

Optimization of Preparation of PEG-PLGA Nanoparticles by Solvent Evaporation Method

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

Ebrahimi Samani S.¹ PhD,
Asghari S.M. * PhD,
Naderimanesh H.² PhD,
Hoseinkhani S.³ PhD

How to cite this article

Ebrahimi Samani S, Asghari S M, Naderimanesh H, Hoseinkhani S. Optimization of Preparation of PEG-PLGA Nanoparticles by Solvent Evaporation Method. Modares Journal of Biotechnology. 2018 ;9(2):201-205.

*Biology Department, Basic Sciences Faculty, University of Guilan, Rasht, Iran

¹Biology Department, Basic Sciences Faculty, University of Guilan, Rasht, Iran

²Biophysics Department, Biological Sciences Faculty, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

³Biochemistry Department, Biological Sciences Faculty, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Correspondence

Address: Basic Sciences Faculty, University of Guilan, Namjoo Street, Rasht, Iran. Postal Code: 4193833697

Phone: +98 (13) 33343630

Fax: +98 (13) 33343630

sm_asghari@guilan.ac.ir

Article History

Received: June 28, 2016

Accepted: August 23, 2017

ePublished: June 21, 2018

ABSTRACT

Aims Among different nanosystems, polymeric nanoparticles are highly regarded because of their potential to be used as drug carrier. poly(ethylene glycol)-block-lactide-glycolide (PEG-PLGA) is an amphiphilic copolymer that can be used to carry water-soluble drugs and drugs and molecules insoluble in water. PEG-PLGA polymeric nanoparticles can reduce renal filtration and drug toxicity; they are also biodegradable and biocompatible. The aim of this study was to optimize preparation of PEG-PLGA nanoparticles by solvent evaporation method.

Materials & Methods In the present experimental study, PEG-PLGA nanoparticles with a diameter of 150nm and a zeta potential of -10 were prepared by solvent evaporation method. Then, the physicochemical properties of nanoparticles were carefully examined.

Findings By increasing the polymer concentration and the percentage of polyvinyl alcohol, particle size increased. The production of nanoparticles with a concentration of 5mg/ml copolymer, a 2% w/v polyvinyl alcohol concentration, and in a 12:1 volume ratio showed the best size and superficial load. Morphologically, the nanoparticles were structurally similar and spherical. According to the FTIR spectrum, the peak in 2900-13000cm region was in accordance with the tensile bond C-H in CH₃. A strong peak in 1760cm⁻¹ was related to the tensile-CO that showed the copolymer formation.

Conclusion The production of PEG-PLGA nanoparticles in a concentration of 5mg/ml copolymer, 2% w/v of polyvinyl alcohol concentration, and in a 12:1 volume ratio shows the best size and superficial load; also, the nanoparticles are structurally similar and spherical.

Keywords poly(ethylene glycol)-block-lactide-glycolide; Solvent Evaporation Method; drug carrier

CITATION LINKS

[1] Natural and synthetic polymers for wounds and burns ... [2] Natural and synthetic polymers as drug carriers for ... [3] Preclinical studies to understand nanoparticle interaction with the immune ... [4] Nanoparticles and the immune ... [5] Nanoparticles-a ... [6] Pharmacokinetics of curcumin-loaded PLGA and PLGA-PEG blend ... [7] Factors that control the circulation time of nanoparticles in ... [8] Long-circulating and target-specific nanoparticles ... [9] Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery ... [10] Biodegradable nanoparticles are excellent vehicle for ... [11] Effects of particle size and surface coating on cellular ... [12] PEG branched polymer for functionalization of nanomaterials ... [13] PLGA nanoparticles in drug delivery: The state ... [14] PEGylated PLGA nanoparticles as protein carriers ... [15] Targeting the brain with PEG-PLGA nanoparticles modified ... [16] Enhanced anti-tumor efficacy by co-delivery of doxorubicin ... [17] Tumor necrosis factor alpha blocking peptide ... [18] Synthesis characterization, and in vitro studies of PLGA-PEG ... [19] Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery ... [20] Preparation techniques and mechanisms of formation of biodegradable ... [21] Biodegradable polymeric nanoparticles based ... [22] Polymer nanoparticles: Preparation techniques and size-control ... [23] Docetaxel loaded PEG-PLGA nanoparticles: Optimized drug loading, in vitro cytotoxicity ... [24] Preparation of microspheres by the solvent evaporation ... [25] Biodegradable microspheres for protein ... [26] Mechanisms of nanoparticle internalization ... [27] The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry ... [28] 'Stealth' nanoparticles evade neural immune cells ... [29] Physical chemistry of nanomedicine: Understanding the complex behaviors of nanoparticles ... [30] Effects of particle size and surface modification on cellular uptake and biodistribution of polymeric nanoparticles for ... [31] Engineered nanoparticles interacting with ... [32] Drug delivery and nanoparticles: Applications and ... [33] Molecular weight dependence of polymersome membrane structure

