

Cyclodextrin-based polymeric nanosponges with capability of loading/releasing materials and their applications

Mosayeb Gharakhloo, Samaheh Sadjadi, Fahimeh Askari¹, Mahdi Rezaeetabar, Azam Rahimi

Iran Polymer and Petrochemical Institute,

P.O. Box: 14975-112, Tehran, Iran

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 nineteenth century were fundamental. Then as a practical and economical way to improve the physico-chemical properties and medicinal properties such as increased solubility, stability and bioavailability of the drug molecules are used.

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 using different types of cyclodextrins and their derivatives. Dimension and the polarity of the porous polymer 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 make them can be electrostatic, vander Waals and hydrophobic interactions, release of conformational strains and charge-transfer interaction. Characterization of these types of polymeric nanosponges are performed by different kind of 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 kinds of nanosponges are used in a variety of fields such as pharmaceutical, textile, catalysts, cosmetics, agriculture and so on.

Key word: Cyclodextrin, nanosponges, crosslinker, loading, releasing

E mail: F.Askari@ippi.ac.ir

پلیمرهای شبکه‌ای سیکلودکسترینی دارای ساختار نانواسفنجی با قابلیت بارگذاری و رهایش مواد و کاربردهای آن

مسیب قرخلو، سماحه سجادی، فهیمه عسکری^۱، مهدی رضایی تبار، اعظم رحیمی

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، صندوق پستی ۱۱۲-۱۴۹۷۵

چکیده

نانواسفنج‌ها عموماً مواد متخلخلی هستند که از به هم پیوستن مونومرهای سیکلودکسترینی به دست آمده و دارای حفره‌هایی در اندازه نانومتری می‌باشند و قابلیت بارگذاری مواد در حفره‌های خود را دارند. خواص اساسی فیزیکی-شیمیایی سیکلودکسترینی‌ها در اواخر قرن نوزدهم بررسی شد. سپس به صورت کاربردی و به عنوان یک روش اقتصادی برای بهبود خواص فیزیکی-شیمیایی و خواص دارویی مانند افزایش حلالیت، پایداری و دسترسی زیستی مولکول‌های دارو استفاده شده است. پلیمرهای شبکه‌ای به دست آمده توانایی تشکیل کمپلکس با طیف گسترده‌ای از مولکول‌ها را دارند. کمپلکس‌های تشکیل شده بین مولکول‌ها و پلیمرهای شبکه‌ای توسط روش‌های مختلفی از جمله آنالیز میکروسکوپی، بررسی حلالیت، پتانسیل زتا، آنالیز حرارتی و طیف‌سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه شناسایی می‌شوند. پلیمرهای شبکه‌ای بر پایه سیکلودکسترینی در آب نامحلول‌اند و به صورت بلوری یا بی‌شکل و با ساختاری کروی از انواع مختلفی از سیکلودکسترینی‌ها تهیه می‌شوند. نوع سیکلودکسترینی، عوامل شبکه‌ای‌کننده و درجه شبکه‌ای شدن می‌تواند موجب تغییر در ابعاد و قطبیت حفره‌های پلیمر شود. نانواسفنج‌های پلیمری با توجه به نوع عامل شبکه‌ای‌کننده، می‌توانند به صورت خنثی یا اسیدی تهیه و سنتز شوند. این گونه نانواسفنج‌ها با تشکیل کمپلکس‌های درهم‌جا، محدوده وسیعی از مواد چربی‌دوست و آب‌دوست را بدون ایجاد پیوند کووالانسی در ساختار خود به دام می‌اندازند. نیروهای پیش‌برنده برای تشکیل کمپلکس می‌تواند

برهم کنش‌های الکترواستاتیک، واندروالسی و .. باشند. عوامل مختلفی مانند نوع پلیمر، نوع مولکول، دما و روش تهیه می‌تواند تشکیل و عملکرد نانو اسفنج‌ها را تحت تاثیر قرار دهد. نانو اسفنج‌ها در زمینه‌های مختلفی از جمله دارورسانی، نساجی، کاتالیست، لوازم آرایشی، کشاورزی و ... کاربرد دارند.

کلمات کلیدی: سیکلودکستری‌ن، نانو اسفنج، ایجاد کننده پیوند های عرضی، بارگذاری، رهایش

مقدمه

در اواخر قرن نوزدهم وقتی آنتونی ویلیرز^۲ تاثیر آنزیم‌ها بر روی تخریب کربوهیدرات‌های متفاوت را بررسی می‌کرد، با تخریب و کاهش مقدار نشاسته سیب‌زمینی متوجه تشکیل ماده‌های بلوری با خواص ویژه شد که جزء خانواده الیگوساکاریدهای حلقوی با ۶-۸ واحد گلوکز بودند، که بعدها به ترتیب آلفا، بتا و گاما سیکلودکستری‌ن نام گذاری شدند. فردریچ کرامر^۳ شیمیدان لهستانی سال ۱۹۵۰ اولین تحقیق خود را به‌عنوان خواص فیزیکی (اندازه حفره‌ها) و شیمیایی (فعالیت) سیکلودکستری‌ن‌ها منتشر کرد. کرامر نشان داد که مهم‌ترین ویژگی سیکلودکستری‌ن‌ها توانایی آن‌ها در جای دادن مولکول‌های مهمان در درون حفره‌ها می‌باشد. که این ویژگی اساس کاربردهای متنوع سیکلودکستری‌ن از سال ۱۹۷۰ تا به امروز بوده است [۱].

اساختار و خواص سیکلودکستری‌ن

مشخصات سه سیکلودکستری‌ن آلفا، بتا و گاما که به صورت صنعتی تهیه و استفاده می‌شوند، در جدول (۱) آورده شده است [۲]، سیکلودکستری‌ن‌هایی با تعداد واحدهای گلوکز کمتر از ۶ و بیشتر از ۸ نیز در سطح آزمایشگاهی سنتز شده‌اند که از جمله آن‌ها می‌توان به سیکلودکستری‌ن‌های دلتا، اپسیلن، زتا و اتا اشاره کرد [۱].

