجود دارد که با سایش دانه‌ها ترکیباتی از آنها وارد محصول شود و محصول نهایی را آلوده کند. همچنین این روش زمان‌بر است و این زمان ممکن است از چند ساعت تا چند روز باشد که احتمال آلودگی میکروبی فرآورده را افزایش می‌دهد [۱].

1. Pearl Milling Technique
2. Milling Pearls



شکل ۶. نحوه عمل سایش دانه‌ای: (ب) دستگاه سایش دانه‌ای [۱۵].



شکل ۷. روش همگن‌سازی [۱۶].

۲-۱-۵ روش ترکیبی

در این روش آمیزه از روش‌ها برای تولید به کار گرفته می‌شود. اصل این روش‌ها بر پایه همگن‌سازی استوار است، با این تفاوت که پیش از ورود ذرات به همگن‌ساز، یک رسته عملیات بر روی آن‌ها صورت می‌گیرد [۱۲ و ۱۳]. در جدول (۱) نام فرایندهای ترکیبی و پیش‌عملیات لازم بر روی ذرات قبل از مرحله همگن‌سازی به‌طور خلاصه درج شده است.

۲-۱-۴ روش همگن‌سازی با فشار زیاد^۱

در این روش، مطابق شکل (۷)، سوسپانسیونی حاوی بلورها، مواد فعال در سطح و آب از یک شکاف بسیار باریک با سرعت بسیار زیاد عبور می‌کند و ذرات را به اندازه نانو درمی‌آورد [۱ و ۲]. عوامل متعددی در بهینه‌سازی عملکرد این روش مؤثرند که عبارتند از: سختی ترکیبات وارد شده، فشار وارد آمده، تعداد دفعات همگن‌سازی و دما. هر چه ذرات سخت‌تر باشند فشار لازم برای کاهش اندازه آنها بیشتر خواهد بود و با افزایش فشار وارد آمده معمولاً اندازه ذرات کاهش می‌یابد که اغلب در آزمایشگاه‌ها حداکثر فشار لازم برای تهیه نانوذرات بلوری حدود ۱۵۰۰ بار است. هرچه تعداد دفعات همگن‌سازی بیشتر شود، ذرات اندازه یکسان‌تری خواهند داشت، قطر کلی ذرات به هم نزدیک‌تر می‌شود و گستردگی اندازه ذرات که یکی از معایب تولید است، کاهش می‌یابد. با انجام عمل همگن‌سازی، دمای محفظه انجام فرایند افزایش می‌یابد که برای مواد حساس به گرما مناسب نیست؛ در نتیجه اغلب از یک دستگاه خنک‌کننده در این روش استفاده می‌شود. یکی از مزایای عمده در این روش قابلیت تولید زیاد محصول بدون نگرانی از آلوده شدن آن است که نسبت به روش سایش دانه‌ای یک مزیت بزرگ محسوب می‌شود [۱ و ۲].

1. High-Pressure Homogenization Technique

جدول ۱. چند نمونه فرایندهای ترکیبی.

فرایند	پیش‌عملیات	عملیات اصلی
H42	خشک کردن افشانه‌ای	همگن‌سازی با فشار زیاد
H69	رسوب دادن	همگن‌سازی با فشار زیاد
H96	لیوفیلیزه کردن	همگن‌سازی با فشار زیاد
CT	سایش دانه‌ای	همگن‌سازی با فشار زیاد

۲-۱-۵-۱ مزایا و محدودیت‌های روش ترکیبی

مزیت‌های این روش نسبت به روش‌های دیگر عبارتند از: نانوبلورهای کوچک‌تر و افزایش پایداری فیزیکی. در روش‌های قبل، ابعاد اغلب ذرات ایجاد شده کمتر از ۲۰۰ نانومتر است اما در روش ترکیبی این محدوده کوچک‌تر شده و به زیر ۱۰۰ نانومتر می‌رسد. با همراهی روش‌هایی چون سایش و همگن‌سازی در روش ترکیبی، در حقیقت از دو راه اندازه ذرات کاهش می‌یابد که این امر به کاهش دامنه اندازه ذرات کمک می‌کند. هرچه ذرات اندازه مشابه‌تری داشته باشند، احتمال تجمع و کلوخه شدن آن‌ها کمتر است که این امر خود از مزایای روش ترکیبی نسبت به روش‌های قبلی است [۱۳]. نانوذرات با اندازه‌های کمتر از ۱۵۰ نانومتر احتمال سمیت سلولی را افزایش می‌دهند زیرا این ساختارها توانایی ورود به همه سلول‌های بدن و ایجاد سمیت در آن‌ها را دارند که این یک محدودیت برای نانوبلورها به‌شمار می‌آید. این روش تولید، اغلب برای مواد با انحلال کم و در عین حال قابلیت نفوذ زیاد به بافت‌ها قابل استفاده است [۵].

