

Cyclodextrin-based Polymeric Nanosponges with Capability of Loading/releasing Materials and Their Applications

Mosayeb Gharakhloo, Samaheh Sadjadi, Fahimeh Askari*,
Mahdi Rezaeetabar, Azam Rahimi

Faculty of Science, Iran Polymer and Petrochemical Institute, P.O.Box: 14975-112,
Tehran, Iran

Received: 27 November 2016, Accepted: 19 May 2017

Abstract

Nanosponges are generally porous materials with nanometer-sized pores that are capable of loading molecules in their cavities. Physical-chemical properties of cyclodextrins in the late 19th century were fundamental. Cyclodextrins have been used as practical and economical advantages to improve the physico-chemical properties and medicinal properties such as increased solubility, stability and bioavailability of the drug molecules. Cyclodextrin-based nanosponges are porous and insoluble in aqueous solution which can be in crystalline or amorphous structure and spherical shape and can be formed by different types of cyclodextrins and their derivatives. Dimension and the polarity of porous polymers are affected by types of cyclodextrins, cross-linkers and degree of cross-linking. In addition, depending on the type of cross-linker, neutral or acidic polymeric nanosponges can be synthesized. These polymeric nanosponges have hydrophilic and hydrophobic parts that induce capability to entrap wide range of lipophilic or hydrophilic molecules by forming inclusion and non-inclusion complexes. These complexes are formed between molecules without making any coordination bond and the driving force to induce electrostatic, Van der Waals and hydrophobic interactions, release of conformational strains and charge-transfer interaction. Characterization of these types of polymeric nanosponges are performed by different methods like microscopy, solubility studies, zeta potential, DSC and FT-IR spectroscopy. Various factors such as type of polymer and guest, temperature and method of preparation can affect the formation and the performance of nanosponges. These nanosponges are used in a variety of fields such as pharmaceutical, textile, catalysts, cosmetics, agriculture and other areas.

Key Words

cyclodextrin,
nanosponge,
crosslinker,
loading,
releasing

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: f.askari@ippi.ac.ir

نانواسفنج‌های پلیمری بر پایه سیکلودکسترین با قابلیت بارگذاری-رهایش مواد و کاربردهای آنها

مسیب قرخلو، سماحه سجادی، فهیمه عسکری*، مهدی رضایی تبار، اعظم رحیمی
تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، پژوهشکده علوم، صندوق پستی: ۱۱۲-۱۴۹۷۵

دریافت: ۱۳۹۵/۹/۳، پذیرش: ۱۳۹۶/۲/۲۹

نانواسفنج‌ها عموماً مواد متخلخلی هستند که از به هم پیوستن مونومرهای سیکلودکسترین به دست می‌آیند. آنها دارای حفره‌هایی در اندازه نانومتری بوده و قابلیت بارگذاری مواد در این حفره‌ها را دارند. خواص پایه فیزیکی-شیمیایی سیکلودکسترین‌ها در اواخر قرن نوزدهم بررسی و سپس به‌عنوان روش عملی و اقتصادی برای بهبود خواص فیزیکی-شیمیایی و خواص دارویی مانند افزایش انحلال‌پذیری، پایداری و زیست‌دسترسی مولکول‌های دارو استفاده شده‌اند. نانواسفنج‌های بر پایه سیکلودکسترین متخلخل بوده و در محلول‌های آبی نامحلول‌اند. این نانواسفنج‌ها دارای ساختار کروی شکل بلوری یا بی‌شکل هستند که با استفاده از انواع مختلف سیکلودکسترین‌ها و مشتقات آنها تهیه می‌شوند. نوع سیکلودکسترین‌ها، عوامل شبکه‌ای‌کننده و درجه شبکه‌ای‌شدن روی ابعاد و قطبیت پلیمر متخلخل اثرگذارند. نانواسفنج‌های پلیمری با توجه به نوع عامل شبکه‌ای‌کننده، می‌توانند به‌صورت خنثی یا اسیدی تهیه و سنتز شوند. این‌گونه نانواسفنج‌ها دارای بخش‌های آبدوست و آب‌گریز بوده که قابلیت تله‌اندازی محدوده وسیعی از مولکول‌های چربی‌دوست و آبدوست را با تشکیل کمپلکس‌های درون‌گیر و غیردرون‌گیر القا می‌کنند. این کمپلکس‌ها، بدون ایجاد هیچ‌گونه پیوند کوئوردینانسی میان مولکول‌ها تشکیل می‌شوند. نیروی رانش برای تشکیل آنها می‌تواند برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک، واندروالسی، آب‌گریز و انتقال بار باشد. این نوع از نانواسفنج‌های پلیمری با روش‌های مختلف از جمله میکروسکوپی، بررسی انحلال‌پذیری، پتانسیل زتا، گرماسنجی پویایی تفاضلی و طیف‌سنجی زیرقرمز تبدیل فوریه شناسایی می‌شوند. عوامل مختلف مانند نوع پلیمر و میزبان، دما و روش تهیه می‌توانند بر تشکیل و عملکرد نانواسفنج‌ها اثرگذار باشند. این نوع از نانواسفنج‌ها در زمینه‌های متنوع نظیر دارویی، نساجی، کاتالیزورها، لوازم آرایشی، کشاورزی و مانند آنها کاربرد دارند.

چکیده



مسیب قرخلو



سماحه سجادی



فهیمه عسکری



مهدی رضایی تبار



اعظم رحیمی

واژگان کلیدی

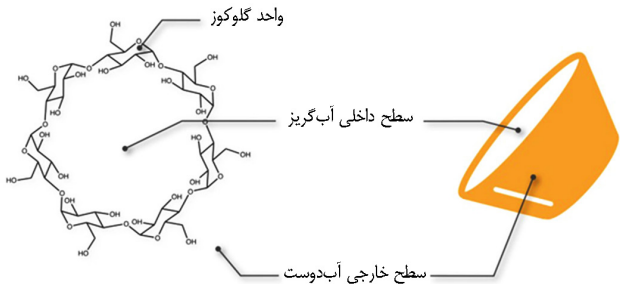
سیکلودکسترین،
نانواسفنج،
شبکه‌ای‌کننده،
بارگذاری،
رهایش