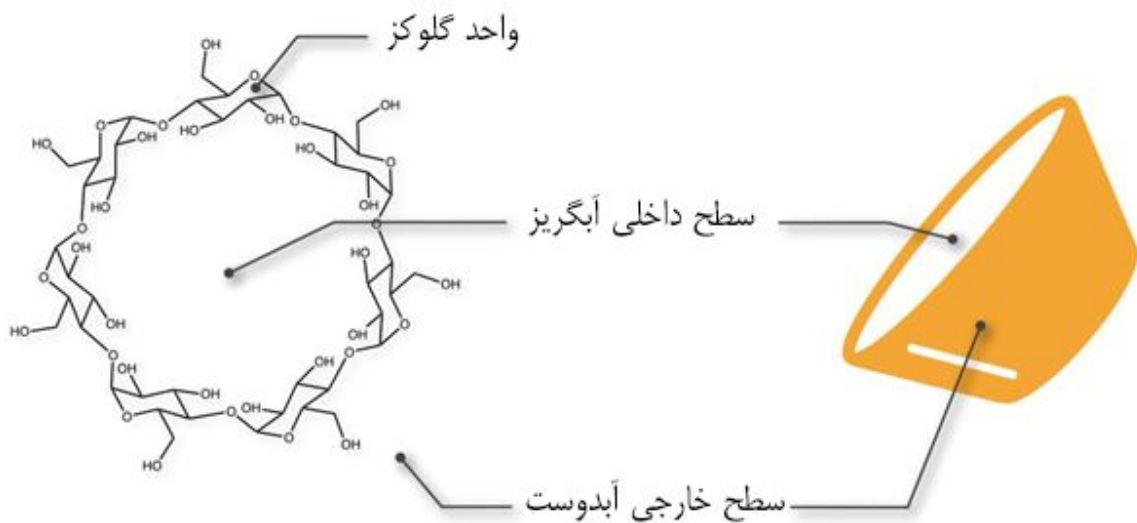
^۲Antoine Villiers

^۳Friedrich Cramer

ازلحاظ فضایی، ساختار سیکلودکسترین به صورت یک مخروط ناقص با تقارن C_n ، که حاوی یک حفره آب گریز و دو قسمت آب دوست در سطح خارجی است (شکل ۱). در سطح خارجی ساختار خود دارای گروه‌های هیدروکسیل نوع اول و دوم هست، که گروه هیدروکسیل نوع اول (هیدروکسیل روی کربن ۶) در قسمت باریک مخروط و هیدروکسیل‌های نوع دوم (هیدروکسیل‌های روی کربن ۲ و ۳) در سمت پهن مخروط قرار می‌گیرند (شکل ۱) [۱-۳]، وجود قسمت‌های آب دوست و آب گریز به سیکلودکسترین این قابلیت را می‌دهد که با مولکول‌های آلی متفاوت در محلول آبی تشکیل کمپلکس درهم جا دهد.

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

آلفا-سیکلودکسترین	بتا-سیکلودکسترین	گاما-سیکلودکسترین	
۶	۷	۸	تعداد واحدهای گلوکزی
۹۷۲.۹	۱۱۳۵.۰	۱۲۹۷.۱	وزن مولکولی (گرم/مول)
۴.۷ آنگستروم	۶.۰ آنگستروم	۷.۵ آنگستروم	قطر داخلی
۵.۳ آنگستروم	۶.۵ آنگستروم	۸.۳ آنگستروم	قطر خارجی
۷.۹ آنگستروم	۷.۹ آنگستروم	۷.۹ آنگستروم	ارتفاع
۱۴۵	۱۸.۵	۲۳۲	حلالیت در آب در دمای ۲۹۸.۲ کلوین (گرم بر لیتر)
۶-۸	۱۱-۱۲	۱۳-۱۷	تعداد مولکول‌های آب در داخل حفره



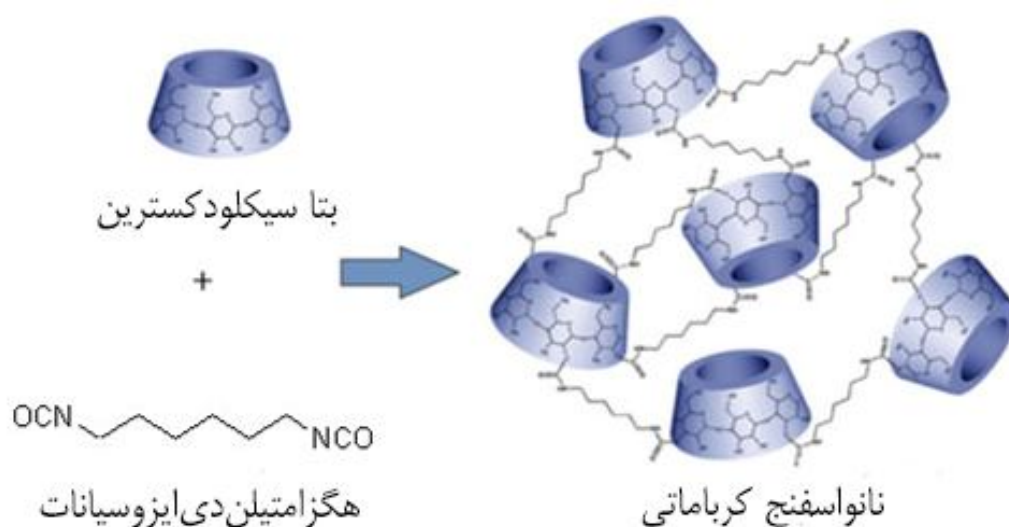
شکل ۱- بتا-سیکلودکسترین [۶].

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

۲ مزیت پلیمرهای شبکه‌ای (نانواسفنج‌های) سیکلودکسترینی نسبت به سیکلودکسترین

سیکلودکسترین‌ها قابلیت تشکیل کمپلکس با موادی را دارند که از لحاظ ساختاری و قطبیت با حفره آن‌ها سازگاری داشته باشد. بنابراین با مولکول‌های آب‌دوست و مولکول‌هایی که وزن مولکولی بالایی دارند، نمی‌توانند کمپلکس درهم‌جا تشکیل دهند. راه‌حل مناسب برای برطرف کردن این ضعف و همچنین افزایش میزان مواد کمپلکس شده، استفاده از نانو اسفنج‌های سیکلودکسترینی می‌باشد. در صورت استفاده از عوامل اتصال‌دهنده عرضی دی‌ایزوسیاناتی مانند هگزامتیلن‌دی‌ایزوسیانات و تولوئن ۲،۴-دی‌ایزوسیانات پلیمرهای شبکه‌ای کرباماتی ایجاد می‌شود که قابلیت اتصال به مولکول‌های آلی را دارند و به

همین دلیل بیشتر برای تصفیه آب استفاده می‌شوند. برای ایجاد پلیمرهای شبکه‌ای با اندازه حفره و قطبیت دلخواه و همچنین مقاوم در برابر رطوبت می‌توان از عوامل شبکه‌ای کننده دی‌متیل کربنات، کربونیل دی‌ایمیدازول، دی‌فنیل کربنات و تری‌فسژن استفاده کرد. پلیمرهای شبکه‌ای بر پایه استر که از واکنش سیکلودکستیرین با عوامل شبکه‌ای کننده دی‌انیدریدی (پیروملیتیک‌دی‌انیدرید) به دست می‌آیند، که قابلیت تبادل یون فلزات سنگین (Al, Cd, Zn, Cu, Ni, Co, Mn) را در pHهای مختلف دارند [۸, ۹].