۳. ریزپوشانی نانوبلورهای زیست فعال

نانوبلورهای زیست فعال که بخاطر شرایط محیط یا فرآوری مثل pH، اکسیژن، نور و دما در معرض تجزیه شدن اند، می‌توانند با یک لایه بسیاری محافظ پوشیده شوند. این عمل برای نانوبلورهای زیست فعالی که به شرایط مختلف دستگاه گوارش پس از خورده شدن، مثل تجزیه در محیط اسیدی معده حساس‌اند، نیز قابل اجراء است.

نانوبلورها بلافاصله پس از تماس با مایعات غیراشباع شروع به حل شدن می‌کنند. این عمل می‌تواند پس از خورده شدن یا حتی طی ساختن محصول نهایی خوراکی یا دارویی اتفاق بیفتد [۱۷]. اما با این حال، این اتفاق همیشه مطلوب نیست چرا که:

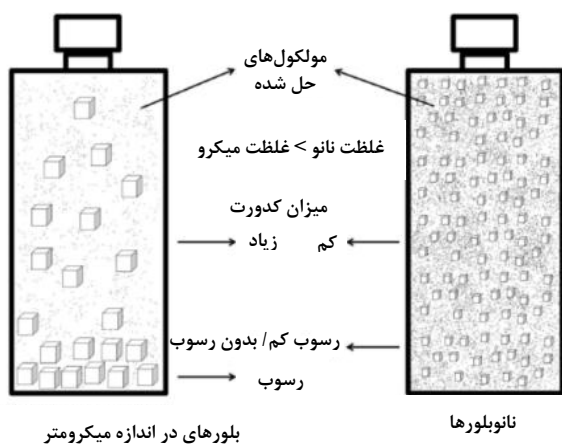
- مکان انحلال باعث تجزیه ماده فعال می‌شود؛ مانند pH اسیدی آبجو یا معده؛
- نانوبلور هنوز به محل مطلوب جذب یا عملش در دستگاه گوارش نرسیده است.

مثلاً، برای نانوبلورهای محصولات غذایی/ دارویی مکان مربوطه جذب در دستگاه گوارش به‌دست نیامده است. نانوبلورهای حل شده نمی‌توانند بیشتر از این به مخاط محل جذب بچسبند که نتیجه این رویداد، ایجاد شیب بالای غلظتی است. چنانچه انحلال خیلی زودتر اتفاق افتد، به توزیع مولکول‌های حل شده از عرض دستگاه گوارش منجر خواهد شد و در نتیجه کاهش گرادیان غلظت منجر به کاهش فراهمی زیستی خواهد شد. همچنین اگر ماده زیست فعال در روده جذب شود، تخریب در معده، فراهمی زیستی را کاهش خواهد داد. در خصوص نانوبلورهای محصولات خوراکی، مثل نوشیدنی‌های فراسودمند، از حل شدن پیش از خوردن (بلع)، تا جائی که ممکن است باید از این عمل جلوگیری شود و به تأخیر افتد، تا زمانی که نانوبلورها به دستگاه گوارش برسند [۱۸].

ریزپوشانی نانوبلورها با بسپارها یکی از راه‌حل‌های این مشکل به‌شمار می‌آید. دامنه گسترده‌ای از بسپارهای پوششی مانند همبسپارهای پلی متاکریلات (سری‌های اودگاریت، اوونیک)، پلی‌لاکتیدها یا همبسپارهای پلی (لاکتیک-کو- گلیکولیک) اسید موجودند. به نظر می‌رسد امکان مصرف بسپارهای متورم شونده در آب (هیدروکلوئیدها) نیز عملی باشد چرا که این بسپارها پس از این‌که با آب تماس یابند یک پوشش چسبناک ایجاد می‌کنند که مراحل انحلال نانوبلور را کاهش می‌دهند. ریزپوشانی با بسپارها می‌تواند ویژگی‌های سطحی نانوبلورها را نیز تغییر دهد؛ به عنوان مثال وقتی پوشش‌های آمفی‌فیلیک^۱ به‌کار می‌رود، ویژگی‌های آبریزی به آبدوستی تغییر می‌یابند [۱۹].