مقدمه

در اواخر قرن نوزدهم وقتی Antoine Villiers اثر آنزیم‌ها را بر تخریب کربوهیدرات‌های متفاوت بررسی می‌کرد، با تخریب و کاهش مقدار نشاسته سیب‌زمینی متوجه تشکیل ماده‌های بلوری با خواص ویژه شد که جزء خانواده اولیگوساکاریدهای حلقوی با ۶-۸ واحد گلوکوز بودند. این ترکیبات بعدها به ترتیب آلفا، بتا و گاما سیکلودکسترین نام‌گذاری شدند. در سال ۱۹۵۰، Friedrich Cramer شیمیدان لهستانی اولین پژوهش خود را با عنوان خواص فیزیکی (اندازه حفره‌ها) و شیمیایی (فعالیت) سیکلودکسترین‌ها منتشر کرد. Cramer نشان داد، مهم‌ترین ویژگی سیکلودکسترین‌ها قابلیت آن‌ها در جای دادن مولکول‌های مهمان درون حفره‌هاست. این ویژگی اساس کاربردهای متنوع سیکلودکسترین از سال ۱۹۷۰ تا به امروز بوده است [۱].

ساختار و خواص سیکلودکسترین

مشخصات سه سیکلودکسترین آلفا، بتا و گاما که به‌طور صنعتی تهیه و استفاده می‌شوند، در جدول ۱ آورده شده است [۲]. سیکلودکسترین‌های با تعداد واحدهای گلوکوز کمتر از ۶ و بیش از ۸ نیز در سطح آزمایشگاهی سنتز شده‌اند که از جمله آن‌ها می‌توان به سیکلودکسترین‌های دلتا، اپسیلن، زتا و اتا اشاره کرد [۱]. از لحاظ فضایی، ساختار سیکلودکسترین به شکل مخروط ناقصی با تقارن C_{3h} بوده که دارای یک حفره آب‌گریز و دو قسمت آب‌دوست در سطح خارجی است (شکل ۱). گروه‌های هیدروکسیل نوع اول و دوم در سطح خارجی ساختار سیکلودکسترین وجود دارند. گروه هیدروکسیل‌های نوع اول (هیدروکسیل روی کربن ۶) در قسمت باریک مخروط و هیدروکسیل‌های نوع دوم (هیدروکسیل‌های روی



شکل ۱- بتاسیکلودکسترین [۶].

کربن ۲ و ۳) در سمت پهن مخروط قرار می‌گیرند (شکل ۱) [۳-۱]. وجود قسمت‌های آب‌دوست و آب‌گریز به سیکلودکسترین این قابلیت را می‌دهد که با مولکول‌های آلی متفاوت در محلول آبی تشکیل کمپلکس درون‌گیر دهد.

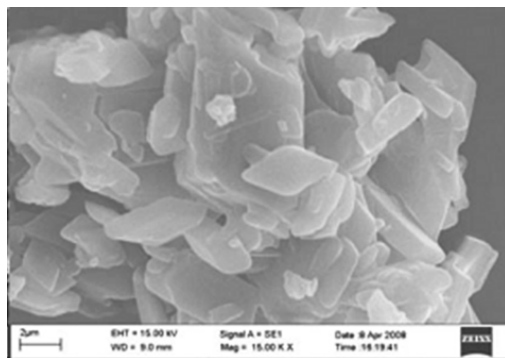
از مهم‌ترین قابلیت‌های سیکلودکسترین، تشکیل کمپلکس درون‌گیر با مواد غیرقطبی در محیط آبی است. از جمله عواملی که در تشکیل کمپلکس می‌توانند دخالت داشته باشند، برهم‌کنش‌های آب‌گریزی، کاهش فشار صورت‌بندی، پیوند هیدروژنی، برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک و نیروهای قطبی-قطبی را می‌توان نام برد. مهم‌ترین عامل پیش‌برنده برای تشکیل کمپلکس درون‌گیر، جایگزینی برهم‌کنش غیرقطبی-غیرقطبی ماده جدید با برهم‌کنش نامطلوب قطبی-غیرقطبی مولکول آب با حفره سیکلودکسترین است [۷].

مزیت نانواسفنج‌های سیکلودکسترینی نسبت به سیکلودکسترین

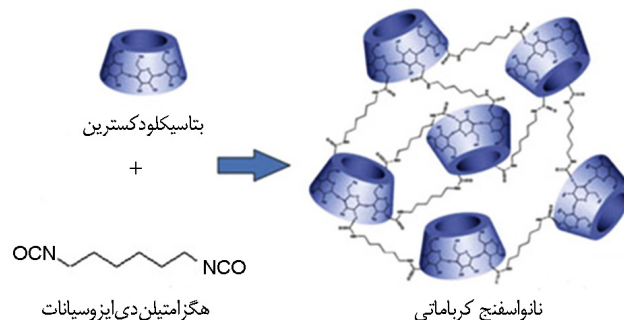
سیکلودکسترین‌ها قابلیت تشکیل کمپلکس با موادی را دارند که از لحاظ ساختار و قطبیت با حفره آن‌ها سازگاری داشته باشند. بنابراین، با مولکول‌های آب‌دوست و مولکول‌هایی که وزن مولکولی

جدول ۱- مشخصات آلفا، بتا و گاما سیکلودکسترین [۲،۴،۵].

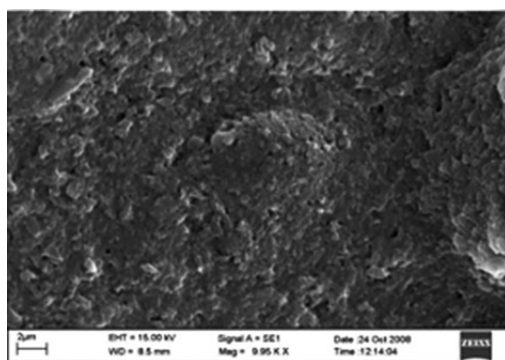
نوع سیکلودکسترین			مشخصات
گاما	بتا	آلفا	
۸	۷	۶	تعداد واحدهای گلوکوزی
۱۲۹۷/۱	۱۱۳۵/۰	۹۷۲/۹	وزن مولکولی (g/mol)
۷/۵	۶/۰	۴/۷	قطر داخلی (Å)
۸/۳	۶/۵	۵/۳	قطر خارجی (Å)
۷/۹	۷/۹	۷/۹	ارتفاع (Å)
۲۳۲	۱۸/۵	۱۴۵	انحلال‌پذیری در آب در دمای ۲۹۸/۲ K (g/L)
۱۳-۱۷	۱۱،۱۲	۶-۸	تعداد مولکول‌های آب در داخل حفره



(الف)



شکل ۲- پلیمر شبکه‌ای (نانواسفنج) کرباماتی [۹].



