

سنتز و خصوصیت سنجی نانوکامپوزیت MWCNT/PEG/CD به عنوان حامل انتقال پیوسته داروی آسیکلوویر

محمد حسین احمدی ازغندی^{۱*}، مصدق کشاورز^۱، امان اله زارعی احمدی^۲، ابوالفتح پرهامی^۳، نصیر ایروانی^۴

۱ استادیار، گروه شیمی کاربردی، دانشکده نفت و گاز، دانشگاه یاسوج، گچساران، ایران.

۲ گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.

۳ گروه شیمی، دانشگاه پیام نور، صندوق پستی ۱۹۳۹۵-۳۶۹۷، تهران، ایران.

۴ گروه شیمی واحد گچساران، دانشگاه آزاد اسلامی، گچساران، ایران.



سنتز کمپلکس درهم جای نانولوله کربنی چند دیواره/ پلی اتیلن گلیکول و بتا سیکلودکستترین (MWCNT/PEG@ β-CD) به عنوان نانو بستر برای بارگذاری و انتقال داروی آسیکلوویر (Acyclovir (Acy) توضیح داده شده است. نانو لوله های کربنی عاملدار شده (MWCNT/PEG@ و MWCNT-COOH، MWCNT/PEG) با استفاده از طیف سنجی FTIR و HNMR، میکروسکوپ الکترونی (SEM) (CD) و DSC برای دستیابی به بینش مناسب ساختار، مورفولوژی و ترکیب شیمیایی مشخصه یابی شدند. در این کار، توانایی اتصال دارو به نانوحامل برای Acy به وسیله آزمایش های UV-vis و DSC اثبات شده است. مطالعات رهایش، یک انتقال پیوسته برای Acy بدون اثر ابتدایی شدید نشان داد که تایید کننده یک برهمکنش قوی دارو با سایتهای نانوذرات می باشد. درنهایت، اثبات شد که نانوحامل MWCNT/PEG@CDs قادر به اتصال و رهایش پیوسته ی داروی Acy در شرایط فیزیولوژیکی می باشد. در توافق با این یافته ها، هیبرید MWCNT/PEG@CDs به عنوان یک نانولوله ی زیست سازگار و زیست در دسترس برای بارگیری انواع داروها می تواند پیشنهاد گردد.

چکیده

تاریخ دریافت:

۹۵/۰۷/۱۵

تاریخ پذیرش:

۹۵/۱۱/۲۰

کمپلکس درهم، نانو بستر، نانوحامل

واژگان کلیدی

۱) مقدمه

سیکلودکسترین ها یک سری از الیگوساکاریدهای حلقوی است، که از ۶ تا ۸ واحد گلوکز، که از پیوند آلفا (۱ ← ۴) گلیکو پیرانوز تشکیل گردیده، ساخته شده اند. این ترکیبات با وجود دارا بودن حفره های هیدروفوب در ساختار خود، محلول در آب هستند [۱-۲]. مولکول های مختلف می توانند به این حفره ها وارد شوند تا ترکیباتی جدید با عنوان کمپلکس های درهم جای شکل بگیرند. که به نوبه خود، منجر به توسعه سیستم های بسیار جالب جهت کاربردی پزشکی و دارویی می گردد [۳-۵]. از هارادا و همکاران گزارش شده است که پلیمرهای آبدوست و آبگریز مانند پلی (اتیلن گلیکول) (PEG)، پلی (پروپیلن گلیکول)، پلی (ایزوبوتیلن) و پلی استرها می تواند به درون حفره داخلی سیکلودکسترین نفوذ کرده و کمپلکس های درهم جای، را ایجاد کنند [۶-۸]. هیدروژل های سوپرامولکول ایجاد شده از کمپلکس های درهم جای سیکلودکسترین با بلاک و گرفت کوپلیمرها، بعلت کاربرد بالقوه آنها در مهندسی پزشکی به عنوان ماتریس های انتقال دارو یا انتقال سلول نیز به دقت بررسی شده اند. به عنوان مثال، زانگ (Zhang) و همکارانش از بلاک کوپلیمر سه تایی پلی (ε-کاپرولاکتون)- پلی (اتیلن گلیکول)- پلی (ε-کاپرولاکتون) و آلفا- سیکلودکسترین برای سنتز هیدروژل های سوپرامولکول استفاده کردند اگرچه آنها فقط رفتار رئولوژی این هیدروژل ها را بررسی کردند [۹]. اخیراً، هیبرید کمپلکس های درجا که ترکیبی از نانو ذرات با آلفا سیکلودکسترین است توجه زیادی را به خود جلب کرده است، زیرا سیکلودکسترین و نانوذرات اجازه کنترل خواص فیزیکی و شیمیایی را به این مواد هیبریدی می دهند، بدین ترتیب کاربردهای این نانوکمپلکس ها در حوزه های مختلف علمی گسترش می یابد. در طول دهه گذشته، نانو لوله های کربنی عاملدار شده به عنوان سیستم های دارورسان امیدوارکننده (نتیجه بخش)، برای انتقال و آزاد سازی دارو به سلول های کوچک، اسیدهای نوکلئیک یا پروتئین ها معرفی شده اند [۱۰-۱۳]. تغییرات شیمیایی در نانو لوله ها، تغییراتی در ماهیت فیزیکی و شیمیایی این ترکیبات را بدنبال داشته تا جاییکه امکان غلبه بر نامحلولی کامل نانولوله های غیر اصلاح شده در آب را فراهم نموده است. حلالیت بالای نانولوله ها در محیط های آبی خطر بالقوه آنها برای استفاده در کاربردهای پزشکی را کاهش می دهد. برای بهبود پراکندگی نانولوله های کربنی در محیط های