بهینه‌سازی تهیه نانوذرات PEG-PLGA با استفاده از روش تبخیر حلال

ساناز ابراهیمی سامانی PhD

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

سیدمحسن اصغری PhD*

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

حسین نادری‌منش PhD

گروه بیوفیزیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

سامان حسینخانی PhD

گروه بیوشیمی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

چکیده

اهداف: در میان نانوسیستم‌های مختلف، نانوذرات پلیمری به دلیل پتانسیل کاربرد به عنوان ناقل دارو بسیار مورد توجه هستند. پلی‌اتیلن‌گلیکول-پلی‌لاکتیک-گلیکولیک‌اسید (PEG-PLGA) یک کوپلیمر آمفی‌فیلیک است که می‌تواند برای انتقال داروهای محلول در آب، داروها و مولکول‌های نامحلول در آب استفاده شود. نانوذرات پلیمری PEG-PLGA می‌توانند فیلتراسیون کلیوی و سمیت دارو را کاهش دهند، آنها زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر هستند. هدف مطالعه حاضر بهینه‌سازی تهیه نانوذرات PEG-PLGA با استفاده از روش تبخیر حلال برای دستیابی به سیستم انتقال دارو با اندازه و بار سطحی مناسب بود.

مواد و روش‌ها: در مطالعه تجربی حاضر نانوذرات PEG-PLGA با اندازه ۱۵۰ نانومتر و پتانسیل زتای ۱۰- با روش تبخیر حلال تهیه شدند. سپس ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نانوذرات مورد بررسی دقیق قرار گرفت.

یافته‌ها: با افزایش غلظت پلیمر و درصد پلی‌وینیل‌الکل، اندازه ذرات بزرگ‌تر شد. تولید نانوذرات با غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر کوپلیمر، غلظت ۲٪ وزنی-حجمی پلی‌وینیل‌الکل و در نسبت حجمی ۱۲:۱ بهترین اندازه و بار سطحی را نشان داد. از نظر مورفولوژی، نانوذرات ساختاری کاملاً مشابه و به شکل کروی داشتند. طبق طیف FTIR پیک در ناحیه $2900-3000\text{ cm}^{-1}$ مطابق با پیوند کششی C-H در CH₃ بود. پیک قوی در 1760 cm^{-1} مربوط به CO- کششی بود که تشکیل کوپلیمر را نشان داد.

نتیجه‌گیری: تولید نانوذرات PEG-PLGA در شرایطی با غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر کوپلیمر، غلظت ۲٪ وزنی-حجمی پلی‌وینیل‌الکل و در نسبت حجمی ۱۲:۱ بهترین اندازه و بار سطحی را نشان می‌دهد؛ همچنین نانوذرات ساختاری کاملاً مشابه و به شکل کروی دارند.

کلیدواژه‌ها: نانوذرات پلی‌اتیلن‌گلیکول-پلی‌لاکتیک-گلیکولیک‌اسید، روش تبخیر حلال، انتقال دارو

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۴/۰۸

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۶/۰۱

*نویسنده مسئول: sm_asghari@guilan.ac.ir

مقدمه

تعداد زیادی از پلیمرهای طبیعی، سنتزی و سودوسنتزی (مانند پلی‌پپتیدهای سنتزی) می‌توانند برای تهیه نانوذرات زیست‌تخریب‌پذیر در زمینه انتقال دارو استفاده شوند^[1, 2]. برخی از آنها سیستمی را برای رهایش پیوسته و کنترل‌شده دارو فراهم می‌کنند، اما هنگام وارد شدن به گردش خون، به سرعت توسط سیستم ایمنی از بدن حذف می‌شوند^[3-6]. بنابراین امروزه مطالعات بسیاری روی سیستم‌هایی تمرکز کرده‌اند که بتوانند از سیستم ایمنی فرار کنند یا حداقل جذب توسط فاگوسیت‌ها را کاهش دهند و در نهایت موجب افزایش ماندگاری در خون شوند^[5, 7-9]. انتخاب پلیمر به فاکتورهای مختلفی از جمله اندازه نانوذرات مورد نظر، ویژگی‌های سطحی، میزان زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری بستگی دارد. همچنین، ساختار پلیمر مثل حلالیت در آب ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی حامل را تعیین می‌کند^[5, 7, 9-11].