(ب)

شکل ۳- نانواسفنج: (الف) بلوری و (ب) بی‌شکل [۱۰].

فراصوت و روش حلال انجام شود. در غیر این صورت، یعنی عدم استفاده از امواج فراصوت و روش حلال، ساختارهای غیرمنظم ایجاد می‌شوند (شکل ۳-ب) [۱۰].

پراش پرتو ایکس

سنتز نانواسفنج، ساختارهایی بانظم خاص فراهم می‌کند که الگوهای پراش پرتو ایکس آن با مجموعه‌ای از پیک‌ها روی زمینه‌ای بی‌شکل مشخص می‌شود و نظم بلندگستره نشان می‌دهد (شکل ۴). در شکل ۴-الف نانواسفنج با ساختار نیمه‌بلوری از بتاسیکلودکسترین شبکه‌ای شده (نسبت ۱:۴ از سیکلودکسترین و عامل شبکه‌ای‌کننده) با نانواسفنج بلوری مقایسه شده است. در شکل‌های ۴-ب و پ تجزیه الگوی XRD تعدادی بازتاب پهن را در حالت نیمه‌بلوری نشان می‌دهد که به صورت پیک‌های باریک در نمونه بلوری ظاهر می‌شود.

نانواسفنج‌های نیمه‌بلوری تهیه‌شده از نسبت متفاوت مونومر و عامل ایجادکننده پیوند عرضی الگوهای XRD بسیار مشابهی نشان می‌دهند. اما تجزیه نمودارهای XRD این‌گونه نانواسفنج‌ها، درجه بلورینگی آن را با یک نظم بلندگستره ضعیف تایید می‌کند که با تعدادی بازتاب‌های پهن در شکل ۴ نشان داده شده است. نظم

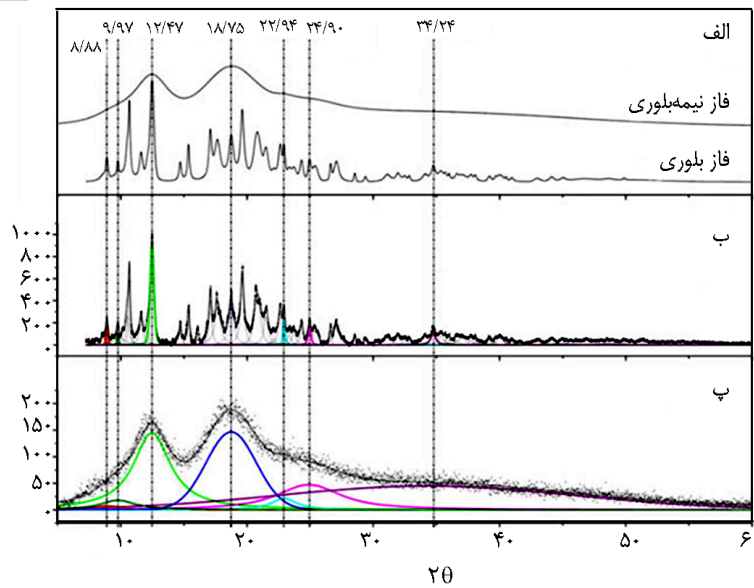
زیادی دارند، نمی‌توانند کمپلکس درون‌گیر تشکیل دهند. راه‌حل مناسب برای برطرف کردن این ضعف و همچنین افزایش مقدار مواد کمپلکس شده، استفاده از نانواسفنج‌های سیکلودکسترینی است. در صورت استفاده از عوامل شبکه‌ای‌کننده دی‌ایزوسیاناتی مانند هگزامتیلن دی‌ایزوسیانات و تولوئن ۲،۴-دی‌ایزوسیانات، پلیمرهای شبکه‌ای کرباماتی ایجاد می‌شود که قابلیت اتصال به مولکول‌های آلی را دارند. به همین دلیل بیشتر برای تصفیه آب استفاده می‌شوند (شکل ۲). برای ایجاد پلیمرهای شبکه‌ای با اندازه حفره و قطبیت دلخواه و همچنین مقاوم در برابر رطوبت می‌توان از عوامل شبکه‌ای‌کننده دی‌متیل کربنات، کربونیل‌دی‌ایمیدازول، دی‌فنیل کربنات و تری‌فسزن استفاده کرد. پلیمرهای شبکه‌ای بر پایه استر که از واکنش سیکلودکسترین با عوامل شبکه‌ای‌کننده دی‌انیدریدی (پیروملیتیک‌دی‌انیدرید) به دست می‌آیند، قابلیت تبادل یون فلزات سنگین (Al, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Cd, Pd, U) را در pHهای مختلف دارند [۸،۹].

شناسایی ساختار نانواسفنج‌های پلیمری

بررسی‌های انجام شده نشانگر این مطلب است که ماهیت بلوری نانواسفنج بر انحلال‌پذیری مولکول میزبان اثرگذار است. ماهیت بلوری نانواسفنج پلیمری با استفاده از روش‌های سنتز متفاوت می‌تواند تغییر کند. به‌عنوان نمونه بارز، استفاده از سامانه فراصوت در سنتز نانواسفنج پلیمری به حالت بلوری و روش مذاب به حالت بی‌شکل منجر می‌شود. تعیین ویژگی‌های اولیه توده نانواسفنج با استفاده از روش‌های SEM، XRD و TEM انجام می‌شود.

میکروسکوپ الکترونی پوشی

همان‌طور که در تصاویر SEM گزارش شده است (شکل ۳-الف) نانواسفنج پلیمری بر پایه سیکلودکسترین تنها هنگامی شکل بلوری نشان می‌دهد که سنتز آن در شرایط ویژه، مثل استفاده از امواج



شکل ۴- مقایسه نانواسفنج‌های: (الف) نیمه‌بلوری بتاسیکلودکسترین (نسبت ۱ به ۴ بتاسیکلودکسترین و عامل شبکه‌ای‌کننده) با (ب) نمونه بلوری آن و (پ) تجزیه الگوی پراش پرتو ایکس نشانگر تعدادی بازتاب پهن در حالت نیمه‌بلوری که به صورت پیک‌های باریک در نمونه بلوری ظاهر می‌شود [۱۰].