بیولوژیکی، چند روش اصلاح شیمیایی کووالانسی و غیر کووالانسی مورد بررسی قرار گرفته است و شواهد فراوانی وجود دارد که زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری نانولوله های کربنی می تواند با استفاده از گروه های عاملی مناسب بهبود یابد [۱۴]. علاوه بر این، ماهیت این گروه ها که به صورت کووالانسی یا سوپرامولکولی به سطح نانو لوله وصل شده اند، بر مسیرهای درونی سازی سلولی، یعنی انتشار و انباشتگی در درون سلول و یا جذب سلولی از طریق فرایندهای نیازمند به انرژی [۱۵] تاثیر زیادی می گذارد. اصلاح سطح نانولوله های کربنی توسط پلیمرها (مانند پلی اتیلن گلیکول، پلی پروپیلن گلیکول، پلی ایزوبوتیلن و پلی استرها) و برهم کنش این ترکیبات با مولکول های بزرگ حلقوی میزبان، مانند اترها تاجی [۱۶-۱۷]، کالیکسارن ها (Calixarenes) [۱۸] و سیکلودکسترین ها [۱۹-۲۲] به دلیل نقش مهم این ترکیبات در شیمی کمپلکس های درهم جا از اهمیت خاصی برخوردار است. تا آنجا که می دانیم اگر چه روش های مختلف سنتز برای کمپلکس های درهم جای بین پلی اتیلن گلیکول پیوند خورده با کربن نانوتیوب چند دیواره و سیکلودکسترین پیشنهاد شده است اما در مورد اثربخشی @CNT/PEG CDS به عنوان سیستم دارو رسانی که قادر به رهایش آهسته ی داروهای کوچک باشد هیچ اطلاعاتی موجود نیست. در این راستا علاقه ما این بود تا بر سنتز سیستم انتقال دارو مبتنی بر نانوحامل های جدید برای مهار چند منظوره داروهای ضد ویروسی متمرکز شویم. ما در اینجا روشی را برای تولید پلی اتیلن گلیکول /نانو لوله های کربنی چند دیواره و کمپلکس درهم جای آن با سیکلودکسترین به عنوان پلت فرمی برای انتقال دارو یا همان دارورسانی را گزارش کردیم. این کار در حال حاضر، سنتز نانو کمپلکس در جای @MWCNT/PEG/CDS را به روش ساده، مشخصه یابی نانوحامل سنتز شده با تکنیک های تکمیلی و برهم کنش نانوحامل با داروی آسیکلوویر (ACYCLOVIR) را مورد بررسی قرار می دهد. داروی Acy، نمونه ی اولیه از آنالوگ های نوکلئوزید غیرحلقوی، فعال در سه نوع ویروس آلفای هرپس انسانی (HSV-۱، HSV-۲ و VZV) می باشد. در مطالعه ی ما، این دارو (آسیکلوویر) به علت قابلیت اطمینان بالا به آن در آزمایش های بیولوژیکی و همچنین خواص فیزیکی آن که باعث ضعف زیست دسترس پذیری آن در مصرف به شیوه ی خوراکی آن می گردد به عنوان داروی ضد ویروسی آبدوست انتخاب شد [۲۳].

از اینرو مقدار مشخص از نانوتیوب کربوکسیله شده به همراه ۷۰ میلی لیتر تیونیل کلراید و ۲۵ میلی لیتر دی متیل فرمامید به درون یک بالن دو دهانه مجهز به مبرد و دماسنج، وارد گردید. این مخلوط برای مدت زمان مشخص در دمای ۶۰ تا ۷۰ درجه سانتیگراد و تحت گاز نیتروژن رفلکس شد. محصول بدست آمده با تتراهیدروفوران شسته شد تا حلال های اضافی یا مواد واکنش نداده آن خارج شود و سپس در آن خلأ (تحت شرایط خلأ کامل، دمای ۶۰ C° و به مدت ۲۴ ساعت) خشک شد [۲۴]. جهت اتصال پلی اتیلن گلیکول به نانولوله های آسیل کلردار شده بدین صورت عمل شد، ابتدا ۲۰ گرم پلی اتیلن گلیکول به همراه ۵ میلی لیتر تری اتیل آمین داخل بالن دو دهانه وارد شد و تحت گاز بی اثر و دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت ۱۸ ساعت هم زده شد. بعد از این مدت، یک گرم نانولوله ی آسیل کلردار شده به آن افزوده شده و مجدداً برای ۲۴ ساعت در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد همزده شد تا پیوند بین نانولوله و پلی اتیلن گلیکول ایجاد گردد. مخلوط بدست آمده با استفاده از کاغذ واتمن نمره یک صاف شد و ۲ تا ۳ مرتبه با متانول سرد، شسته شد تا حلال و PEG اضافی موجود در نمونه از بین برود. محصول بدست آمده به مدت ۲۴ ساعت، تحت خلأ کامل و دمای ۴۰-۵۰ درجه سانتی گراد در آن خلأ خشک گردید.