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

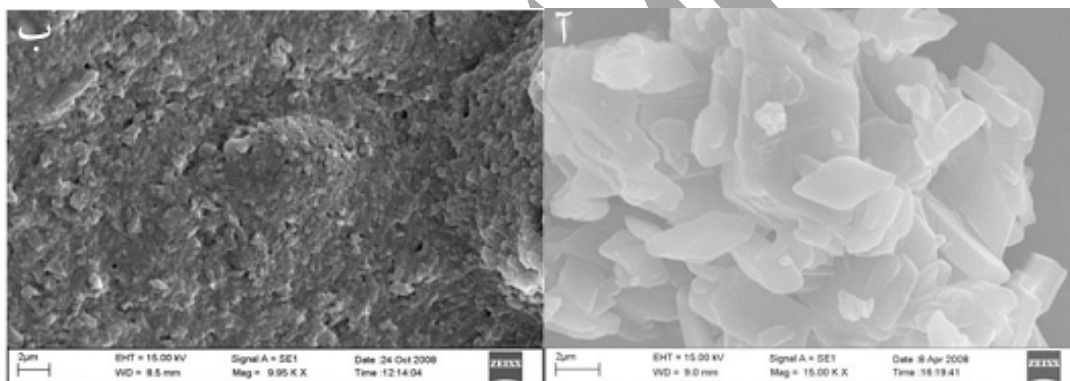
۳ شناسایی ساختار نانواسفنج‌های پلیمری

بررسی‌های صورت گرفته نشان‌دهنده این مطلب است که ماهیت بلوری نانواسفنج بر روی حلالیت مولکول میزبان تاثیر می‌گذارد، ماهیت بلوری نانواسفنج پلیمری با استفاده از روش‌های سنتزی متفاوت می‌تواند تغییر کند. به‌عنوان یک نمونه بارز

استفاده از سیستم فراصوت در سنتز نانواسفنج پلیمری به حالت بلوری و روش مذاب منجر به حالت بی شکل می شود. تعیین ویژگی های اولیه توده نانواسفنج با استفاده از روش های XRD، SEM و TEM انجام می گیرد.

۳-۱ میکروسکوپ الکترونی پویشی

همان طور که در تصاویر SEM گزارش شده است (شکل ۳-آ) نانواسفنج پلیمری بر پایه سیکلودکستین تنها هنگامی شکل های بلوری نشان می دهد که سنتز آن تحت شرایط ویژه مثل استفاده از امواج فراصوت و روش حلال انجام شود. در غیر این صورت یعنی عدم استفاده از امواج فراصوت و روش حلال منجر به ایجاد ساختارهای غیر منظم می شود (شکل ۳-ب) [۱۰].



شکل ۳- پلیمر شبکه ای بلوری (آ) پلیمر شبکه ای بی شکل (ب) [۱۰].

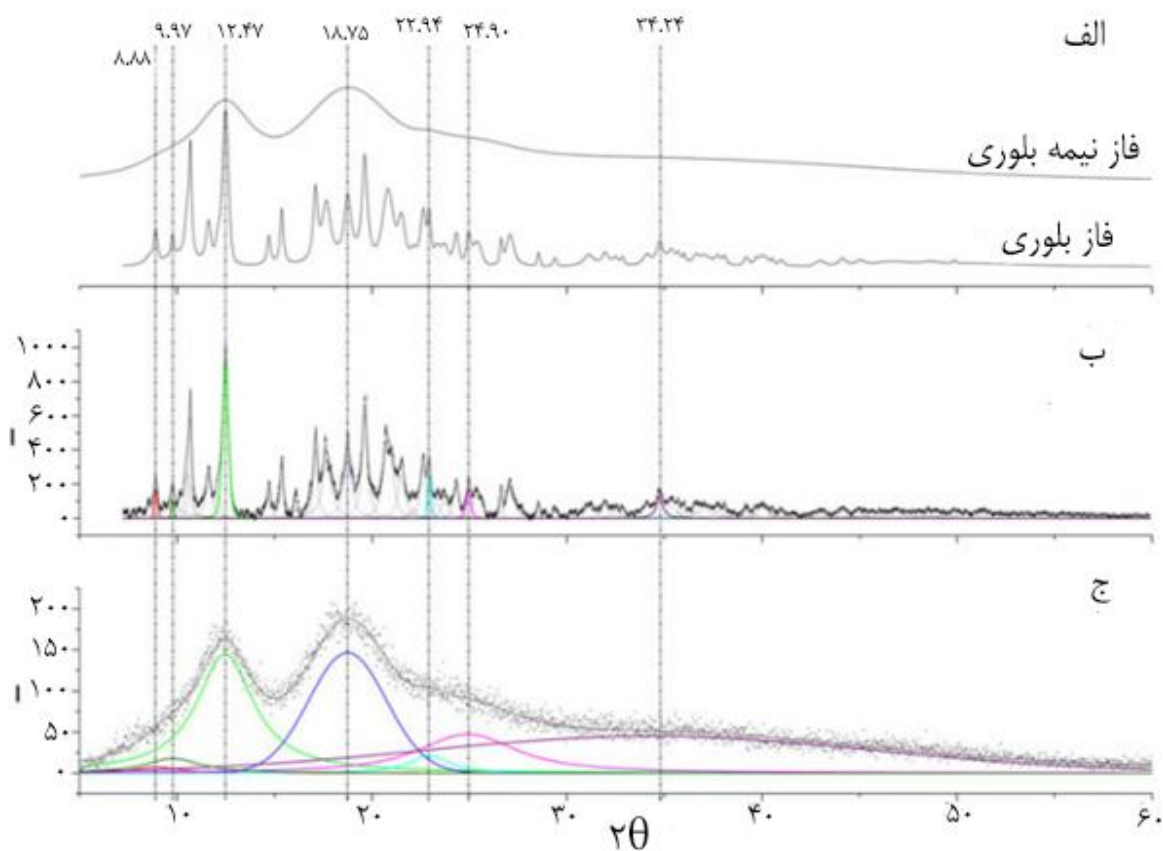
۳-۲ پراش پرتو ایکس

سنتز نانواسفنج، ساختارهایی بانظم خاص فراهم می کند که الگوهای پراش پرتو ایکس آن توسط مجموعه پیک های روی یک زمینه بی شکل مشخص می شود و یک نظم بلند گستره نشان می دهد (شکل ۴).

در شکل ۴-الف نانواسفنج با ساختار نیمه بلوری از بتا سیکلودکسترین شبکه‌ای شده (نسبت ۱:۴ از سیکلودکسترین و عامل شبکه‌ای کننده) با نانواسفنج بلوری مقایسه شده است.

در شکل ۴-ب و ج تجزیه الگوی XRD تعدادی بازتاب پهن را در حالت نیمه بلوری نشان می‌دهد که به صورت پیک‌های باریک در نمونه‌ی بلوری ظاهر می‌شود.