پلی‌اتیلن‌گلیکول (PEG) پلیمری هیدروفیل است که به دلیل ایجاد

پوشش هیدروفیل برای ترکیبات پلیمری موجب فرار آنها از سیستم ایمنی میزبان و در نتیجه افزایش ماندگاری ترکیبات در خون شده و به همین دلیل در ترکیب بسیاری از کوپلیمرها استفاده می‌شود^[12]. نانوذرات تهیه‌شده از پلی‌اتیلن‌گلیکول-پلی‌لاکتیک-گلیکولیک‌اسید (PEG-PLGA) به دلیل رهایش کنترل‌شده، زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری به عنوان حامل دارو بسیار مورد مطالعه قرار گرفته‌اند^[6, 13-18].

چندین روش برای تهیه نانوذرات پلیمری زیست‌تخریب‌پذیر مانند روش تبخیر حلال، روش رسوب‌دهی نانوذرات و روش نمک‌زدایی گزارش شده است^[14, 18-23]. در مطالعه حاضر از روش تبخیر حلال استفاده شد که البته معایبی از جمله تخریب شدن پروتئین‌ها و پلی‌پپتیدها طی فرآیندهایی مانند هموژنیزه‌کردن، اولتراسونیکاسیون یا استفاده از حلال‌های آلی نیز دارد^[18, 24, 25]. به‌منظور بهینه‌سازی روش تهیه نانوذرات PEG-PLGA، فاکتورهای مهم موثر بر ویژگی‌های نانوذرات، از جمله غلظت‌های مختلف پلیمر و سورفاکتانت بررسی شدند. در نهایت نانوذرات PEG-PLGA با استفاده از دستگاه تفرق نور دینامیک، SEM و FTIR تعیین ویژگی شدند.

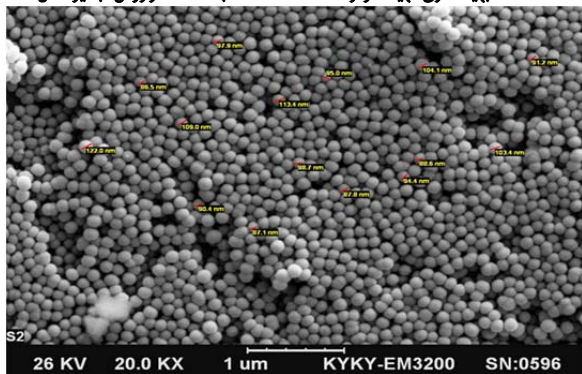
مطالعه حاضر با هدف بهینه‌سازی تهیه نانوذرات PEG-PLGA با استفاده از روش تبخیر حلال برای دستیابی به سیستم انتقال دارو با اندازه و بار سطحی مناسب، انجام شد.

مواد و روش‌ها

در مطالعه تجربی حاضر، کوپلیمر PEG-PLGA، پلیمر پلی‌وینیل‌الکل (PVA) به عنوان سورفاکتانت (سیگماآلدريج؛ آلمان) و دی‌کلرومتان (مرک؛ آلمان) استفاده و کلیه محلول‌ها در آب دیونیزه آماده شدند. فیلتر ۰/۴۵ میکرومتر (Millipore؛ ایالات متحده) برای حذف رسوبات و مواد حل‌نشده به کار رفتند. دستگاه تبخیرگردان برای حذف حلال آلی، دستگاه هموژنایزر در تهیه نانوذرات، دستگاه تفرق نور دینامیک مدل Zetasizer PSS0012-22 (Malvern؛ انگلستان) برای اندازه‌گیری متوسط اندازه نانوذرات، اندازه بار ذرات، شاخص پراکندگی (PDI) و میکروسکوپ الکترونی نگاره مدل Zeiss EM10C 80KW (Zeiss؛ آلمان) برای بررسی ریخت‌شناسی نانوذرات به‌دست‌آمده، استفاده شدند. دستگاه سانتریفیوژ با دور بالا برای جمع‌آوری نانوذرات به‌دست‌آمده به کار رفت. در نهایت برای انجام آنالیزهای بعدی نانوذرات حاصل با استفاده از دستگاه فریز درایر به‌صورت پودر ذخیره شدند.