دارا بودن گروه‌های هیدروکسیل در پیش و پس از پلیمر شدن، در ناحیه 3400 cm^{-1} پیک شدیدی نشان می‌دهند (شکل ۵) [۱۲].

کوتاه‌گستره تقریباً ناپدید شده و تنها با یک پیک کوتاه در ناحیه $(2\theta) 34/24^\circ$ نشان داده شده است [۱۰].

پتانسیل زتا

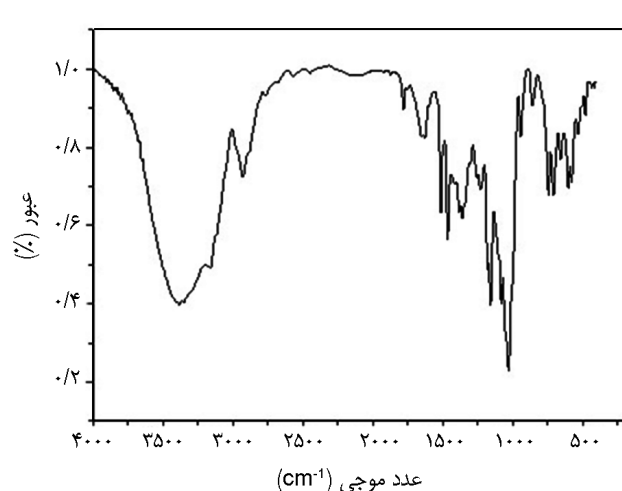
پتانسیل زتا معیاری از بار سطح است که به‌عنوان پارامتری بر توزیع مواد در بدن و برهم‌کنش با محیط زیستی اثرگذار است. در اندازه‌گیری پتانسیل زتا باید پتانسیل الکتریکی همانند ضریب نفوذ و تحرک الکتروفورزی در نظر گرفته شود. پایداری نانوذرات

روش‌های تجزیه گرمایی

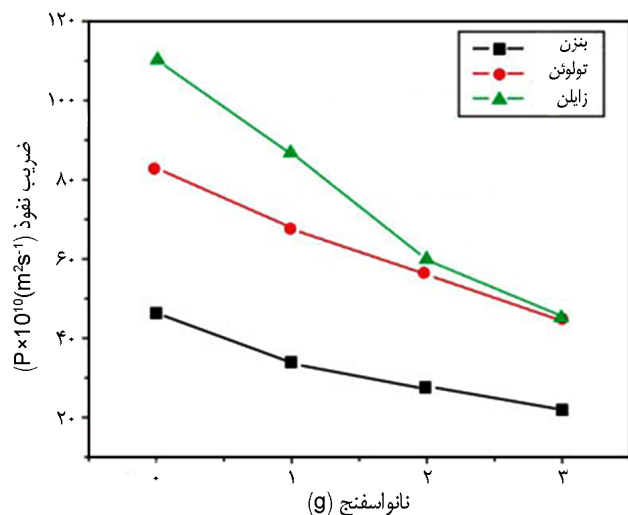
از گرماسنجی پویشی تفاضلی (DSC) به‌منظور پی‌بردن به دمای ذوب، پایداری گرمایی و رفتار بلوری نانواسفنج‌های پلیمری استفاده می‌شود. تجزیه گرمایی تعیین می‌کند، آیا مولکول کمپلکس شده، متحمل تغییرات ساختاری و فیزیکی پیش از تخریب گرمایی پلیمر شبکه‌ای می‌شود یا خیر. تغییرات حاصل می‌تواند شامل ذوب، تبخیر، تجزیه و اکسایش باشد که این تغییرات تشکیل کمپلکس را نشان می‌دهند. در تجزیه گرمایی پهن‌شدگی، جابه‌جایی و پیدایش پیک‌های جدید یا ناپدید شدن پیک‌های معین می‌تواند اتفاق افتد. تغییرات وزن (تجزیه گرماوزن‌سنجی) هم می‌تواند دلیل خوبی برای تشکیل کمپلکس‌های درون‌گیر باشد [۱۱].

طیف‌سنجی FT-IR

طیف‌سنجی زیرقرمز تبدیل فوریه (FT-IR) برای تعیین وجود گروه عاملی در نانواسفنج پلیمری بر پایه سیکلودکسترین استفاده می‌شود. با توجه به شکل ۵، پیک موجود در ناحیه 1715 cm^{-1} در طیف FT-IR به گروه کربونیل عامل شبکه‌ای‌کننده مربوط است که پس از تشکیل پلیمر ظاهر شده است. مونومرهای بتاسیکلودکسترین به‌دلیل



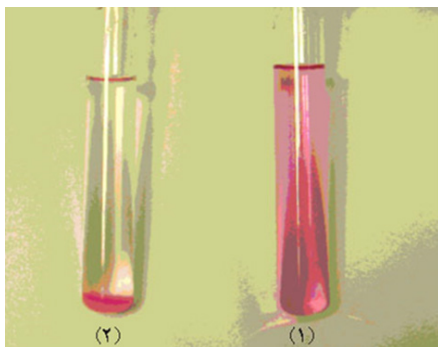
شکل ۵- طیف FT-IR سیکلودکسترین شبکه‌ای‌شده با دی‌فنیل کربنات [۱۲].



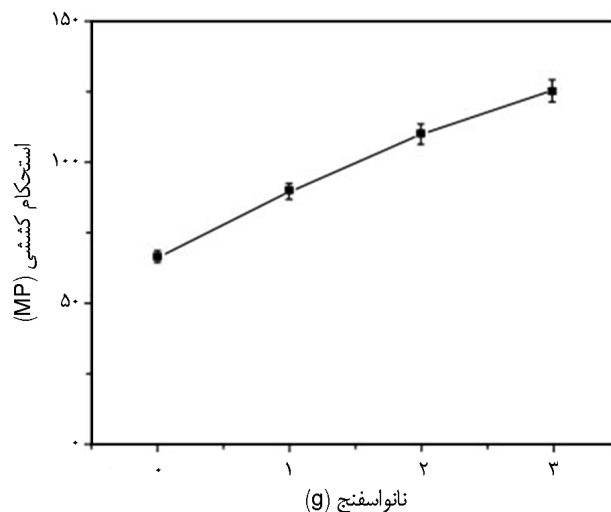
شکل ۷- اثر نانواسفنج بر ضریب نفوذ حلال‌ها در لاستیک طبیعی [۱۳].