نانواسفنج‌های نیمه بلوری تهیه‌شده از نسبت متفاوت مونومر و عامل ایجادکننده پیوند عرضی الگوهای XRD بسیار مشابهی نشان می‌دهد. اما تجزیه نمودارهای XRD این گونه نانواسفنج‌ها، درجه بلورینگی آن را با یک نظم بلند گستره ضعیف که توسط تعدادی بازتاب‌های پهن نشان داده‌شده در شکل (۴) تایید می‌کند. نظم کوتاه گستره تقریباً ناپدیدشده و تنها با یک پیک کوتاه در ناحیه $(\theta) 2$ $34/24^\circ$ نشان داده‌شده است [۱۰].



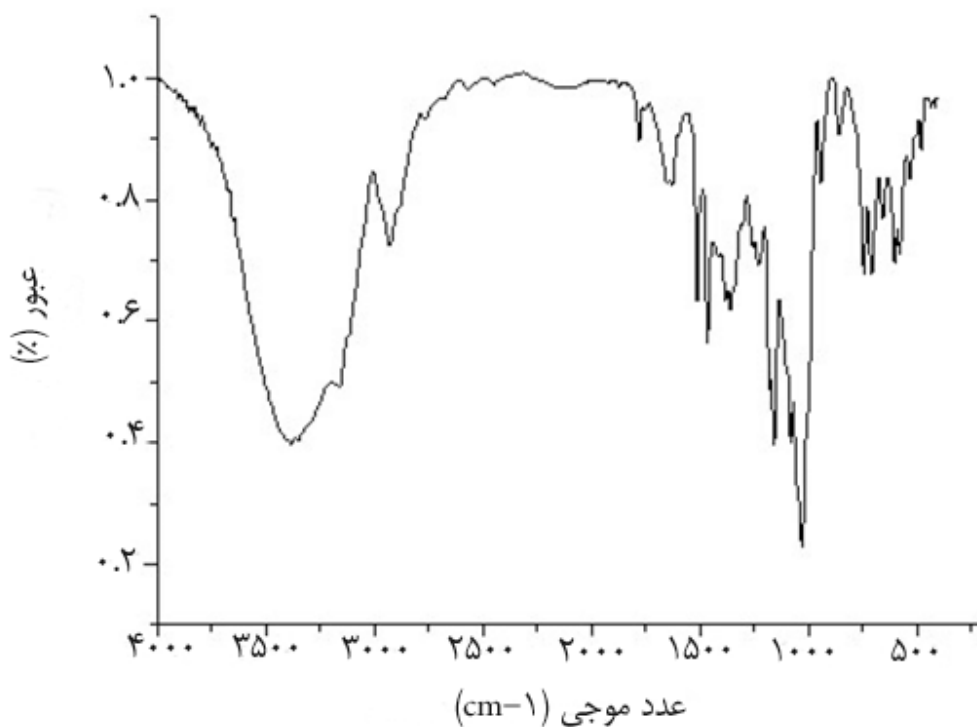
شکل ۴- (الف) نانواسفنج‌های نیمه بلوری بتا-سیکلودکسترین (نسبت ۱ به ۴ بتا-سیکلودکسترین و عامل ایجادکننده پیوند عرضی) در مقایسه با نمونه بلوری آن (ب). تجزیه الگوی پراش پرتو ایکس تعدادی بازتاب پهن را در حالت نیمه بلوری نشان می‌دهد که به صورت پیک‌های باریک در نمونه‌ی بلوری ظاهر می‌شود (ج) [۱۰].

۳-۳ روش‌های آنالیز حرارتی

از آنالیز حرارتی گرماسنجی پویشی تفاضلی (DSC) به منظور پی بردن به دمای ذوب، پایداری حرارتی و رفتار بلوری نانواسفنج‌های پلیمری استفاده می‌شود. آنالیز حرارتی تعیین می‌کند که آیا مولکول کمپلکس شده، متحمل تغییرات ساختاری و فیزیکی قبل از تخریب حرارتی پلیمر شبکه‌ای می‌شود یا خیر. تغییرات حاصل می‌تواند شامل ذوب، تبخیر، تجزیه و اکسید شدن باشد که این تغییرات تشکیل کمپلکس را نشان می‌دهد. در آنالیز حرارتی پهن شدگی، جابجایی و پیدایش پیک‌های جدید یا ناپدید شدن پیک‌های معین می‌تواند اتفاق بیفتد. تغییرات وزن (آنالیز گرموزن‌سنجی) هم می‌تواند دلیل خوبی برای تشکیل کمپلکس‌های درهم‌جا باشد [۱۱].

۴-۳ طیف‌سنجی FT-IR

طیف‌سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه (FT-IR) برای تعیین حضور گروه عاملی در نانواسفنج پلیمری بر پایه سیکلودکسترین مورد استفاده قرار می‌گیرد. با توجه به شکل (۵)، پیک موجود در ناحیه 1715 cm^{-1} در طیف FT-IR مربوط به گروه کربونیل عامل ایجادکننده پیوند عرضی هست که بعد از تشکیل پلیمر ظاهر شده است. مونومرهای بتا-سیکلودکسترین به دلیل دارا بودن گروه‌های هیدروکسیل در قبل و بعد از پلیمریزاسیون، در ناحیه 3400 cm^{-1} پیک شدیدی نشان می‌دهند [۱۲].