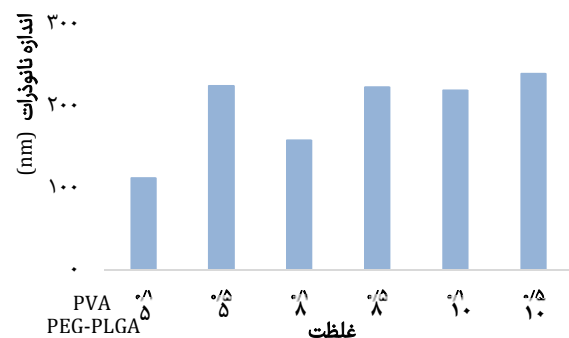
تهیه نانوذرات PEG-PLGA با روش تبخیر حلال: نانوذرات PEG-PLGA با استفاده از روش تبخیر حلال تهیه شدند. براساس این روش کوپلیمر در حلال آلی مناسب حل و با سورفاکتانت مناسب مخلوط شد.

در مطالعه حاضر غلظت‌های مختلف کوپلیمر PEG-PLGA (۵، ۸ و ۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) در حلال آلی دی‌کلرومتان به دست آمدند. سپس غلظت‌های مختلف سورفاکتانت پلی‌وینیل‌الکل (۰/۱، ۰/۲ و ۰/۵٪) نیز در آب دیونیزه آماده شد. در ابتدا کوپلیمر به‌صورت قطره‌قطره به سورفاکتانت با نسبت‌های حجمی متفاوت و در حال به‌هم‌خوردن اضافه و با استفاده از دستگاه هموژنایزر (۲۸۰۰rpm) به مدت ۲۰ ثانیه همگن شدند. سپس مقدار بیشتری از سورفاکتانت به مجموعه اضافه و به مدت ۶۰ ثانیه با سرعت (۲۵۰۰rpm) هموژن شدند. محلول به‌دست‌آمده با کمک فیلتر ۰/۴۵ میکرومتر برای حذف

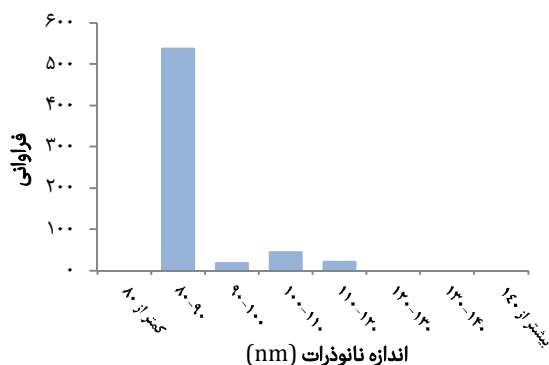


شکل ۱) تصویر میکروسکوپ الکترونی نگاره نانوذرات PEG-PLGA با استفاده از روش تبخیر حلال

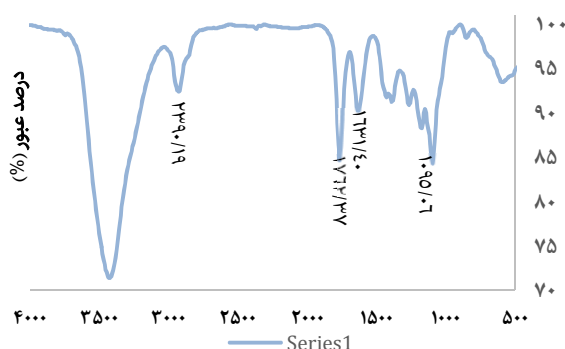
غلظت PEG-PLGA ۵ میلی گرم بر میلی لیتر، ۲٪ PVA و نسبت حجمی PEG-PLGA به PVA ۱۲:۱ به دست آمد



نمودار ۱) نمایش اندازه نانوذرات PEG-PLGA با استفاده از روش تبخیر حلال



نمودار ۲) نمایش توزیع اندازه نانوذرات PEG-PLGA تهیه شده با استفاده از روش تبخیر حلال با استفاده میکروسکوپ الکترونی نگاره