۱. دوخصلتی و دارای سر آبدوست و آبریز

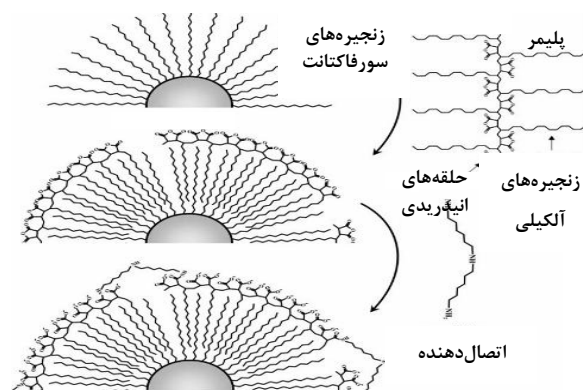
ادعا شده احتمال ترند زمانی که افزایش زیست فعال تا عامل ۱۰۰۰ مورد نظر باشد. به دلیل ابعاد ریز نانوبلورها، امکان افزایش دادن غلظت یک ماده زیست فعال با آثار حداقلی بر کدورت میسر است. همچنین، آثار رسوبی ناخواسته و نامطلوب (که با ذرات در ابعاد میکرومتری رخ می‌دهد) کمتر دیده می‌شوند یا می‌توانند در موارد نانوبلورهای بسیار کوچک اصلاً رخ ندهند. در شکل (۹) شرح مختصر آثار نانوبلورها در نوشیدنی‌های فراسودمند را مشاهده می‌کنید [۲۱].



شکل ۹. آثار نانوبلورها در نوشیدنی‌های فراسودمند [۲۱].

برای حفظ اثر افزایشی زیست دسترسی نانوبلورها، لازم است که آنها از لحاظ فیزیکی در نوشیدنی‌ها پایدار و تثبیت شوند. یعنی نباید به‌صورت کلوخه‌ها و انباشتگی‌های میکرومتری درآیند. نانوبلورها در نوشیدنی‌های فراسودمند از دیدگاه تکنیکی، سوسپانسیون‌اند و در معرض آثار ناپایدارکننده معمول درون سوسپانسیون قرار دارند. نانوبلورها با مقادیر بالای پتانسیل زتا، پایدار می‌شوند که به موجب آن ذراتی که به‌طور یکسان باردار شده‌اند، همدیگر را دفع می‌کنند و جدا از هم معلق می‌مانند. به‌علاوه، آنها توسط لایه پایدارکننده اطرافشان، تثبیت و پایدار می‌شوند. الکترولیت‌ها، مواد نگهدارنده و آثار اوسموتیک / آب‌زدا افزودنی‌ها سبب ناپایداری نانوبلورها می‌شوند، به این صورت که الکترولیت‌ها، پتانسیل زتا و رانش الکتروستاتیکی بین بلورها را کاهش می‌دهند و انباشتگی و کلوخه شدن را تقویت می‌کنند. مثلاً، آثار آب‌زدایی با افزودن اتانول ایجاد می‌شوند. مولکول‌های اتانول با آب‌جوش می‌شوند و بنابراین لایه پایدارکننده را

در شکل (۸) نحوه ریزپوشانی نانوبلورها با یک نوع بسپار مشاهده می‌شود. در این تصویر زنجیره آلکیلی آگریز بسپار توسط پوشش مواد فعال در سطح جاداده می‌شود. حلقه‌های انیدرید^۱ روی سطح بسپار پوشش‌دهنده بلور قرار می‌گیرند. گروه آمین انتهایی مولکول اتصال دهنده این حلقه‌ها را باز و زنجیره‌های بسپار را به هم متصل می‌کنند. سطح دیواره بسپاری بار منفی می‌گیرد و ذرات را در آب توسط دفع الکترواستاتیکی پایدار می‌کند.



شکل ۸. ریزپوشانی نانوبلورهای زیست فعال [۲۰].

۳-۲ نانوبلورها در نوشیدنی‌های فراسودمند^۲

تعداد زیادی نوشیدنی در بازار یافت می‌شوند که حاوی مواد مغذی و یا ترکیبات زیست فعال مختلف بخصوص آنتی‌اکسیدان‌ها و عصاره‌های گیاهی‌اند. مثلاً، برای نوشیدنی‌های فراسودمند، مواد زیست فعال و کم محلول مانند کورکومین^۳، روتین^۴ و کوئرستین^۵ را می‌توان نام برد. در این ترکیباتی که حلالیت کمی دارند، باید در نوشیدنی‌ها معلق شوند و یک سوسپانسیون ایجاد شود. در غیر این صورت، سبب کدورت نوشیدنی‌ها می‌شوند در صورتی که در بسیاری از کشورهای خاص آسیایی، ظاهر شفاف نوشیدنی ممکن است مقبولیت داشته باشد.