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

۳-۵ پتانسیل زتا

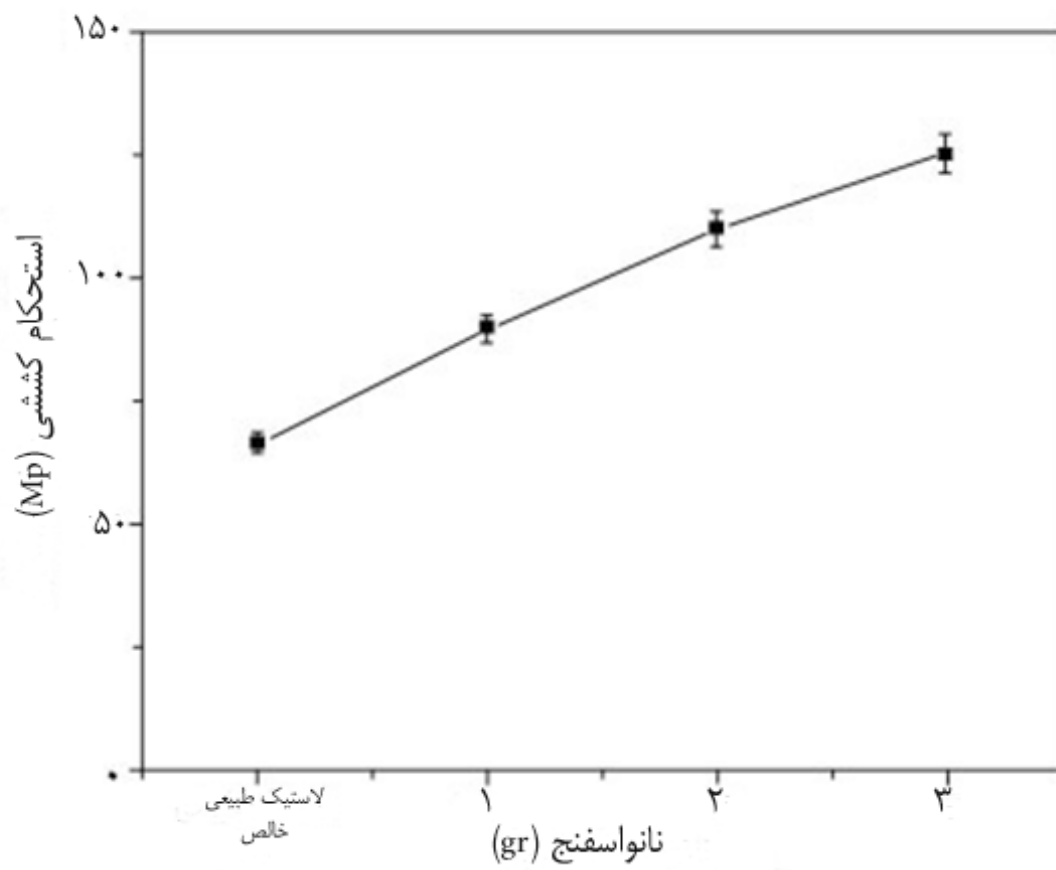
پتانسیل زتا معیاری از بار سطح هست که به‌عنوان پارامتری بر روی توزیع مواد در بدن و برهم‌کنش با محیط بیولوژیکی تاثیر گذار هست. در اندازه‌گیری پتانسیل زتا باید پتانسیل الکتریکی همانند ضریب نفوذ و تحرک الکتروفورتیک در نظر گرفته شود. پایداری نانوذرات تشکیل شده را می‌توان با پتانسیل زتا تخمین زد. پتانسیل زتا در محیط آبی باید در حدود $\pm 30 \text{ mV}$ باشد، که توانایی ایجاد نانو سوسپانسیون‌های پایدار را داشته و با گذشت زمان از تجمع ذرات نانو اسفنج پلیمری جلوگیری کند [۸].

۴ کاربردهای پلیمرهای شبکه‌ای بر پایه سیکلودکستین

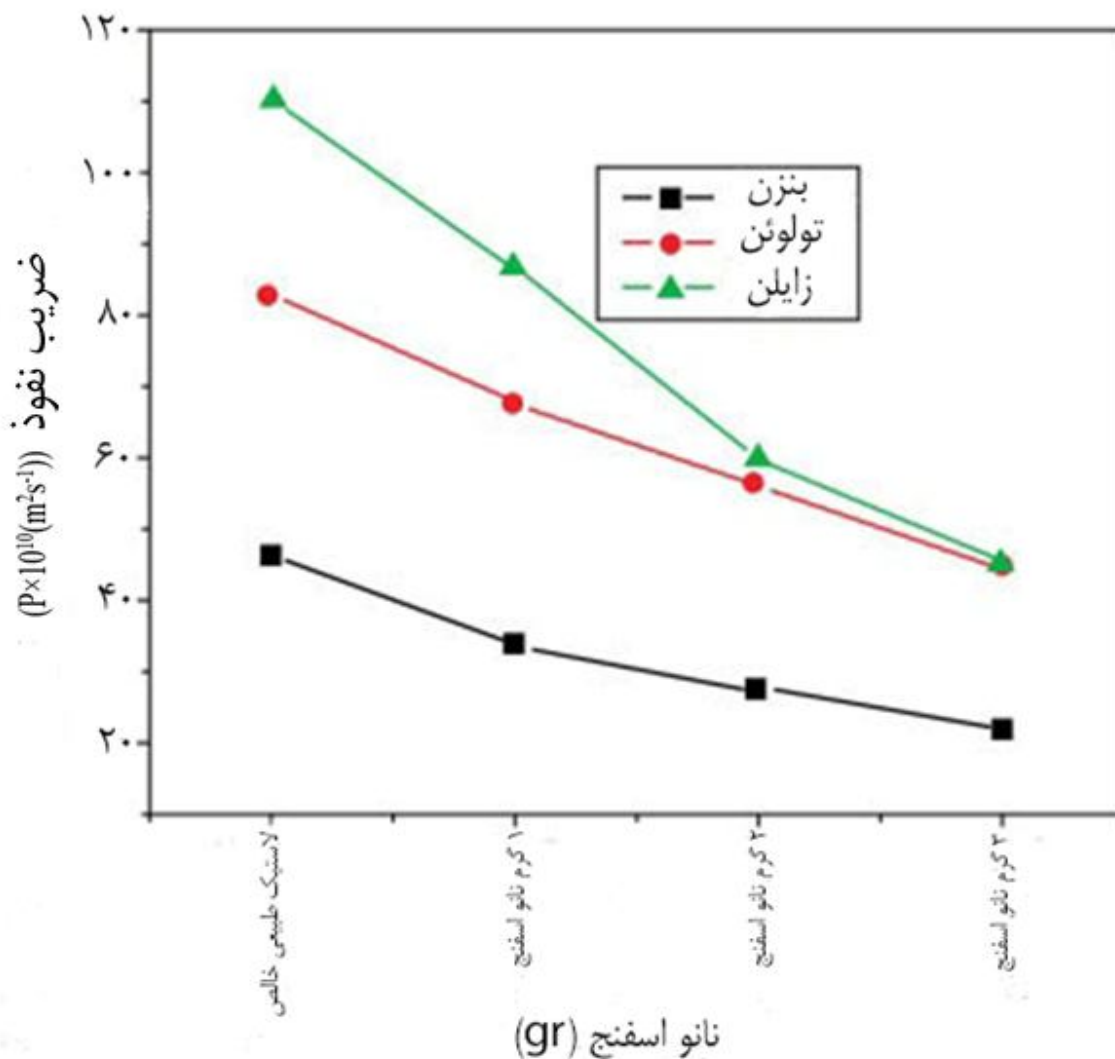
۴-۱ پرکننده لاستیک طبیعی

با افزودن نانواسفنج به ماتریس لاتکس لاستیک طبیعی می‌توان خواص کششی لاستیک طبیعی را به مقدار قابل توجهی بهبود بخشید. استحکام کششی، استحکام پارگی، مدول کششی، ازدیاد طول در نقطه شکست و همچنین تورم نانوکامپوزیت به دست آمده در آب، از جمله خواصی هستند که بعد از افزودن نانواسفنج پلیمری تغییر می‌کنند. ویساخ^۴ و همکارانش در سال ۲۰۰۹ با افزودن نانواسفنج پلیمری به لاستیک طبیعی خواص کششی آن را بررسی کردند. شکل (۶) نشان‌دهنده تغییرات استحکام کششی لاستیک طبیعی بعد از افزودن مقادیرهای متفاوتی از نانواسفنج می‌باشد که باعث افزایش استحکام لاستیک طبیعی شده است. شکل (۷) مربوط به بررسی تغییرات تورم کامپوزیت به دست آمده در حلال‌های بنزن، تولوئن و زایلن می‌باشد که با افزودن نانواسفنج پلیمری، ضریب نفوذ حلال‌ها در لاستیک طبیعی کاهش یافته و باعث کاهش تورم در برابر حلال‌ها شده است [۱۳].