۲(۳) سنتز نانوکامپوزیت بتاسیکلودکسترین با پلی اتیلن گلیکول/کربن نانولوله چند جداره

برای این منظور کربن نانولوله ی پیوند خورده با پلی اتیلن گلیکول بدست آمده از مرحله قبل با ۴۰ میلی لیتر محلول اشباع بتا سیکلودکسترین توسط امواج اولتراسونیک در ۲۰ میلی لیتر آب مقطر پخش گردید. مخلوط فوق با همزن مغناطیسی برای مدت ۲۴ ساعت مجدداً بهم زده شد. بعد از این مدت نانو کامپوزیت بدست آمده با کمک کاغذ واتمن (نمره ۱) جدا گردید. نانوکامپوزیت بدست آمده برای مدت ۲۴ ساعت، تحت خلأ کامل و دمای ۶۰ درجه سانتی گراد خشک گردید.

مطالعات رهایش آسیکلوویر بارگذاری شده بر روی کمپلکس درهم جای MWCNT/PEG@CDs، آزاد شدن آهسته، حدود ۲۰٪ پس از ۶ روز بدون وجود رهایش سریع اولیه را نشان می دهد. به عنوان اثبات اصل، این مطالعه قابلیت اطمینان از MWCNT/PEG@CDs به عنوان یک پلت فرم جذاب برای بارگذاری و رهایش آهسته ی داروها را مشخص می کند.

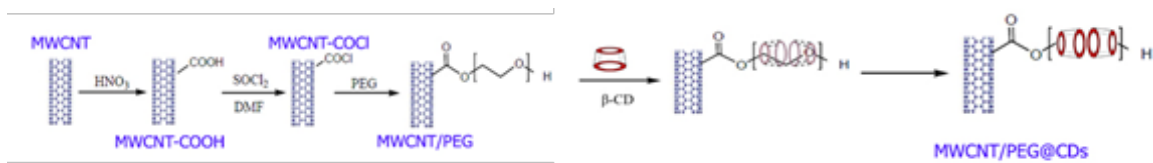
۲) تجربیات

۱(۲) مواد آزمایشگاهی

نانولوله کربنی چند دیواره (MWNT) (خلوص بالای ۹۵ درصد، طول ۳۰ میکرومتر و قطر خارجی ۱۰ تا ۲۰ نانومتر) از شرکت شن زن (Shenzhen) چین، پلی اتیلن گلیکول (PEG) (جرم مولکولی ۴۰۰۰ gr/mol) و بتا سیکلودکسترین (خلوص بیش از ۹۸ درصد) از شرکت سیگما آلد ریچ آلمان، تیونیل کلراید (جهت تبدیل گروه های کربوکسیل روی نانولوله ها به آسیل کلراید) با خلوص ۹۹/۵ درصد از شرکت اکروس ارگانیک بلژیک، اسید نیتریک ۶۵ درصد (جهت کربوکسیله کردن نانولوله های کربنی) و حلال های دی متیل فرمامید (خلوص ۹۹/۸ درصد)، تتراهیدروفوران (خلوص ۹۹/۹ درصد) و تری اتیل آمین (خلوص ۹۹/۵ درصد) از شرکت مرک آلمان و حلال متانول از شرکت دکتر مجلی ایران تهیه شدند. آب مقطر دیونیزه نیز در تمامی مراحل آزمایش برای انجام واکنش ها و محلول سازی استفاده شد.

۲(۲) سنتز کربن نانوتیوب چند دیواره پیوند خورده با پلی اتیلن گلیکول

ابتدا سطح کربن نانوتیوب با استفاده از نیتریک اسید غلیظ تحت شرایط دمایی و زمانی کنترل شده کربوکسیله شد. شرایط بهینه عامل دار کردن سطح کربن نانوتیوب و سنجش میزان کربوکسیله شدن با جزئیات در پژوهش قبلی این گروه آمده است [۲۴]. جهت پیوند خوردن آسانتر پلی اتیلن گلیکول به سطح کربن نانوتیوب عامل دار شده از تیونیل کلراید استفاده شد.



شکل (۱) نمایی شماتیک از مراحل مختلف سنتز نانو کمپلکس درهم جای MWCNT/PEG@CDs

که از یک محلول استوک (۱/۴ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر بافر فسفات) تهیه شده به درون کیسه دیالیز وارد شد و کیسه ی دیالیز به ظرفی که محتوی ۱۵ میلی لیتر بافر فسفات بود وارد شد. همه ی آزمایشات جهت حصول نتیجه ی دقیقتر سه بار تکرار گردید.