در خصوص نانوبلورها، غلظت کمی از ماده زیست فعال می‌تواند به‌کار رود زیرا زیست دسترسی به‌طور واضحی بالاتر خواهد بود. چنانچه در مصارف پوستی در لوازم آرایشی مشاهده شود، آثار

۱. حلقه شامل دو گروه آسید متصل به یک اکسیژن

2. Functional Drinks
3. Curcumin
4. Rutin
5. Quercetin

مراجع

- [1] Gao, L., Zhang, D., Chen, M., "Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system", *Journal of Nanoparticle Research*, 10(5), 845-862, (2008).
- [2] Junghanns, J., Müller, R. H., "Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications", *Int J Nanomedicine*, 3(3), 295-309, (2008).
- [3] Jivan, M. J., Yarmand, M., Madadlou, A., "Encapsulation of date palm pit extract via particulation of starch nanocrystals in a microemulsion", *International Journal of Food Science & Technology*, 49(3), 920-923, (2014).
- [4] Akhlaghi, S. P., Berry, R. M., Tam, K. C., "Modified cellulose nanocrystal for vitamin C delivery", *AAPS PharmSciTech*, 16(2), 306-314, (2015).
- [5] Bansal, S., Bansal, M., Kumria, R., "Nanocrystals: current strategies and trends", *Int J Res Pharm Biomed Sci*, 4, 10, (2012).
- [6] Angellier, H., Molina-Boisseau, S., Lebrun, L., Dufresne, A., "Processing and structural properties of waxy maize starch nanocrystals reinforced natural rubber", *Macromolecules*, 38(9), 3783-3792, (2005).
- [7] Mishra, B., Patel, B. B., Tiwari, S., "Colloidal nanocarriers: a review on formulation technology, types and applications toward targeted drug delivery", *Nanomedicine: Nanotechnology, biology and medicine*, 6(1), 9-24, (2010).
- [8] Yu, H., Qin, Z., Liang, B., Liu, N., Zhou, Z., Chen, L., "Facile extraction of thermally stable cellulose nanocrystals with a high yield of 93% through hydrochloric acid hydrolysis under hydrothermal conditions", *Journal of Materials Chemistry A*, 1(12), 3938-3944, (2013).
- [9] Lin, N., Huang, J., Chang, P. R., Anderson, D. P., Yu, J., "Preparation, modification, and application of starch nanocrystals in nanomaterials: a review", *Journal of nanomaterials*, 20, (2011).
- [10] Putaux, J-L., Molina-Boisseau, S., Momaour, T., Dufresne, A., "Platelet nanocrystals resulting from the disruption of waxy maize starch granules by acid hydrolysis", *Biomacromolecules*, 4(5), 1198-1202, (2003).
- [11] Kim, H. -Y., Park, S. S., Lim, S. -T., "Preparation, characterization and utilization of starch nanoparticles", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 126, 607-620, (2015).
- [12] Che, E., Zheng, X., Sun, C., Chang, D., Jiang, T., Wang, S., "Drug nanocrystals: a state of the art formulation strategy for preparing the poorly water-soluble drugs", *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(2), 85-95, (2012).
- [13] Keck, C., Kobierski, S., Mauludin, R., Müller, R. H., "Second generation of drug nanocrystals for delivery of poorly soluble drugs: smartCrystals technology", *Dosis*, 24(2), 124-8, (2008).
- [14] Aulton, M. E., *Pharmaceutics: The science of dosage form design*: Churchill livingstone; (2002).

آزادایی می کند و اثر بخشی آن را کمتر می کنند. بنابراین، استفاده از نانوبلورها با پایداری فیزیکی کافی و پایدارکننده های سه بعدی که کمتر در معرض الکترولیت اند، مثل مشتقات سلولز، پلی سوربات ها، صمغ عربی، صمغ گزانتان، اهمیت دارد. به علاوه، جاذب های استفاده شده در محصولات نهایی باید بهینه شوند.