⁴Visakh



شکل ۶- تاثیر نانواسفنج در استحکام کششی لاستیک طبیعی [۱۳].



شکل ۷- تاثیر نانو اسفنج در ضریب نفوذ حلال‌ها در لاستیک طبیعی [۱۳].

۲-۴ تصفیه آب

آلودگی آب‌های زیرزمینی و چاه‌ها به‌عنوان یک خطر محیطی و اقتصادی مطرح هست که به دلیل نشت زباله‌ها، عوامل آلاینده صنعتی و کشاورزی (آفت‌کش‌ها) رخ می‌دهد. برای حذف آلودگی آب‌ها از روش‌هایی مانند رسوب‌گیری، انعقاد، کربن فعال و فیلتراسیون توسط شن استفاده می‌شود. مولکول‌های آلی تمایل بسیار کمی به ترکیبات شیمیایی دارند و

جداسازی توسط این روش‌ها دشوار است. همچنین هنگام استفاده از کربن فعال نیاز به یک سطح وسیع هست. ضمن اینکه حذف آلودگی آب توسط کربن فعال در مقیاس قسمت در بیلیون امکان‌پذیر نیست. تروتا^۵ با مقایسه‌ای که بین نانواسفنج و کربن فعال در تصفیه آب انجام داده، مشاهده کرده است که نانواسفنج‌ها به دلیل داشتن قابلیت تغییر حفره‌ها و قطیبت، توانایی بیشتری نسبت به کربن فعال در حذف ترکیبات آلی را دارند.

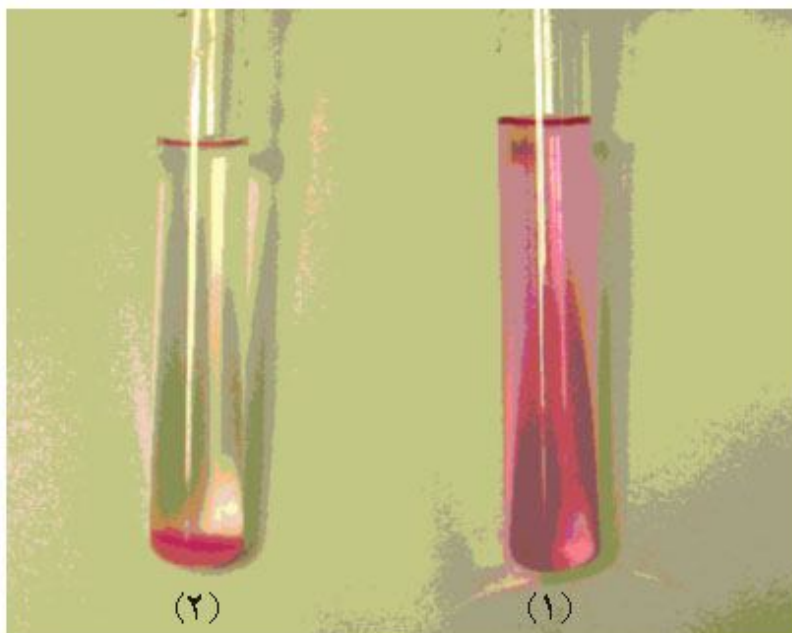
برای نمک‌زدایی آب دریا و شیرین‌سازی آن از اسمز معکوس استفاده می‌شود. نمک‌زدایی آب به روش اسمز معکوس نیاز به صرف انرژی زیادی دارد که از لحاظ اقتصادی مقرون‌به‌صرفه نیست.

جهت استفاده از پلیمرهای شبکه‌ای سیکلودکسترینی در تصفیه و شیرین‌سازی آب از سنتز آن‌ها توسط سیستم‌های امولسیون استفاده می‌شود که با تغییر فعال سطحی‌ها و تغییر نسبت مونومر به عامل ایجادکننده پیوند عرضی، پلیمرهای شبکه‌ای با تخلخل‌هایی در اندازه‌های گوناگون به دست می‌آید. پلیمر شبکه‌ای قابلیت به دام انداختن زنجیرهای طولانی آلی و ترکیبات استخلاف‌دار بنزن را دارد.

شکل (۸) نشان‌دهنده توانایی نانواسفنج در حذف ترکیبات آلی در محلول آبی است که بعد از افزودن نانواسفنج به محلول آبی متیل قرمز، منجر به حذف کامل آن شده است [۱۴].

⁵Trotta

⁶ Surfactant



شکل ۸- تغییر رنگ متیل قرمز (۱) بعد از اضافه کردن نانو اسفنج بر پایه کربنات (۲) [۱۴].

۴-۳ کشاورزی

از دست دادن آب و پژمرده شدن گل‌ها یکی از مشکلاتی است که هنگام حمل آن‌ها بعد از برداشت از گلخانه وجود دارد. گیاهان دارای زندگی پس از برداشت^۷ هستند و یکی از عواملی که باعث پیری زودرس آن‌ها می‌شود، قرار گرفتن در معرض گاز اتیلن هست. به همین منظور برای جلوگیری از بروز پیری زودرس از ترکیبات ضد اتیلنی (نیترات نقره، ۲ و ۵ نوربورنادی ان^۸ و ۱-متیل سیکلوپنتن) استفاده می‌گردد که این مواد ضد اتیلنی دارای بوی نامطبوع و سمیت می‌باشند. می‌باشند.

برای از بین بردن بوی نامطبوع، سمیت و همچنین تاثیر طولانی مدت آن‌ها بر روی گل‌ها می‌توان از کمپلکس کردن این مواد ضد اتیلنی با پلیمر شبکه‌ای بتا-سیکلودکسترینی استفاده کرد.

⁷ مدت زمانی که گل‌ها می‌توانند بدون از دست دادن آب و کاهش وزن تازه بمانند

⁸ (2,5-NBD)

سگلی^۹ و همکارانش تاثیر کمپلکس ۱-متیل سیکلوپنتن با پلیمر شبکه‌ای بتا-سیکلودکسترین را بر روی گل میخک صدپر بررسی و مشاهده کردند که استفاده از مواد ضد اتیلنی در حالت کمپلکس باعث ماندگاری بیشتر گل می‌شود [۱۵-۱۷].