۳ نتایج و بحث

۳(۱) خصوصیت سنجی نانوکامپوزیت تهیه شده

۳(۱(۱) طیف سنجی مادون قرمز

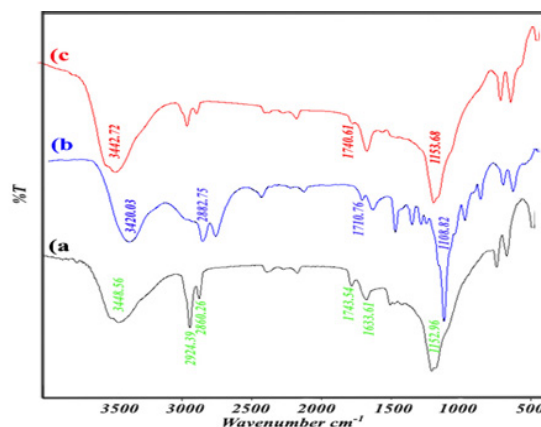
طیف سنجی مادون قرمز (FTIR) یک ابزار بسیار مفید برای اثبات وجود مولکول های مهمان و میزبان در کمپلکس های درجا می باشد [۸]. شکل ۲ طیف FTIR مربوط به MWCNT/PEG (b) و MWCNT-COOH (a) و MWCNT/PEG@β-CD (c) را نشان می دهد. برای طیف مادون قرمز MWCNT-COOH، پیک هایی در ناحیه 1745.54 cm^{-1} و 1653.07 cm^{-1} مشاهده شد که به ترتیب به C=O خمشی، و گروه کربونیل نسبت داده می شود. علاوه براین، پیک پهن OH و پیک جذبی C-H نیز به ترتیب در ناحیه 3443.59 cm^{-1} و 2914.38 cm^{-1} مشاهده شدند (شکل ۲). با مقایسه طیف نانو لوله های کربنی کربوکسیله شده و طیف نانو لوله های کربنی/پلی اتیلن گلیکول به خوبی مشاهده می شود که پیک گروه کربونیل به عدد موج های پایین تر جابه جا شده یعنی از 1745.54 cm^{-1} (طیف a) به 1710.76 cm^{-1} (طیف b) که نشان دهنده تشکیل گروه کربونیل استری در MWCNT/PEG است. همین طور شدت پیک های C-H به دلیل وجود گروه های بسیار آلکیل در پلی اتیلن گلیکول نیز بیش تر شده است. و با اتصال پلی اتیلن گلیکول به نانولوله ها، از پهنای پیک OH کم شده که همه این مشاهدات دلیلی بر این است که نانولوله های کربنی چند دیواره با مولکول های پلی اتیلن گلیکول عامل دار شده است.

۴(۲) برهم کنش MWCNT/PEG@CDs با Acy

برهم کنش نانوکمپلکس با داروی Acy با تیتراژ کردن محلول آبی ۶۰ میکرو مولار Acy و با افزایش مقادیر مختلف نانوکمپلکس MWCNT/PEG@CDs دیسپرس شده در آب مورد بررسی قرار گرفت. میزان افزایش نانوکمپلکس در هر مرحله برابر با ۱ میلی گرم در میلی لیتر می باشد. ابتدا نانوکمپلکس MWCNT/PEG@CDs برای دو دقیقه با کمک دستگاه التراسونیک به طور کامل دیسپرس شد، میزان این نانوکمپلکس از ۱۵ تا ۶۰ میکرومولار بود، بطوریکه نسبت مولی دارو به نانوکمپلکس در هر مرحله با مرحله قبلی متفاوت بود. همه سیستم های مورد بررسی در دمای ۲۹۸ درجه کلوین برای مدت ۲ روز همزده شد و در روز سوم اجازه داده شد تا سیستم ها به حالت تعادل برسند و سپس نانوحامل محتوی مورد آنالیز قرار گرفت.

۴(۵) مطالعات رهایش برون تنی

آزمایشات رهایش برون تنی در بافر فسفات (۱۰ میلی مولار) شامل سدیم کلراید (۱۳۷ میلی مولار) و پتاسیم کلراید (۲/۷ میلی مولار) با $\text{pH}=7.4$ (بافر فسفات) به وسیله ی روش دیالیز انجام شد. مقدار مشخص کمپلکس / دارو (۲/۵ میلی گرم) درون ۲/۵ میلی لیتر بافر PBS پراکنده شد و سپس محلول دیسپرس شده به درون یک کیسه دیالیز وارد شد (MWCO = ۳۵۰۰ Da). نمونه ی درون کیسه ی دیالیز به ظرفی که دارای بافر فسفات با حجم بیشتر از ۱۵ میلی لیتر است وارد شد. نانوحامل دارای دارو، با کمک همزن در کیسه دیالیز به صورت غوطه ور (دمای ۳۷ درجه سانتیگراد) نگه داشته شد. در زمان های ثابت، ۱ میلی لیتر از محلول درون کیسه ی دیالیز برداشته شد و کاهش حجم در کیسه دیالیز با استفاده از بافر فسفات تازه جایگزین شد. نمونه ی برداشت شده از کیسه ی دیالیز با استفاده از دستگاه طیف سنج UV-vis و در طول موج ۲۵۲ نانومتر مورد آنالیز قرار گرفت. رهایش ۲/۵ میلی لیتر داروی Acy تنها (بدون حضور نانوحامل)



شکل ۲) طیف FTIR: a) MWCNT-COOH; b) MWCNT/PEG; c) MWCNT/PEG@CDs

۲(۱)۳ طیف رزونانس مغناطیسی هسته هیدروژن (¹HNMR)