نمودار ۳) طیف FTIR نانوذرات PEG-PLGA پیک در ناحیه 1716 cm^{-1} تشکیل کوپلیمر را نشان داد

رسوب و ترکیبات حل نشده، فیلتر شد. در ادامه برای حذف حلال آلی، سوسپانسیون حاصل به مدت ۱۶ ساعت در دستگاه تبخیرگردان قرار گرفت (می‌توان به جای استفاده از این دستگاه از هم‌زدن مداوم نیز استفاده کرد). سپس محلول حاصل با استفاده از دستگاه سانتریفوژ با دور ۳۵۰۰۰ rpm رسوب و نانوذرات به دست آمده جمع‌آوری و سه بار با آب دیونیزه شست‌وشو شدند. بخشی از این محلول‌ها برای تعیین اندازه، بار سطحی و شاخص پراکندگی با استفاده از دستگاه نانوزتاسایزر در آب دیونیزه حل شدند و در بررسی‌های بعدی مورد استفاده قرار گرفتند.

بخش دیگر محلول‌ها برای استفاده در آنالیزهای مورفولوژیک با استفاده از SEM و FTIR با استفاده از دستگاه فریزدرایر، لیوفیلیز (خشک کردن انجمادی) شدند.

تعیین خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات با استفاده از دستگاه نانوزتاسایزر: اندازه، توزیع اندازه اصلی، پتانسیل زتا و شاخص پراکندگی در مورد نانوذرات به دست آمده با استفاده از دستگاه تفرق نور دینامیک در طول موج ۶۳۳ نانومتر تعیین شد. نمونه‌ها در کوت پلی‌استرین قرار گرفتند و شدت پراکندگی در دمای 25°C اندازه‌گیری شد.

مورفولوژی نانوذرات به دست آمده با استفاده از میکروسکوپ الکترونی نگاره: ویژگی‌های مورفولوژیک نانوذرات جمع‌آوری شده با استفاده از میکروسکوپ الکترونی نگاره تعیین شدند. یک قطره از نانوذرات لیوفیلیز شده به یک فلز متصل شده با طلا پوشیده و ویژگی‌های سطحی و شکل نانوذرات با استفاده از SEM مشاهده شد.

طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز (FTIR): طیف FTIR در محدوده $4000\text{--}500\text{ cm}^{-1}$ در مورد نانوذرات PEG-PLGA ثبت شد. به دنبال تشکیل میان‌کنش بین گروه‌های هیدروکسیل پلی‌اتیلن‌گلیکول و پلی‌لاکتیک-گلیکولیک اسید تغییرات در طیف FTIR نانوذرات مشاهده شد.

یافته‌ها

با افزایش غلظت پلیمر و درصد پلی‌وینیل‌الکل، اندازه نانوذرات PEG-PLGA بزرگ‌تر شد (جدول ۱).

تولید نانوذرات با غلظت کوپلیمر (۵ میلی گرم بر میلی لیتر) و غلظت پلی‌وینیل‌الکل (۲٪ وزنی-حجمی) و در نسبت حجمی ۱۲:۱ بهترین اندازه و بار سطحی را نشان داد (نمودار ۱).

از نظر مورفولوژی، نانوذرات ساختاری کاملاً مشابه و به شکل کروی داشتند (شکل ۱؛ نمودار ۲).

طبق طیف FTIR پیک در ناحیه $2900\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ مطابق با پیوند کششی C-H در CH_3 بود. پیک قوی در 1760 cm^{-1} مربوط به CO- کششی بود که تشکیل کوپلیمر را نشان داد (نمودار ۳).

