

طراحی و بهینه‌سازی نانوذرات لیپیدی جامد با متفورمین برای اثرات محافظتی عصبی در مدل آسیب‌دیدگی مغزی منتشر موش: مطالعه بیوشیمیایی، رفتاری و بافت‌شناسی

علی سیاه پشت خاچکی (Ph.D)^{۱*}، حسین ابراهیمی (Pharm.D)^۲، پدram ابراهیم نژاد (Ph.D)^۳، سجاد کاظم نژاد (Pharm.D)^۴

۱- مرکز تحقیقات ایمنونوتیک، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲- ساری، ایران، مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳- گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴- دکترای داروسازی، دانشکده پردیس رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران

علی سیاه پشت خاچکی: a.siahposht@mazums.ac.ir

چکیده

هدف: به دنبال آسیب مغزی تروماتیک، التهاب، اختلال عملکرد میتوکندری، استرس اکسیداتیو، ایسکمی و بحران انرژی می‌تواند باعث مرگ و میر یا عوارض طولانی مدت شود. متفورمین به عنوان فعال کننده پروتئین کیناز فعال شده با AMP، با جبران کمبود انرژی در سلول‌های آسیب‌دیده، آسیب‌های ثانویه مغزی را کاهش می‌دهد. اما سد خونی مغزی (BBB) از نفوذ یک داروی آب‌دوست مانند متفورمین به بافت مغز جلوگیری می‌کند. نانوذرات لیپیدی جامد (SLN) با ماهیت لیپیدی خود می‌توانند از سد خونی مغزی عبور کرده و این چالش را حل کنند. بنابراین این مطالعه با هدف بررسی تأثیر نانوذرات لیپیدی بارگذاری شده با متفورمین (NanoMet) برای دارورسانی به مغز و کاهش عوارض ناشی از آسیب‌های مغزی انجام شد.

مواد و روش‌ها: فرمولاسیون‌های مختلف NanoMet توسط Box-Behnken طراحی شد و پس از فرمولاسیون، اندازه ذرات، پتانسیل زتا و کارایی به دام افتادن بررسی شد. برای مطالعه *in vivo*، موش‌های نر به هشت گروه تقسیم شدند و به جز گروه‌های دست‌نخورده و شم، بقیه گروه‌ها با روش مارمارو دچار ضربه مغزی شدند. پس از مداخله، مقیاس کمای دامپزشکی، عملکرد حرکتی دهلیزی، یکپارچگی BBB، ادم مغزی، سطح سایتوکاین‌های التهابی، و هیستوپاتولوژی بافت مغز مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها: فرمول بهینه دارای اندازه $282/2 \pm 9/05$ نانومتر، پتانسیل زتا $-1/65 \pm 0/33$ میلی‌ولت و راندمان به دام افتادن $60/61 \pm 6/09$ درصد بود که دارو را در ۱۴۰۰ دقیقه آزاد کرد. غلظت ۵ و ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم این فرمول پیامدهای ناشی از تروما را بهبود بخشید.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که نانوذرات می‌توانند به دارورسانی هدفمند به مغز و اعمال نتیجه مطلوب در ترومای شدید مغزی کمک کنند.

واژه‌های کلیدی: روش مارمارو، متفورمین، نانوذرات لیپیدی جامد، آسیب تروماتیک مغز، موش بزرگ آزمایشگاهی



Design and optimization of metformin-loaded solid lipid nanoparticles for neuroprotective effects in a rat model of diffuse traumatic brain injury: A biochemical, behavioral, and histological stud

Ali Siahposht-Khachaki (Ph.D)^{1*}, Hossein Ebrahimi (Pharm.D)², Pedram Ebrahimnejad (Ph.D)³, Sajjad Kazemnezhad (Pharm.D)⁴

1- Immunogenetics Research Center, School of Medicine; Department of Physiology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

2- Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Science, Sari, Iran

3- Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

4- Student Research Committee, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran

Ali Siahposht-Khachaki: a.siahposht@mazums.ac.ir

Introduction: Following traumatic brain injury, inflammation, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, ischemia, and energy crisis can cause mortality or long-term morbidity. As an activator of AMP-activated protein kinase, metformin reduces the secondary injuries of traumatic brain injury by compensating for the lack of energy in damaged cells. But the blood-brain barrier prevents a hydrophilic drug such as metformin from penetrating the brain tissue. Solid lipid nanoparticles with their lipid nature can cross the blood-brain barrier and solve this challenge. So this study aimed to investigate the effect of metformin-loaded lipid nanoparticles (NanoMet) for drug delivery to the brain and reduce complications from traumatic brain injury.

Methods and Materials: Different formulations of NanoMet were designed by Box-Behnken, and after formulation, particle size, zeta potential, and entrapment efficiency were investigated. For in vivo study, Male rats were divided into eight groups, and except for the intact and sham groups, the other groups underwent brain trauma by the Marmarou method. After the intervention, the Veterinary Coma Scale, Vestibular Motor function, blood-brain barrier integrity, cerebral edema, level of inflammatory cytokines, and histopathology of brain tissue were assessed.

Results: The optimal formula had a size of 282.2 ± 9.05 nm, a zeta potential of -1.65 ± 0.33 mV, and entrapment efficiency of $60.61 \pm 6.09\%$ which released the drug in 1400 min. Concentrations of 5 and 10 mg/kg of this formula improved the consequences of trauma.

Conclusion: This study showed that nanoparticles could help target drug delivery to the brain and apply the desired result.

Keywords: Marmarou method, Metformin, SLN, Solid lipid nanoparticle, Traumatic brain injury