روش‌هایی مانند رسوب‌گیری، انعقاد، کربن فعال و صاف‌کردن با شن استفاده می‌شود. مولکول‌های آلی تمایل بسیار کمی به ترکیبات شیمیایی دارند و جداسازی با این روش‌ها دشوار است. همچنین هنگام استفاده از کربن فعال به سطح وسیعی نیاز است. ضمن اینکه حذف آلودگی آب با کربن فعال در مقیاس ppb (یک قسمت در بیلیون) امکان‌پذیر نیست. Trotta با مقایسه نانواسفنج و کربن فعال در تصفیه آب مشاهده کرد، نانواسفنج‌ها به دلیل داشتن قابلیت تغییر حفره‌ها و قطبیت، قابلیت بیشتری نسبت به کربن فعال در حذف ترکیبات آلی دارند. برای نمک‌زدایی آب دریا و شیرین‌سازی آن از اسمز معکوس استفاده می‌شود. نمک‌زدایی آب به روش اسمز معکوس به صرف انرژی زیادی نیاز دارد که از لحاظ اقتصادی مقرون به صرفه نیست.

برای استفاده از پلیمرهای شبکه‌ای سیکلودکسترینی در تصفیه و شیرین‌سازی آب از سنتز آن‌ها با سامانه‌های امولسیون استفاده می‌شود که با تغییر نوع سطح‌فعال‌ها و نسبت مونومر به عامل



شکل ۸- (۱) متیل قرمز و (۲) تغییر رنگ پس از افزودن نانواسفنج بر پایه کربنات [۱۴].



شکل ۶- اثر نانواسفنج بر استحکام کششی لاستیک طبیعی [۱۳].

تشکیل‌شده را می‌توان با پتانسیل زتا تخمین زد. پتانسیل زتا در محیط آبی باید در حدود $\pm 30 \text{ mV}$ باشد، که قابلیت ایجاد نانوتعلیق‌های پایدار را داشته و با گذشت زمان از تجمع ذرات نانواسفنج پلیمری جلوگیری کند [۸].

کاربردهای نانواسفنج‌های بر پایه سیکلودکسترین پرکننده لاستیک طبیعی

با افزودن نانواسفنج به ماتریس لاتکس لاستیک طبیعی می‌توان خواص کششی آن را به مقدار درخور توجهی بهبود بخشید. استحکام کششی، استحکام پارگی، مدول کششی، ازدیاد طول تا پارگی و همچنین تورم نانوکامپوزیت به دست آمده در آب، از جمله خواصی هستند که پس از افزودن نانواسفنج پلیمری تغییر می‌کنند. Visakh و همکاران در سال ۲۰۰۹ با افزودن نانواسفنج پلیمری به لاستیک طبیعی خواص کششی آن را بررسی کردند. شکل ۶ نشانگر تغییرات استحکام کششی لاستیک طبیعی پس از افزودن مقدارهای متفاوتی از نانواسفنج است که باعث افزایش استحکام لاستیک طبیعی شده است. شکل ۷ به بررسی تغییرات تورم کامپوزیت به دست آمده در حلال‌های بنزن، تولوئن و زایلن مربوط است که با افزودن نانواسفنج پلیمری، ضریب نفوذ حلال‌ها در لاستیک طبیعی کاهش یافته و باعث کاهش تورم در برابر حلال‌ها شده است [۱۳].

تصفیه آب

آلودگی آب‌های زیرزمینی و چاه‌ها به عنوان خطر محیطی و اقتصادی مطرح است که به دلیل نشت زباله‌ها، عوامل آلاینده صنعتی و کشاورزی (آفت‌کش‌ها) رخ می‌دهد. برای حذف آلودگی آب‌ها از

همان‌گونه که در قسمت‌های پیش اشاره شد، پلیمرهای شبکه‌ای سیکلودکسترینی به دلیل به‌دام انداختن مولکول‌ها و قابلیت‌هایی از جمله افزایش انحلال‌پذیری، پایداری، رهایش کنترل‌شده [۱۸]، افزایش فعالیت و نفوذ، حمل مواد به دام انداخته‌شده، این قابلیت را دارند که در داروسازی استفاده شوند. رابطه مستقیمی بین مقدار ماده کمپلکس شده و درجه شبکه‌ای شدن پلیمر وجود دارد. با افزایش درجه شبکه‌ای شدن تا مقداری بهینه، مقدار بارگذاری دارو نیز افزایش می‌یابد. استفاده از نانواسفنج‌های سیکلودکسترینی به‌عنوان حامل داروهای ضدسرطان (کورکومین، تاکسل، تاموکسیفن، اکسیژن و غیره) از جمله کاربردهای آن‌ها در داروسازی است [۱۹]. از دیگر کاربردهای این نانواسفنج‌ها استفاده از آن‌ها در بافت‌های زخم‌پوش است. عامل شتاب‌دهی به بهبود زخم با پلیمر شبکه‌ای تشکیل کمپلکس می‌دهد. سپس در ماتریس پلیمری پراکنده شده (با الکتروریسندگی) و به‌عنوان بافت زخم‌پوش استفاده می‌شود [۲۰]. همچنین، می‌توان از آن‌ها در تولید محصولاتمانند قرص‌ها، کپسول‌ها، تعلیق‌ها و گرانول‌ها استفاده کرد. استفاده از مشتقات گوناگون سیکلودکسترین می‌تواند بر تشکیل کمپلکس و نیز عملکرد پلیمر-دارو اثرگذار باشد. برای تشکیل کمپلکس، اندازه حفره‌های نانواسفنج باید مناسب باشد تا بتواند مولکول دارو را با اندازه مشخص در خود جای دهد. در مقایسه با سیکلودکسترین‌های خنثی، تشکیل کمپلکس بین سیکلودکسترین و دارو با بارهای مخالف به‌طور مؤثرتری اتفاق می‌افتد. اما اگر هر دو دارای بار یکسان باشند، از مقدار تشکیل کمپلکس کاسته می‌شود.

تغییرات دما هم می‌تواند بر تشکیل کمپلکس با دارو اثرگذار باشد. در بیشتر موارد افزایش دما موجب کاهش بزرگی ثابت پایداری کمپلکس پلیمر-دارو می‌شود که این عامل می‌تواند به دلیل کاهش نیروهای برهم‌کنشی از قبیل واندروالسی و آب‌گریزی باشد که با افزایش دما رخ می‌دهد [۲۱، ۲۲].