جدول ۱) سنتز نانوذرات در شرایط مختلف

نمونه	پلی‌اتیلن‌گلیکول- پلی‌لاکتیک- گلیکولیک اسید	نسبت پلی‌وینیل‌الکل حجمی	اندازه	پتانسیل زتا	شاخص پراکندگی
۱	۵	۰/۱	۱۱۹/۹	-۱۳	۰/۱۹۶
۲	۵	۰/۵	۲۱۹	-۶/۷۶	۰/۰۹۸
۳	۸	۰/۱	۱۵۶/۹	۶/۹۴	۰/۲۱
۴	۸	۰/۵	۲۲۰	-۶/۹۹	۰/۱۳۶
۵	۱۰	۰/۱	۲۱۶	-۹/۰۸	۰/۱۷
۶	۱۰	۰/۵	۲۴۴/۸	-۹/۷۴	۰/۳۱۳

نتیجه‌گیری

تولید نانوذرات PEG-PLGA در شرایطی با غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر کوپلیمر، غلظت ۲٪ وزنی- حجمی پلی‌وینیل‌الکل و در نسبت حجمی ۱۲:۱ بهترین اندازه و بار سطحی را نشان می‌دهد. همچنین نانوذرات ساختاری کاملاً مشابه و به شکل کروی دارند.

تشکر و قدردانی: نویسندگان از دانشگاه گیلان و تربیت مدرس تشکر می‌کنند.

تاییدیه اخلاقی: در این مطالعه از نمونه‌های جانوری یا انسانی استفاده نشده است.

تعارض منافع: هیچ گونه تعارض منافی میان نویسندگان وجود ندارد.

سهم نویسندگان: ساناز ابراهیمی سامانی (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه/روشناس/پژوهشگر اصلی (۳۰٪)؛ سیدمحسن اصغری (نویسنده دوم)، پژوهشگر اصلی/تحلیلگر آماری/نگارنده بحث (۳۰٪)؛ حسین نادری‌منش (نویسنده سوم)، پژوهشگر کمکی (۲۰٪)؛ سامان حسینخانی (نویسنده چهارم)، پژوهشگر کمکی (۲۰٪)

منابع مالی: مقاله حاضر مستخرج از پایان‌نامه دکتر بوده و با حمایت مالی دانشگاه گیلان انجام شده است.

منابع

- 1- Mogoşanu GD, Grumezescu AM. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. *Int J pharm.* 2014;463(2):127-36.
- 2- Hamid Akash MS, Rehman K, Chen S. Natural and synthetic polymers as drug carriers for delivery of therapeutic proteins. *Polym Rev.* 2015;55(3):371-406.
- 3- Dobrovolskaia MA, Aggarwal P, Hall JB, McNeil SE. Preclinical studies to understand nanoparticle interaction with the immune system and its potential effects on nanoparticle biodistribution. *Mol Pharm.* 2008;5(4):487-95.
- 4- Zolnik BS, González-Fernández A, Sadrieh N, Dobrovolskaia MA. Nanoparticles and the immune system. *Endocrinology.* 2010;151(2):458-6.
- 5- Mohanraj VJ, Chen Y. Nanoparticles-a review. *Trop J Pharm Res.* 2006. 5(1):561-73.
- 6- Khalil NM, Do Nascimento TC, Casa DM, Dalmolin LF, De Mattos AC, Hoss I, et al. Pharmacokinetics of curcumin-loaded PLGA and PLGA-PEG blend nanoparticles after oral administration in rats. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2013;101:353-60.
- 7- Yoo JW, Chambers E, Mitragotri S. Factors that control the circulation time of nanoparticles in blood: Challenges, solutions and future prospects. *Curr Pharm Des.* 2010;16(21):2298-307.
- 8- Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Long-circulating and target-specific nanoparticles: Theory to practice. *Pharmacol Rev.* 2001;53(2):283-318.
- 9- Elsabahy M, Wooley KL. Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications. *Chem Soc Rev.* 2012;41(7):2545-61.
- 10- Mahapatro A, Singh DK. Biodegradable nanoparticles are excellent vehicle for site directed in-vivo delivery of drugs and vaccines. *J Nanobiotechnol.* 2011;9(55):1-11.
- 11- Win KY, Feng SS. Effects of particle size and surface coating on cellular uptake of polymeric nanoparticles for oral delivery of anticancer drugs. *Biomaterials.*

مطالعه حاضر با هدف بهینه‌سازی تهیه نانوذرات PEG-PLGA با استفاده از روش تبخیر حلال برای دستیابی به سیستم انتقال دارو با اندازه و بار سطحی مناسب انجام شد.