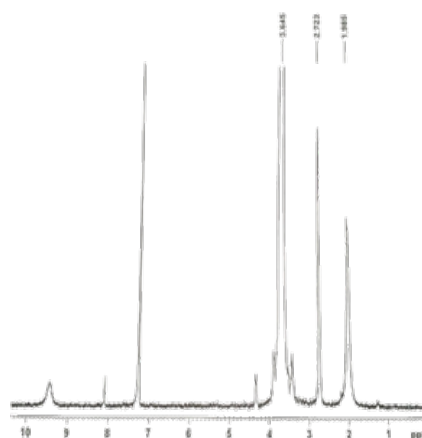
طیف ¹HNMR برای نانولوله های کربنی چند دیواره ی عاملدار شده با پلی اتیلن گلیکول با استفاده از دستگاه رزونانس مغناطیسی هسته مدل AVANCE ۳۰۰-Bruker DRX ساخت کشور آلمان ثبت و مورد بررسی قرار گرفت.

در این طیف، پیک های مشاهده شده در ۱/۹۸۵ و ۳/۶۵ ppm، به ترتیب به هیدروژن گروه های هیدروکسیل آزاد و هیدروژن های گروه CH₂CH₂ بر روی پلی اتیلن گلیکول نسبت داده می شود. پیک های مشاهده شده در ۲/۷۲ و ۴/ppm^{۳۵} نیز به اتم های هیدروژن مربوط به گروه های C-H و هیدروژن های وینیلی (-) (CH=CH₂) که احتمالاً روی نانولوله های کربنی به وجود آمده نسبت داده می شود. پیک واضحی که در ۷/۳ ppm ظاهر شده نیز مربوط به هیدروژن حلال (CHCl₃) می باشد.

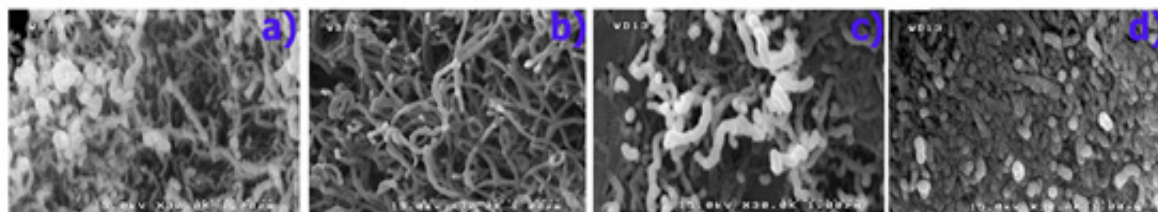
۳(۱)۳ تصاویر الکترونی SEM

برای تعیین مورفولوژی MWCNT (a)، MWCNT/PEG (b)، MWCNT/COOH (c) و PEG@CDs (d) از میکروسکوپ الکترونی روبشی مدل Hitachi S-۴۱۶۰ (ساخت کشور ژاپن) استفاده شد (شکل ۴). تصویر میکروسکوپ الکترونی نانولوله های کربنی چند دیواره ی خالص به صورت رشته های نازک و شبکه های درهم-پیچیده دیده می شود. با اکسیداسیون این نانولوله ها و عامل دار شدن با گروه های COOH، بازهم از نظم نانولوله ها کاسته شده و ازدحام آن ها در یک ناحیه بیشتر و در یک ناحیه کم تر است. با اتصال پلی اتیلن گلیکول به نانولوله های کربنی، تجمع و توده ای شدن به واسطه ی ازدحام فضایی گروه های متیلنی موجود در ساختار پلی اتیلن گلیکول کمتر دیده می شود و تا حدودی هم راستا شدن و توزیع یکنواخت دیده می شود.

با توجه به طیف MWCNT/PEG@β-CD و مقایسه ی آن با طیف MWCNT/PEG مشاهده می شود که پیک های کششی گروه کربونیل (C=O) و C-O به عددهای موجی بالاتر جابه جا شده اند که این مشاهده می تواند نشان دهنده ی این واقعیت باشد که گروه های C-O و متیلنی موجود در ساختار پلی اتیلن گلیکول به درون حفره ی آبیگریز β سیکلودکسترین وارد شده اند. برهم کنش های غیرقطبی-غیرقطبی بین گروه های متیلنی پلی اتیلن گلیکول و بتا-سیکلودکسترین باعث کاهش نیروی دهنده ی القایی این گروه ها بر روی گروه های C-O و C=O شده و باعث می شود، عددهای موج مربوط به C=O و C-O به سمت عددهای موج بالاتر جابه جا شود. علاوه بر این افزایش پهنا مشاهده شده در پیک OH در طیف (c) می تواند به تعدد گروه های هیدروکسیل موجود در ساختار β-سیکلودکسترین نسبت داده می شود. این مشاهدات نشان دهنده ی ایجاد کمپلکس درهم جای MWCNT/PEG@CDs می باشد.



شکل ۳) طیف ¹HNMR مربوط به MWCNT/PEG



شکل ۴) تصاویر SEM (a) MWCNT، (b) MWCNT/COOH، (c) MWCNT/PEG و (d) PEG@CDs

که این پدیده نشان دهنده ی این واقعیت است که دارو به علت برهم کنش با MWCNT/PEG@CDS فرم کریستالی خود را از دست داده است.