۴. نتیجه گیری کلی و چشم انداز

نانوبلورها از موفق ترین نانوذرات فراسودمند، ایمن و تایید شده برای مواد دارویی به شمار می آیند که می تواند پتانسیل زیادی برای استفاده در صنعت غذا داشته باشد. فناوری نانوبلور، جذب مواد غذایی - دارویی کم محلول را افزایش می دهد. همچنین، با توجه به این که تعداد این مواد کم محلول در حال افزایش است، گمان می رود که نانوبلورها بتوانند در آینده جایگاه مناسبی را در بین فرمولبندی های دارویی و غذایی داشته باشند. این یافته ها برای تولیدکنندگان محصولات فراسودمند مانند نوشیدنی های فراسودمند از اهمیت زیادی برخوردارند. نانوبلورها به دو طریق به کار می روند:

۱. نانوبلور زیست بسپاری خوراکی خود به عنوان حامل ماده زیست فعال اند و براساس کاربردی که دارند با یکی از روش های مختلف هیدرولیز اسیدی، هیدرولیز آنزیمی، نانوسوبدهی و روش های مکانیکی تهیه می شوند، و یا ۲. نانوبلور زیست فعال با نوعی پوشش ریزپوشانی می شوند. به طور کلی، برای کاربرد نانوبلورها در مواد غذایی باید گفت که نانوبلورها هنوز به طور مستقیم با محصولات غذایی ترکیب نشده اند. یکی از شرایط لازم برای استفاده از فناوری نانوبلور در حوزه صنایع غذایی، فراهم آوردن نانوبلور هایی با پایداری فیزیکی پر دامنه است؛ از سوی دیگر، مواد غذایی به طور طبیعی حاوی ترکیبات بسیار مختلفی اند و ممکن است پایداری فیزیکی نانوبلورها را از بین ببرند و همچنین در مقایسه با مایعات (مانند نوشیدنی های فراسودمند) گرانی نسبتاً بالایی دارند که گرانی زیاد، سرعت انتشار نانوبلورها را کاهش می دهد. پس از معرفی موفق فناوری نانوبلور به بازار آرایشی، گرانی مواد محصولات خوراکی را می توان با گرانی ژل های پوستی دارویی یا آرایشی مقایسه و از نانوبلورها در محصولات غذایی و نوشیدنی های فراسودمند استفاده کرد. بنابراین، می توان گفت محصولات آرمانی مصرفی در آینده برای نانوبلورها، انواع ماست و اسموتی اند.

- [15] Müller, R., Jacobs, C., Kayser, O., "DissoCubes—a novel formulation for poorly soluble and poorly bioavailable drugs", Rathbone M, Hadgraft J, Roberts M Modified-Release Drug Delivery Technology Informa Healthcare, 135-49, (2002).
- [16] Müller, R. H., Junghanns, J., "Drug nanocrystals/nanosuspensions for the delivery of poorly soluble drugs", Nanoparticulates as drug carriers, 1, 307-328, (2006).
- [17] Yoo, Y. -S., Choi, J. -H., Song, J. -H., Oh, N. -K., Zin, W. -C., Park, S., Chang, T., Lee, M., "Self-assembling molecular trees containing octa-p-phenylene: From nanocrystals to nanocapsules", Journal of the American Chemical Society, 126(20), 6294-6300, (2004).
- [18] Pohlmann, A. R., Mezzalana, G., de Garcia Venturini, C., Cruz, L., Bernardi, A., Jäger, E., Battastini, A. M., da Silveira, N. P., Guterres, S. S., "Determining the simultaneous presence of drug nanocrystals in drug-loaded polymeric nanocapsule aqueous suspensions: a relation between light scattering and drug content, International journal of pharmaceutics, 359(1), 288-293, (2008).
- [19] Qin, J., Jo, Y. S., Muhammed, M., "Coating nanocrystals with amphiphilic thermosensitive copolymers" *Angewandte Chemie International Edition*, 48(42), 7845-9, (2009).
- [20] Pellegrino, T., Manna, L., Kudera, S., Liedl, T., Koktysh, D., Rogach, A. L., Keller, S., Rädler, J., Natile, G., Parak, W. J., "Hydrophobic nanocrystals coated with an amphiphilic polymer shell: a general route to water soluble nanocrystals", *Nano letters*, 4(4), 703-7, (2004).
- [21] Corbo, M. R., Bevilacqua, A., Petrucci, L., Casanova, F. P., Sinigaglia, M., "Functional beverages: The emerging side of functional foods", *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13(6), 1192-1206, (2014).