نانوپزشکی تحت تاثیر اندازه ذره، بار سطحی، مودیفیکاسیون سطحی و هیدروفوبیسیته است که برای وارد شدن به بافت و سلول هدف مهم هستند [26, 27]. مطالعات نشان داده‌اند نانوذراتی که سطح آنها با پوشش هیدروفیل PEG اصلاح می‌شود، می‌توانند باعث کاهش جذب توسط فاگوسیت‌ها و سیستم ایمنی شوند [28]. در واقع پیگلیاسیون روش مناسبی برای دستیابی به سیستمی است که می‌تواند حذف از سیستم گردش خون را کاهش داده و باعث افزایش کارایی این سیستم‌ها در انتقال دارو و درمان شود [29]. بار سطحی نیز عامل مهمی است که توده شدن نانوذرات در جریان خون یا اتصال و ورود نانوذرات به درون سلول را تعیین می‌کند [26, 30]. همچنین بار سطحی روی کارایی انکپسولاسیون و پایداری کلوئیدی نیز تاثیرگذار است [27, 31]. از سوی دیگر PEG و PLGA و نیز کوپلیمر آنها دارای تاییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا هستند. با در نظر گرفتن این عوامل، پلیمر PEG-PLGA گزینه مناسبی برای بارگذاری داروهای مختلف است که در مطالعه حاضر انتخاب شد.

در مطالعه حاضر تهیه نانوذرات با استفاده از روش تبخیر حلال انجام شد. پلی‌وینیل‌الکل به عنوان امولسیفایر در نظر گرفته شد، زیرا ذرات تشکیل شده با آن نسبتاً هم‌شکل بوده و اندازه کوچک‌تری دارند و به راحتی در محیط آبی بازپخش می‌شوند. در نتیجه، ویژگی‌های جذب سلولی و فیزیکی نانوذرات می‌تواند با تغییر مقدار PVA تعدیل شود. هدف اولیه مطالعه حاضر تعیین شرایطی بود که در آن نانوذرات با ویژگی‌های بهینه تولید شوند، طوری که اندازه و بار سطحی مناسب و کمترین شاخص پراکندگی را داشته باشند. شرایط بهینه برای دستیابی به این سیستم شامل غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر PEG-PLGA، غلظت ۲٪ وزنی- حجمی PVA، نسبت‌های حجمی PEG-PLGA به PVA ۱۲:۱ میلی‌لیتر و سرعت بهینه هم‌ژنایز کردن در هنگام تهیه نانوذرات ۲۵۰۰۰ rpm بود.

اندازه نانوذرات یکی از ویژگی‌های مهمی است که می‌تواند با تغییر شرایط آزمایش از جمله تغییر وزن مولکولی یا غلظت کوپلیمر کنترل شود [30, 32, 33]. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که غلظت کوپلیمر و سورفاکتانت روی اندازه ذرات و بار سطحی مهم هستند به طوری که با افزایش غلظت پلیمر و درصد پلی‌وینیل‌الکل اندازه ذرات بزرگ‌تر شد.

همچنین توزیع اندازه ذرات نیز برای توسعه یک سیستم پیشنهادی برای انتقال دارو فاکتور مهمی است و باید به حداقل رسانده شود که در مطالعه حاضر شاخص پراکندگی کمتر از ۰/۱ تشکیل سیستمی یک‌دست را اثبات می‌کند. مشاهدات ریخت‌شناسی نیز در توافق با نتایج دستگاه تفرق نور دینامیک و همچنین یافته‌های قبلی نشان‌دهنده تهیه نانوذراتی کروی و یک‌دست هستند. براساس نتایج حاصل، پیشرفت در مطالعه حاضر منجر به تهیه و معرفی سیستمی خواهد شد که پتانسیل استفاده در پزشکی نوین و انتقال دارو را دارد و به نظر می‌رسد نانوذرات PEG-PLGA تولید شده در این شرایط می‌توانند به عنوان مواد زیست‌سازگار در زمینه‌های مختلف پزشکی استفاده شوند.

محدودیت مطالعه حاضر استفاده از روش‌های خشن در تولید نانوذرات مانند استفاده از هم‌ژنایزر بود. به همین دلیل پیشنهاد می‌شود تولید نانوذرات با همراهی یک دارو بررسی شود.

23- Noori Koopaei M, Khoshayand MR, Mostafavi SH, Amini M, Khorramizadeh MR, Jeddi Tehrani M, et al. Docetaxel loaded PEG-PLGA nanoparticles: Optimized drug loading, in vitro cytotoxicity and in vivo antitumor effect. *Iran J Pharm Res*. 2014;13(3):819-33.