ارلوتینیب هیدروکلرید (erlotinib hydrochloride, ERL)، از داروهای ضدسرطان است که در سال‌های اخیر برای درمان سرطان لوزالمعده استفاده شده است. وقتی ERL به‌شکل خوراکی مصرف می‌شود، دارای انحلال‌پذیری کم و در محیط گوارش ناپایدار است. همچنین، آثار جانبی مانند ایجاد جوش و لکه روی پوست، اسهال، کم‌خونی و غیره ایجاد می‌کند. Dora و همکاران برای افزایش انحلال‌پذیری و زیست‌دسترسی ERL از کمپلکس کردن آن با پلیمر شبکه‌ای به‌دست آمده از سیکلودکسترین و کربونیل‌دی‌ایمیدازول استفاده کردند. در شکل ۱۰ بررسی انحلال‌پذیری ERL در محیط



شکل ۹- اثر ۱-متیل سیکلوپنتن و کمپلکس آن بر گل میخک صدپر [۱۶].

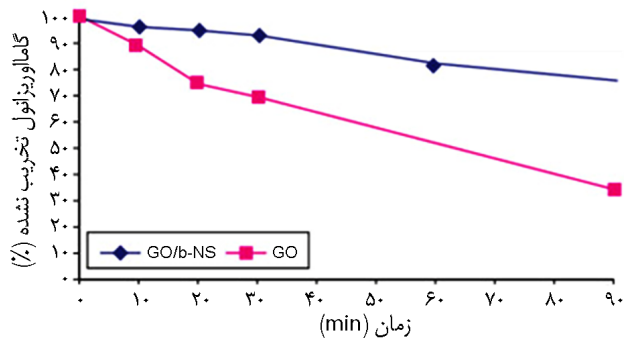
شبکه‌ای‌کننده، پلیمرهای شبکه‌ای با تخلخل‌هایی در اندازه‌های گوناگون به‌دست می‌آید. پلیمر شبکه‌ای قابلیت به‌دام انداختن زنجیرهای طولانی آلی و ترکیبات استخلاف‌دار بنزن را دارد. شکل ۸ نشانگر قابلیت نانواسفنج در حذف ترکیبات آلی در محلول آبی است که پس از افزودن نانواسفنج به محلول آبی متیل قرمز، به حذف کامل آن منجر شده است [۱۴].

کشاورزی

از دست دادن آب و پژمرده شدن گل‌ها از مشکلاتی است که هنگام حمل آن‌ها پس از برداشت از گل‌خانه وجود دارد. گیاهان زندگی پس از برداشت (مدت‌زمانی که گل‌ها می‌توانند بدون دست دادن آب و کاهش وزن تازه بمانند) دارند. از عواملی که باعث پیری زودرس آن‌ها می‌شود، قرارگرفتن در معرض گاز اتیلن است. بدین منظور برای جلوگیری از بروز پیری زودرس از ترکیبات ضداتیلنی (نقره نیترات، ۵،۲-نوربورنادی‌ان (2,5-NBD) و ۱-متیل سیکلوپنتن) استفاده می‌شود که این مواد ضداتیلنی دارای بوی نامطبوع و سمیت هستند. برای ازبین بردن بوی نامطبوع، سمیت و همچنین اثر طولانی‌مدت آن‌ها بر گل‌ها می‌توان از کمپلکس کردن این مواد ضداتیلنی با پلیمر شبکه‌ای بتاسیکلودکسترینی استفاده کرد. Seglie و همکاران اثر کمپلکس ۱-متیل سیکلوپنتن با پلیمر شبکه‌ای بتاسیکلودکسترین را بر گل میخک صدپر بررسی و مشاهده کردند که استفاده از مواد ضداتیلنی در حالت کمپلکس باعث ماندگاری بیشتر گل می‌شود (شکل ۹) [۱۵-۱۷].

داروسازی

بسیاری از داروها به‌دلیل طول عمر، نفوذ و انحلال‌پذیری کم یا ناپایداری در برابر شرایط اسیدی مختلف به‌مقدار کافی جذب بدن نمی‌شوند. پلیمرهای شبکه‌ای سیکلودکسترینی دارای حفره‌های آب‌گریز هستند که با نانوکanal‌های آب‌دوست احاطه شده‌اند. بنابراین، قابلیت لازم برای برهم‌کنش با داروهای با ساختارهای متفاوت را دارند.

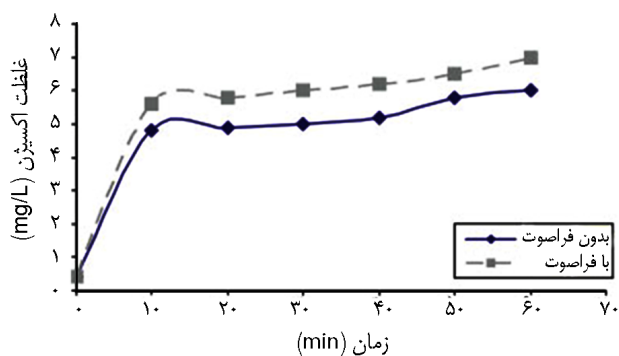


شکل ۱۱- تخریب گاما اوریزانول با UVB به طور آزاد و کمپلکس شده [۱۳].

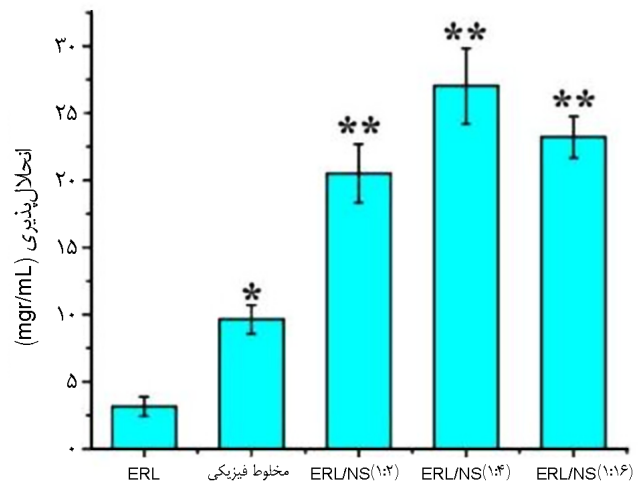
ذخیره گازها کاربرد دارد. پلیمر شبکه‌ای سیکلودکسترینی قابلیت به دام انداختن گازها (اکسیژن، کربن دی‌اکسید، ۱-متیل سیکلوپروپن، هالوژن‌ها و غیره) و تشکیل کمپلکس با آن‌ها را دارد. با توجه به اندازه حفره سیکلودکسترین‌های مختلف و اندازه مولکول‌های گاز می‌توان تشکیل کمپلکس را پیش‌بینی کرد. برای مثال، برم، ید و کلر با آلفاسیکلودکسترین؛ برم، ید، کربن دی‌اکسید و اکسیژن با بتاسیکلودکسترین و گاماسیکلودکسترین تنها تشکیل کمپلکس می‌دهد.