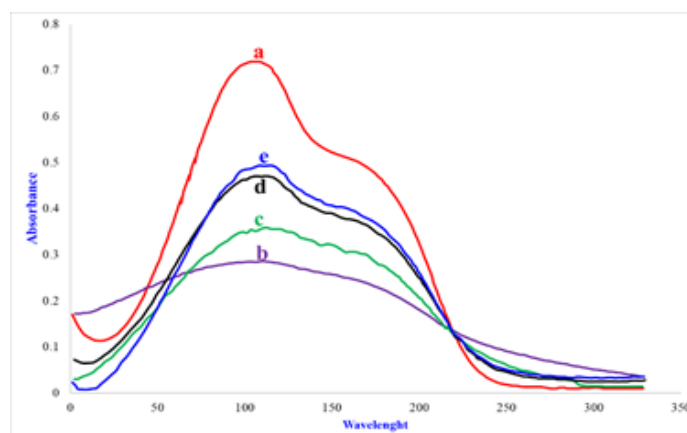
(۳) رهایش دارو

ظرفیت بارگذاری دارو و پروفایل رهایش دارو دو شاخص پراهمیت در رهایش دارو است که نشان دهنده کارایی سیستم دارو رسان می باشد. از اینرو، ما ظرفیت بارگذاری داروی Acy در سیستمی که در آن نسبت مولی دارو به نانوحامل ۱۰ به ۱ می باشد را مورد ارزیابی قرار دادیم. ابتدا دارویی که با نانوکمپلکس پیوند نخورده با استفاده از غشای میلی پور (۲۰ میکرون) فیلتر شد تا داروی واکنش نداده با نانوحامل قابل شناسایی و اندازه گیری نباشد. بر اساس داده های جذب و ضریب جذب مولی دارو میزان بارگذاری دارو ۱۵/۸۰٪ برای داروی Acy تخمین زده شد. بررسی رهایش دارو در محلول بافر فسفات با pH=۷/۴ با استفاده از تکنیک کیسه ی دیالیز مورد بررسی قرار گرفت. در ابتدا یک تاخیر در رهایش دارو به میزان پنج ساعت در بررسی آزاد سازی دارو از نانوکمپلکس در هم جای دیده می-شود، و بعد از ۶ روز میزان داروی آزاد شده به ۲۰٪ می رسد. عدم وجود رهایش اولیه سریع در پروفایل رهایش دارو نشان دهنده ی این واقعیت است که برهم کنش داروی Acy با نانوحامل مورد بررسی (یعنی MWCNT/PEG@CDS) بصورت ضعیف نمی باشد. تلاش برای محاسبه سینتیک رهایش دارو به علت دیسپرس شدن ضعیف نانوحامل در محلول آبی با شکست مواجه گردید، چون فقط ده درصد نانوحامل MWCNT/PEG@CDS مورد استفاده به خوبی در محلول دیسپرس و پخش می گردید.

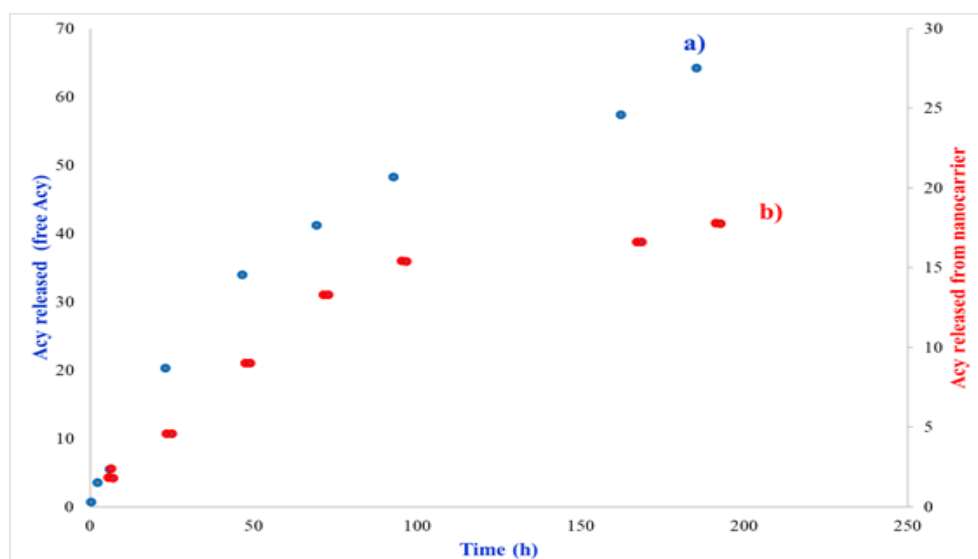
علاوه بر این مشاهده می شود که قطر نانولوله ها با اضافه شدن پلیمر افزایش می یابد. تصویر میکروسکوپ الکترونی مربوط به کمپلکس درهم جای (d) نشان می دهد که پلیمر و بتا سیکلودکسترین یک فاز پیوسته را تشکیل داده و نانولوله ها در این فاز پلیمری غوطه ور شده است و این نشان دهنده ی این است که مقدار قابل قبولی از پلی اتیلن گلیکول و بتا سیکلودکسترین در نانوکمپلکس شرکت و زنجیره های پلیمری یا نانولوله ها را احاطه کرده است. لازم به یادآوری است که تصاویر نشان دهنده ی این مطلب است که بعد از هر مرحله از عامل دار کردن، قطر نانولوله ها افزایش یافته و ضخیم تر شده اند.