24- McGinity JW, O'Donnell PB. Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique. *Adv Drug Deliv Rev*. 1997;28(1):25-42.

25- Sinha VR, Trehan A. Biodegradable microspheres for protein delivery. *J Control Release*. 2003;90(3):261-80.

26- Bannunah AZ, Vllasaliu D, Lord J, Stolnik S. Mechanisms of nanoparticle internalization and transport across an intestinal epithelial cell model: Effect of size and surface charge. *Mol Pharmaceutics*. 2014;11(12):4363-73.

27- Albanese A, Tang PS, Chan WC. The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems. *Annu Rev Biomed Eng*. 2012;14:1-16.

28- Jenkins SI, Weinberg D, Al-Shakli AF, Fernandes AR, Yiu HHP, Telling ND, et al. 'Stealth' nanoparticles evade neural immune cells but also evade major brain cell populations: Implications for PEG-based neurotherapeutics. *J Control Release*. 2016;224:136-45.

29- Lane LA, Qian X, Smith AM, Nie S. Physical chemistry of nanomedicine: Understanding the complex behaviors of nanoparticles in vivo. *Annu Rev Phys Chem*. 2015;66:521-47.

30- Kulkarni SA, Feng SS. Effects of particle size and surface modification on cellular uptake and biodistribution of polymeric nanoparticles for drug delivery. *Pharm Res*. 2013;30(10):2512-22.

31- Shang L, Nienhaus K, Nienhaus GU. Engineered nanoparticles interacting with cells: Size matters. *J Nanobiotechnology*. 2014;12(5):1-11.

32- De Jong WH, Borm PJ. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards. *Int J Nanomedicine*. 2008. 3(2):133-149.

33- Bermudez H, Brannan AK, Hammer DA, Bates FS, Discher DE. Molecular weight dependence of polymersome membrane structure, elasticity, and stability. *Macromolecules*. 2002;35(21):8203-8.

12- Prencipe G, Tabakman SM, Welsher K, Liu Z, Goodwin AP, Zhang L, et al. PEG branched polymer for functionalization of nanomaterials with ultralong blood circulation. *J Am Chem Soc*. 2009;131(13):4783-7.

13- Bala I, Hariharan S, Kumar MN. PLGA nanoparticles in drug delivery: The state of the art. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2004;21(5):387-422.

14- Li Y, Pei Y, Zhang X, Gu Z, Zhou Z, Yuan W, et al. PEGylated PLGA nanoparticles as protein carriers: Synthesis, preparation and biodistribution in rats. *J Control Release*. 2001;71(2):203-11.

15- Li J, Feng L, Fan L, Zha Y, Guo L, Zhang Q, et al. Targeting the brain with PEG-PLGA nanoparticles modified with phage-displayed peptides. *Biomaterials*. 2011;32(21):4943-50.

16- Wang H, Zhao Y, Wu Y, Hu YL, Nan K, Nie G, et al. Enhanced anti-tumor efficacy by co-delivery of doxorubicin and paclitaxel with amphiphilic methoxy PEG-PLGA copolymer nanoparticles. *Biomaterials*. 2011;32(32):8281-90.

17- Yang A, Yang L, Liu W, Li Z, Xu H, Yang X, et al. Tumor necrosis factor alpha blocking peptide loaded PEG-PLGA nanoparticles: Preparation and in vitro evaluation. *Int J Pharm*. 2007;331(1):123-32.

18- Hosseininasab S, Pashaei-Asl R, Khandaghi AA, Nasrabadi HT, Nejati-Koshki K, Akbarzadeh A, et al. Synthesis characterization, and in vitro studies of PLGA-PEG nanoparticles for oral insulin delivery. *Chem Biol Drug Des*. 2014;84(3):307-15.

19- Soppimath KS, Aminabhavi TM, Kulkarni AR, Rudzinski WE. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *J Control Release*. 2001;70(1):1-20.

20- Quintanar-Guerrero D, Allémann E, Fessi H, Doelker E. Preparation techniques and mechanisms of formation of biodegradable nanoparticles from preformed polymers. *Drug Dev Ind Pharm*. 1998;24(12):1113-28.

21- Kumari A, Yadav SK, Yadav SC. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2010;75(1):1-18.

22- Prasad Rao J, Geckeler KE. Polymer nanoparticles: Preparation techniques and size-control parameters.