در پزشکی، اکسیژن نقش اساسی در شناسایی و درمان بیماری هیپوکسی (hypoxia) یا کمبود اکسیژن بدن به دلیل عواملی مانند التهاب و سرطان، دارد. مشکل اساسی برای شناسایی و درمان با اکسیژن، رسیدن مقدار کافی اکسیژن به بافت آسیب‌دیده است. بنابراین، طراحی سامانه‌ای زیست‌سازگار و بدون سمیت برای رساندن اکسیژن کافی به بافت‌های بدن ضروری است.

Cavalli در سال ۲۰۱۰ سمیت کمپلکس اکسیژن با سه نوع پلیمر شبکه‌ای بر پایه آلفا، بتا و گاماسیکلودکسترین را بررسی کرد. در آزمون‌های انجام شده، عدم سمیت کمپلکس اکسیژن با پلیمرهای شبکه‌ای اثبات شد. در نتیجه، برای استفاده به‌عنوان حامل اکسیژن



شکل ۱۲- رهایش گاز اکسیژن از پلیمر شبکه‌ای بتاسیکلودکسترین در دو شرایط فراصوت و بدون آن [۲۶].



شکل ۱۰- انحلال‌پذیری ERL در محیط آبی با درصد‌های مختلف وزنی ERL و پلیمر شبکه‌ای [۲۳].

آبی با درصد‌های مختلف وزنی ERL و پلیمر شبکه‌ای، نشانگر افزایش انحلال‌پذیری ERL پس از ایجاد کمپلکس با پلیمر شبکه‌ای است. در تمام نمونه‌ها، افزایش انحلال‌پذیری ERL نسبت به ERL خالص مشاهده شد. هنگامی که ERL با درصد وزنی ۱ به ۴ (ERL:NS) کمپلکس می‌شود، بیشترین انحلال‌پذیری را نشان می‌دهد و افزایش درصد وزنی بیشتر از آن، تاثیری بر انحلال‌پذیری ندارد. این موضوع می‌تواند به دلیل اشباع انحلال‌پذیری دارو در پلیمر شبکه‌ای باشد [۲۳].

لوازم‌آرایی و بهداشتی

تشکیل رادیکال هیدروکسیل در سطح پوست، باعث ایجاد چین و چروک در سطح آن می‌شود. از بازدارنده‌های تشکیل هیدروکسیل که از سبوس برنج به‌دست می‌آید، گاما اوریزانول (GO) است. GO حساسیت زیادی به نور دارد و بهبود اثر و پایداری بیشتر آن نیازمند حامل مناسب است. Sapino با ایجاد کمپلکس بین GO و نانواسفنج بتاسیکلودکسترین باعث پایداری نوری بیشتر آن نسبت به GO آزاد شد. رفتار عبور GO از غشای مصنوعی سیلیکون زیر پرتو با طول موج بلند (۳۱۵-۴۰۰ nm) فرابنفش A (UVB) و طول موج کوتاه (۲۸۰-۳۱۵ nm) فرابنفش B (UVB) مطالعه و مشخص شده است که تخریب GO به‌شدت کاهش یافته است (شکل ۱۱) [۱۳، ۲۴].

به‌دام انداختن گازها

کپسولی کردن برگشت‌پذیر گازها در ماتریس جامد از جمله کارهای مورد توجه است که در حسگرها، پیل‌های سوختی، جداسازی و

از موارد استفاده سیکلودکسترین، تهیه پلیمرهای شبکه‌ای است. مطالعات و بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهند، نانواسفنج‌های سیکلودکسترینی با دارا بودن خواص آب‌دوستی، چربی‌دوستی، زیست‌سازگاری، پایداری، انحلال‌پذیری بیشتر نسبت به مونومرهای سیکلودکسترین و همچنین قابلیت سنتز با تخلخل‌هایی در اندازه‌های متفاوت این قابلیت را دارند که به‌عنوان قفس عمل کنند و طیف گسترده‌ای از مواد و مولکول‌ها را در حفره‌های خود به‌شکل کمپلکس (با عملکرد میهمان-میزبان) جای دهند. ثابت تشکیل کمپلکس زیاد آن‌ها با مولکول‌ها این امکان را می‌دهد که در کاربردهای گوناگون، مانند پرکننده در لاستیک طبیعی، داروسازی، تصفیه آب، کشاورزی، لوازم آرایشی-بهداشتی، کاتالیزگر و غیره استفاده شوند.

در بدن هیچ‌گونه سمیتی ندارد.

شکل ۱۲ نشان‌دهنده رهایش اکسیژن از پلیمر شبکه‌ای در دو شرایط فراصوت و بدون آن است. در هر دو شرایط ابتدا رهایش ناگهانی انجام می‌شود که با گذشت زمان به شرایط پایا در رهایش می‌رسد. در شرایط فراصوت پلیمر شبکه‌ای بلوری شده که باعث ذخیره بیشتر اکسیژن و رهایش مطلوب‌تر می‌شود [۲۵،۲۶].