(۳) توانایی تشکیل کمپلکس بین Acy و نانوکمپلکس

طیف UV-vis محلول آبی داروی Acy (شکل ۵ منحنی a) دارای یک نوار جذبی در ۲۵۲ نانومتر با یک شانه در حدود ۲۷۲ نانومتر می باشد که شدت و پروفایل طیفی با افزایش مقدار MWCNT/PEG@CDS (از ۱۵ تا ۶۰ میکرو مول) تغییر می کند. به طور کلی، یک هاپیر کرومیستی و یک جابه جایی قرمز در ماکزیمم جذب در همه سیستم های مورد بررسی دیده شد، علاوه بر این با کاهش نسبت مولی Acy به نانوکمپلکس یک افزایش در ماکزیمم جذب دیده می شود بطوریکه در نسبت ۱:۱ میزان جذب به ماکزیمم می رسد. برهم کنش دارو با نانوکمپلکس با کمک تکنیک DSC نیز ثابت شد. ترموگرام داروی خالص و داروی بارگذاری شده در نانوکمپلکس مورد بررسی قرار گرفت. ترموگرام خالص Acy یک پیک اندوترمیک در ۲۴۰ درجه سانتیگراد که نشانه ی ذوب دارو می باشد، را نشان داد. این پیک پهن در نمونه ای که از مخلوط کردن فیزیکی دارو و نانوکمپلکس بدست آمده بود نیز قابل مشاهده بود، اما در نمونه ای که دارو به روش شیمیایی بر روی نانوکمپلکس MWCNT/PEG@CDS بارگذاری شده بود مشاهده نگردید.



شکل ۵ (a) طیف UV-vis داروی Acy (۶۰ میلی مولار)، طیف نانوحامل و داروی Acy در نسبت های مولی مختلف؛ (b) نانوحامل/دارو=۱/۲۵، (c) نانوحامل/دارو=۱/۱، (d) نانوحامل/دارو=۰/۲۵، (e) نانوحامل/دارو=۱/۱



شکل ۶) پروفایل رهایش Acy از نانوحامل MWCNT/PEG@CDs در بافر فسفات با pH برابر با ۷/۴ و دمای ۳۷ درجه سانتیگراد (b); پروفایل رهایش برای Acy آزاد جهت مقایسه.

۵) مراجع

- [1] SUI, K., GAO, S., WU, W., “Injectable Supramolecular Hybrid Hydrogels Formed by MWNT-grafted-Poly(ethylene glycol) and α -Cyclodextrin”, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 2010, 48, 3145–3151.
- [2] Iannazzo, D., Mazzaglia, A., “Cyclodextrin-grafted on multiwalled carbon nanotubes as versatile nanoplatform for entrapment of guanine-based drugs”, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2014, 123, 264-270.
- [3] Thimma, R. T., Dajan, J., Horst, A., “Pseudopolyrotaxane Formation in the Synthesis of Cyclodextrin Polymers: Effects on Drug Delivery, Mechanics, and Cell Compatibility”, *Bioconjugate Chem.*, 2017, 28 (4), 1048–1058.
- [4] Liao, P., Senyang, L., Anchao, F., Jinying, Y., “Polymeric Nanocarriers Based on Cyclodextrins for Drug Delivery: Host–Guest Interaction as Stimuli Responsive Linker”, *Mol. Pharmaceutics*, 2017, 14 (8), 2475–2486.
- [5] Loftsson, T., Stefánsson, E., “Cyclodextrins and topical drug delivery to the anterior and posterior segments of the eye”, *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 531 (2), 413-423.

۴) نتیجه گیری

نانوهیبرید متشکل از نانولوله ی کربن، پلی اتیلن گلیکول و بتاسیکلودکسترین به عنوان بستر برای جذب و انتقال دارو به روش ساده سنتز و با چند تکنیک تکمیلی مشخصه یابی شد. علاوه براین، در این مقاله توانایی اتصال نانوحامل به داروی Acy نیز ثابت شد. ثابت تعادل تشکیل MWCNT/PEG@CDs و داروی Acy بیشتر از $M=1105$ تخمین زده شد، که نشان دهنده ی توانایی بالای نانوحامل به داروی مورد بررسی بود. این برهم کنش قوی نانوحامل با دارو، می تواند به علت برهم کنش دارو با حفره ی سیکلودکسترین و یا برهمکنش های پای سطح نانولوله ی کربنی با دارو یا به علت حضور پلی اتیلن گلیکول که نقش اتصال حفره ی سیکلودکسترین و نانولوله ی کربنی است، باشد. اثبات شد که نانوحامل MWCNT/PEG@CDs قادر به اتصال و رهایش پیوسته ی داروی Acy در شرایط فیزیولوژیکی می باشد. در توافق با این یافته ها، هیبرید MWCNT/PEG@CDs به عنوان یک نانولوله ی زیست سازگار و زیست در دسترس برای بارگیری انواع داروها می تواند پیشنهاد گردد. در این راستا انواع ترکیب های درمانی به عنوان مهمان با رویکرد سوپرامولکول می تواند به پلت فرم سنتز شده در محیط آبی به علت توانایی بالای سایت های اتصالش، متصل یا پیوند بخورد.