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

۴-۴ داروسازی

بسیاری از داروها به دلیل طول عمر، نفوذ و حلالیت کم و یا ناپایداری در برابر شرایط اسیدی مختلف به مقدار کافی توسط بدن جذب نمی‌شوند. پلیمرهای شبکه‌ای سیکلودکسترینی دارای حفره‌های آب‌گریز هستند که توسط نانو کانال‌های آب‌دوست احاطه شده‌اند، بنابراین توانایی لازم برای برهم‌کنش با داروهایی با ساختارهای متفاوت را دارند. همان‌گونه که در قسمت‌های قبل اشاره شد، پلیمرهای شبکه‌ای سیکلودکسترینی به دلیل به دام انداختن مولکول‌ها و قابلیت‌هایی از جمله افزایش حلالیت، پایداری، رهایش کنترل‌شده [۱۸]، افزایش فعالیت، افزایش نفوذ، حمل مواد به دام انداخته‌شده، این توانایی را دارند که در داروسازی استفاده شوند. رابطه مستقیمی بین مقدار ماده کمپلکس شده و درجه شبکه‌ای شدن پلیمر وجود دارد که با افزایش درجه شبکه‌ای شدن تا یک مقدار بهینه بارگذاری دارو نیز افزایش می‌یابد. استفاده به‌عنوان حامل داروهای ضد سرطانی (کور کومین، تاکسل، تاموکسیفن، اکسیژن و ...) از جمله کاربردهای آن‌ها در داروسازی هست [۱۹]. یکی دیگر از کاربردهای نانو اسفنج سیکلودکسترین استفاده از آن در بافت‌های زخم پوش است، عامل تسریع در بهبود زخم با پلیمر شبکه‌ای تشکیل کمپلکس داده و سپس در یک ماتریس پلیمری پراکنده می‌شود (به‌صورت الکترویسندگی) و به‌عنوان بافت زخم‌پوش استفاده می‌شود [۲۰]. همچنین می‌توان از آن‌ها در تولید محصولاتمانند قرص، کپسول، سوسپانسیون‌ها، گرانول‌ها استفاده کرد. استفاده از مشتقات گوناگون سیکلودکسترین می‌تواند روی تشکیل و همچنین عملکرد کمپلکس

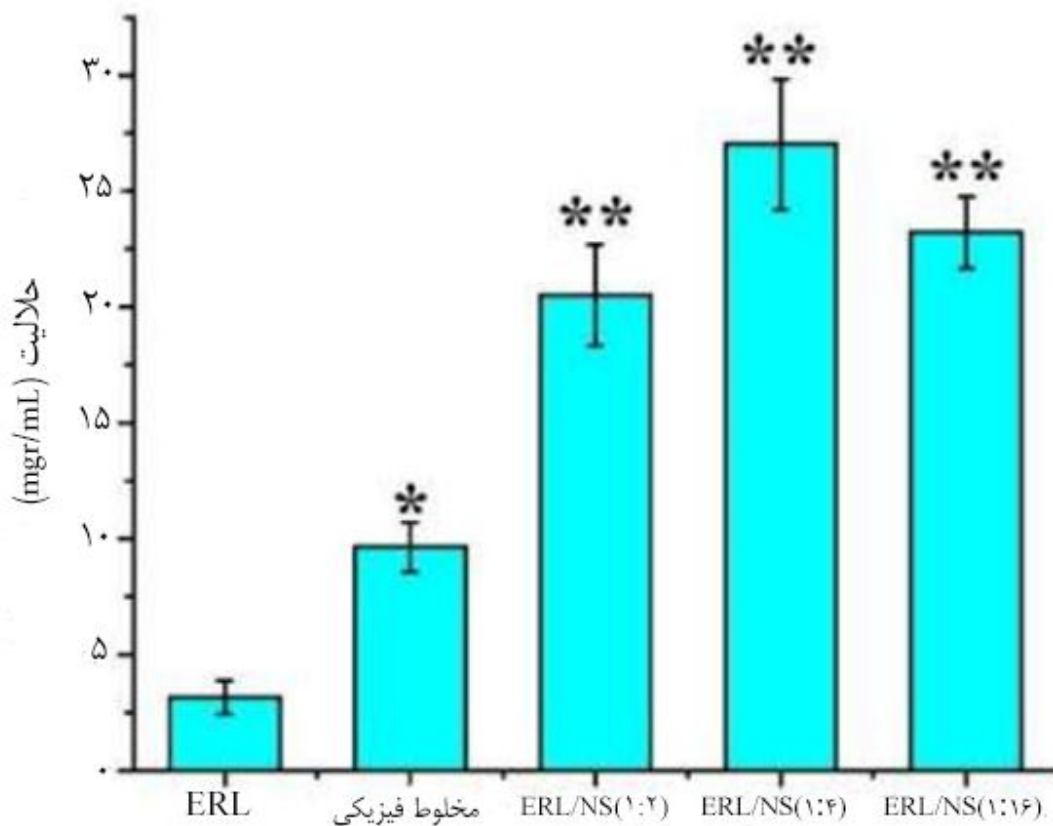
^۹Ludovica Seglie

پلیمر- دارو اثرگذار باشد. برای تشکیل کمپلکس، اندازه حفرات نانواسفنج باید مناسب باشد تا بتواند مولکول دارو با اندازه مشخص را 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 میزان تشکیل کمپلکس کاسته می‌شود. تغییرات دما هم می‌تواند روی تشکیل کمپلکس با دارو تاثیر گذار 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 هیدرو کلراید (ERL^{10})، یکی از داروهای ضد سرطانی هست که در سال‌های اخیر برای درمان سرطان لوزالمعده استفاده شده، وقتی ERL به‌صورت خوراکی مصرف می‌شود دارای حلالیت کم و در محیط گوارش ناپایدار است. همچنین اثرات جانبی مانند ایجاد جوش و لکه بر روی پوست، اسهال، کم‌خونی و ... ایجاد می‌کند. در^{۱۱} و همکارانش برای افزایش حلالیت و دسترسی زیستی ERL از کمپلکس کردن آن با پلیمر شبکه‌ای به‌دست‌آمده از سیکلودکسترین و کربونیل‌دی‌ایمیدازول استفاده کردند. در شکل (۱۰) بررسی حلالیت ERL در محیط آبی با درصدهای مختلف وزنی ERL و پلیمر شبکه‌ای، نشان‌دهنده افزایش حلالیت ERL بعد از ایجاد کمپلکس با پلیمر شبکه‌ای است. در تمام نمونه‌ها افزایش حلالیت ERL نسبت به ERL خالص مشاهده شد. در موردی که ERL با درصد وزنی ۱ به ۴ (ERL/NS) کمپلکس شده بیشترین حلالیت را از خود نشان می‌دهد و افزایش درصد وزنی بیشتر از آن، تاثیری در حلالیت نخواهد داشت که می‌تواند به دلیل اشباع حلالیت دارو در پلیمر شبکه‌ای باشد [۲۳].