نتیجه‌گیری

توجه روزافزون به سیکلودکسترین و مشتقات آن نشانگر قابلیت این ماده در بهبود معایب (انحلال‌پذیری کم، پایداری کم در شرایط اسیدی، بازی یا در برابر گرما) بسیاری از مواد است. یکی

مراجع

- Crini G., Review: A History of Cyclodextrins, *Chem. Rev.*, **114**, 10940–10975, 2014.
- Vyas A., Saraf S., and Saraf S., Cyclodextrin Based Novel Drug Delivery Systems, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **62**, 23-42, 2008.
- Van de Manakker F., Vermonden T., Van Nostrum C.F., and Hennink W.E., Cyclodextrin-Based Polymeric Materials: Synthesis, Properties, *Biomacromolecules*, **10**, 3157-3175, 2009.
- Mura P., Analytical Techniques for Characterization of Cyclodextrin Complexes in Aqueous Solution: A Review, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **101**, 238–250, 2014.
- Auzély-Velty R., Self-Assembling Polysaccharide Systems Based on Cyclodextrin Complexation: Synthesis, Properties and Potential Applications in the Biomaterials Field, *Comptes Rendus Chimie*, **14**, 167-177, 2011.
- Okklo Life Sciences, <http://www.okklo.com/technology/cyclodextrins>, available in 19 November 2016.
- Zhang J., Ellsworth K., and Ma P.X., Hydrophobic Pharmaceuticals Mediated Self-Assembly of β -Cyclodextrin Containing Hydrophilic Copolymers: Novel Chemical Responsive Nano-Vehicles for Drug Delivery, *J. Controlled Release*, **145**, 116-123, 2010.
- Tejashri G., Amrita B., and Darshana J., Cyclodextrin Based Nanosponges for Pharmaceutical Use: A Review, *Acta Pharmaceutica*, **63**, 335–358, 2013.
- Olteanu A.A., Aramă C.C., Radu C., Mihăescu C., and Monciu C.M., Effect of b-Cyclodextrins Based Nanosponges on the Solubility of Lipophilic Pharmacological Active Substances (Repaglinide), *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **8**, 17-24, 2016.
- Swaminathan S., Vavia P.R., Trotta F., Cavalli R., Tumbiolo S., Bertinetti L., and Coluccia S., Structural Evidence of Differential Forms of Nanosponges of Beta-Cyclodextrin and Its Effect on Solubilization of A Model Drug, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **76**, 201–211, 2013.
- Singh R. and Bharti N., Characterization of Cyclodextrin Inclusion Complexes-A Review, *PDA J. Pharm. Sci. Technol.*, **2**, 171–183, 2010.
- Sadjadi S. and Gharakhloo M., Synthesis of Cyclodextrin-Based Nanoporous Polymer and Its Utility for Encapsulation of Active Species, *ISPST 2016*, 2-5 November, Iran, 2016.
- Bilensoy E. and Trotta F., Cyclodextrin Nanosponges and their Applications, *Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications*, Wiley Online Library, 323–342, 2011, doi: 10.1002/9780470926819.
- Mamba B.B., Krause R.W., Malefetse T.J., and Nxumalo E.N., Monofunctionalized Cyclodextrin Polymers for the Removal of Organic Pollutants From Water, *Environ. Chem. Lett.*, **5**, 79–84, 2007.

15. Seglie L., Devecchi M., Trotta F., and Scariot V., β -Cyclodextrin Based Nanosponges Improve 1-MCP Efficacy In Extending The Postharvest Quality of Cut Flowers, *Sci. Hortic. (Amsterdam)*, **159**, 162–165, 2013.
16. Seglie L., Martina K., Devecchi M., Roggero C., Trotta F., and Scariot V., The Effects of 1-MCP in Cyclodextrin-Based Nanosponges to Improve the Vase Life of *Dianthus Caryophyllus* Cut Flowers, *Postharvest Biol. Technol.*, **59**, 200–205, 2011.
17. Seglie L., Spadaro D., Trotta F., Devecchi M., Gullino M., and Scariot V., Use of 1-Methylcyclopropene in Cyclodextrin-Based Nanosponges To Control Grey Mould Caused by *Botrytis Cinerea* on *Dianthus Caryophyllus* Cut Flowers, *Postharvest Biol. Technol.*, **64**, 55–57, 2012.
18. Massaro M., Cina V., Labbozzetta M., Lazzara G., Meo P.L., Poma P., and Riela S., Noto R., Chemical and Pharmaceutical Evaluation of the Relationship Between Triazole Linkers and Pore Size on Cyclodextrin–Calixarene Nanosponges Used as Carriers for Natural Drugs, *RSC Adv.*, **6**, 50858–50866, 2016.
19. Swaminathan S., Cavalli R., and Trotta F., Cyclodextrin-Based Nanosponges: A Versatile Platform for Cancer Nanotherapeutics Development, *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, **8**, 579–601, 2016.
20. Mihailiasa M., Caldera F., Li J., Peila R., Ferri A., and Trotta F., Preparation of Melatonin Loaded β -Cyclodextrin Nanosponges, *Carbohydr. Polym.*, **142**, 24–30, 2016.
21. Shende P., Kulkarni Y.A., Gaud R.S., Deshmukh K., Cavalli R., Trotta F., and Caldera F., Acute and Repeated Dose Toxicity Studies of Different β -Cyclodextrin-Based Nanosponge Formulations, *J. Pharm. Sci.*, **104**, 1856–1863, 2015.
22. Shende P., Gaud R.S., Bakal R., and Patil D., Effect of Inclusion Complexation of Meloxicam with β -cyclodextrin- and β -cyclodextrin-Based Nanosponges on Solubility, in Vitro Release and Stability Studies, *Colloids Surf., B*, **136**, 105–110, 2015.
23. Dora C.P., Trotta F., Kushwah V., Devasari N., Singh C., Suresh S., and Jain S., Potential of Erlotinib Cyclodextrin Nanosponge Complex to Enhance Solubility, Dissolution Rate, in Vitro Cytotoxicity and Oral Bioavailability, *Carbohydr. Polym.*, **137**, 339–349, 2013.
24. Sapino S., Carlotti M.E., Cavalli R., Ugazio E., Berlier G., Gastaldi L., and Morel S., Photochemical and Antioxidant Properties of Gamma-Oryzanol in Beta-Cyclodextrin-Based Nanosponges, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **75**, 69–76, 2013.
25. Cavalli R., Akhter A.K., Bisazza A., Giustetto P., Trotta F., and Vavia P., Nanosponge Formulations as Oxygen Delivery Systems, *Int. J. Pharm.*, **402**, 254–257, 2010.
26. Trotta F., Cavalli R., Martina K., Biasizzo M., Vitillo J., Bordiga S., Vavia P., and Ansari K., Cyclodextrin Nanosponges as Effective Gas Carriers, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **71**, 189–194, 2011.