- [15] Lacerda, L., Russier, J., Pastorin, G., Herrero, M. A., Venturelli, E., Dumortier, E., "Translocation mechanisms of chemically functionalised carbon nanotubes across plasma membranes", *Biomaterials*, 2012, 33, 3334–3343.
- [16] Camarena, J. P., Espinoza-Gómez, H., Somanathan, R., Tiznado, H., Vélez-López, E., Romero-Rivera, R., Martínez-Lopez, M. A., "Molecular assembly of multi-wall carbon nanotubes with amino crown ether: Synthesis and characterization", *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 2011, 11, 5539–5545.
- [17] Parra, E. J., Rius, F. X., Blondeau, P. A., "A potassium sensor based on non-covalent functionalization of multi-walled carbon nanotubes", *Analyst*, 2013, 138, 2698–2703.
- [18] A.D. Martin, R.A. Boulos, L.J. Hubble, K.J. Hartlieb, C.L. Raston, *Chem. Commun.* 47 (2011) 7353–7355.
- [19] P. Liang, H.Y. Zhang, Z.L. Yu, Y. Liu, *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 2163–2168.
- [20] Ogoshi, T., Takashima, Y., Yamaguchi, H., Harada, A., "Chemically-responsive sol–gel transition of supramolecular single-walled carbon nanotubes (SWNTs) hydrogel made by hybrids of SWNTs and cyclodextrins", *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 4878–4879.
- [21] Leger, B., Menuel, S., Landy, D., Blach, J.F., Monflier, E., Ponchel, A., "Noncovalent functionalization of multiwall carbon nanotubes by methylated- β -cyclodextrins modified by a triazole group", *Chem. Commun.*, 2012, 46, 7382–7384.
- [22] Zhang, W., Chen, M., Gong, X., Diao, G., "Universal water-soluble cyclodextrin polymer–carbon nanomaterials with supramolecular recognition" *Carbon*, 2013, 61, 154–163.
- [23] Lembo, D., Swaminathan, S., Donalisio, M., Civra, A., Pastero, L., Aquilano, D., Vavia, P., Trotta, F., Cavalli, R., "Encapsulation of Acyclovir in new carboxylated cyclodextrin-based nanosponges improves the agent's antiviral efficacy", *Int. J. Pharm.*, 2013, 443, 262–272.
- [24] Ahmadi Azqhandi, M. H., Farahani, B. V., Dehghani, N., "Encapsulation of methotrexate and cyclophosphamide in interpolymer complexes formed between poly acrylic acid and poly ethylene glycol on multi-walled carbon nanotubes as drug delivery systems"
- [6] Harada, A., Nishiyama, T., Kawaguchi, Y., Okada, M., Kamachi, M., "Preparation and Characterization of Inclusion Complexes of Aliphatic Polyesters with Cyclodextrins", *Macromolecules*, 1997, 30, 7115–7118.
- [7] Harada, A., Okada, M., Kamachi, M., "Complex formation between poly(oxytrimethylene) and cyclodextrins", *Acta Polym.*, 1995, 46, 453–457.
- [8] Harada, A., Li, J., Kamachi, M., "Preparation and properties of inclusion complexes of polyethylene glycol with alpha-cyclodextrin" *Macromolecules*, 1993, 26, 5698–5703.
- [9] Zhao, S. P., Zhang, L. M., Ma, D., "Supramolecular Hydrogels Induced Rapidly by Inclusion Complexation of Poly(ϵ -caprolactone)–Poly(Ethylene Glycol)–Poly(ϵ -caprolactone) Block Copolymers with α -Cyclodextrin in Aqueous Solutions", *J. Phys. Chem. B.*, 2006, 110, 12225–12229.
- [10] Jain, K. K., "Advances in use of functionalized carbon nanotubes for drug design and discovery", *Exp. Opin. Drug Discov.*, 2012, 7, 1029–1037.
- [11] Iannazzo, D., Piperno, A., Pistone, A., Grassi, G., "Recent advances in carbon nanotubes as delivery systems for anticancer drugs", *Curr. Med. Chem.*, 2013, 20, 1333–1354.
- [12] Wang, Y., Yang, S.-T., Wang, Y., Liu, Y., Wang, H., "Adsorption and desorption of doxorubicin on oxidized carbon nanotubes" *Colloids Surf. B.*, 2012, 97, 62–69.
- [13] Mendes, R.G., Bachmatiuk, A., Büchner, B., Cuniberti, G., Rummeli, M.H., "Carbon nanostructures as multi-functional drug delivery platforms", *J. Mater. Chem.*, 2013, B1, 401–428.
- [14] Marchesan, S., Prato, M., "Nanomaterials for (Nano) medicine", *ACS Med. Chem. Lett.*, 2013, 4, 147–149.