¹⁰Erlotinib hydrochloride

¹¹Dora



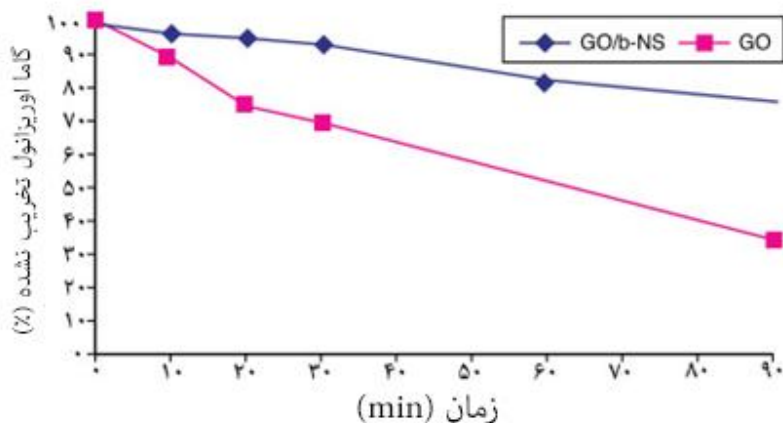
شکل ۱۰- حلالیت ERL در محیط آبی با درصدهای مختلف وزنی ERL و پلیمر شبکه‌ای [۲۳].

۴-۵ لوازم آرایشی و بهداشتی

تشکیل رادیکال هیدروکسیل در سطح پوست، باعث ایجاد چین و چروک در سطح آن می‌شود. یکی از بازدارنده‌های تشکیل هیدروکسیل که از سبوس برنج به دست می‌آید گاما-اوریزانول^{۱۲} (GO) می‌باشد. GO حساسیت بالایی به نور دارد و برای بهبود اثر و پایداری بیشتر آن نیاز به یک حامل مناسب می‌باشد. سافینو^{۱۳} با ایجاد کمپلکس بین GO و نانواسفنج بتا-سیکلودکسترین باعث پایداری نوری بیشتر آن نسبت به GO آزاد شد. رفتار عبور GO از غشاء مصنوعی سیلیکون تحت

¹²γ-Orizanol
¹³Sapino

UVA (پرتو فرابنفش A) ¹⁴ و UVB (پرتو فرابنفش B) ¹⁵ مورد مطالعه قرار گرفته و مشخص شده است که تخریب GO به شدت کاهش یافته است [۱۳, ۲۴].



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

۴-۶ به دام انداختن گازها

کپسوله کردن برگشت پذیر گازها در یک ماتریس جامد از جمله کارهای مورد توجه است که در حسگرها، سلول‌های سوختی، جداسازی و ذخیره گازها کاربرد دارد. پلیمر شبکه‌ای سیکلودکسترینی قابلیت به دام انداختن گازها (اکسیژن، کربن دی‌اکسید، ۱-متیل سیکلوپروپن، هالوژن‌ها و ...) 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 آلفا-سیکلودکسترین، برم، ید، کربن دی‌اکسید و اکسیژن با بتا-سیکلودکسترین و گاما-سیکلودکسترین تنها باید تشکیل کمپلکس می‌دهد.

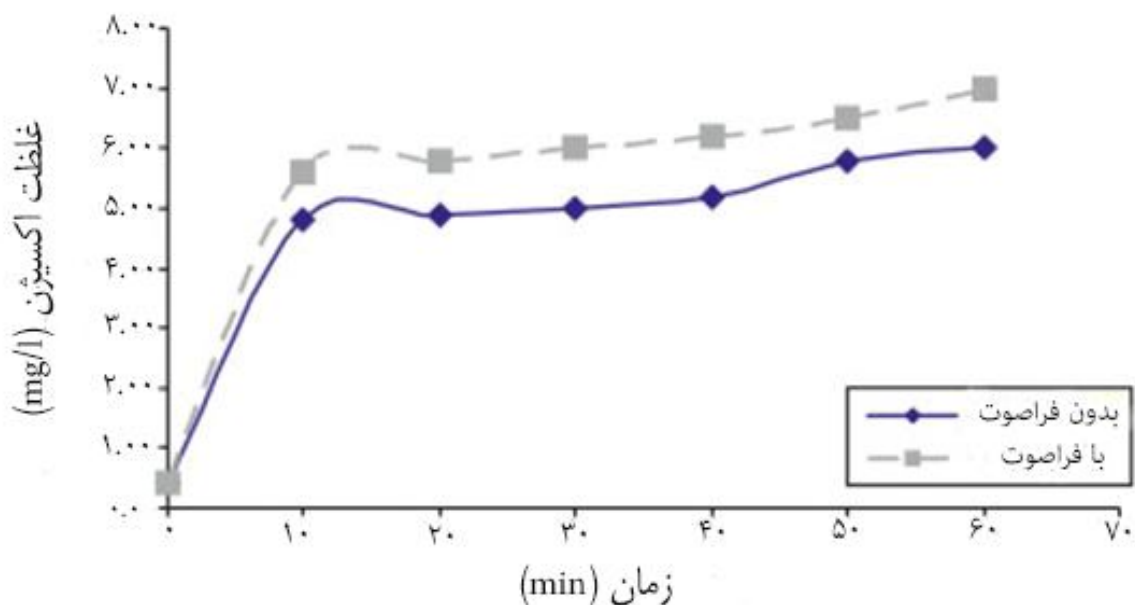
¹⁴UV-A (long wavelength): 400 - 315 nm

¹⁵UV-B (medium wavelength): 315 - 280 nm

در پزشکی، اکسیژن نقش اساسی در شناسایی و درمان بیماری هیپوکسی^{۱۶} (کمبود اکسیژن بدن به دلیل عواملی مانند التهاب و سرطان) دارد. مشکل اساسی برای شناسایی و درمان توسط اکسیژن، رسیدن میزان کافی اکسیژن به بافت آسیب دیده است. بنابراین طراحی یک سیستم زیست سازگار و بدون سمیت برای رساندن اکسیژن کافی به بافت های بدن ضروری می باشد.

کاوالی^{۱۷} در سال ۲۰۱۰ سمیت کمپلکس اکسیژن با سه نوع پلیمر شبکه ای بر پایه آلفا-سیکلودکستین، بتا-سیکلودکستین و گاما-سیکلودکستین را بررسی کرد. در تست هایی که صورت گرفت عدم سمیت کمپلکس اکسیژن با پلیمر های شبکه ای اثبات شد که برای استفاده به عنوان حامل اکسیژن در بدن هیچ گونه سمیتی ندارد.

شکل (۱۲) نشان دهنده رهایش اکسیژن از پلیمر شبکه ای در دو شرایط فراصوت و بدون فراصوت می باشد. در هر دو شرایط ابتدا رهایش ناگهانی راداریم که با گذشت زمان به یک شرایط پایا در رهایش می رسیم. در شرایط فراصوت پلیمر شبکه ای به صورت بلوری ایجاد می شود که باعث ذخیره بیشتر اکسیژن و رهایش مطلوب تر می شود [۲۵, ۲۶].



¹⁶Hypoxia

¹⁷Cavalli

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

نتیجه‌گیری

توجه روزافزون به سیکلودکسترین و مشتقات آن نشان‌دهنده توانمندی این ماده در بهبود معایب (حلالیت کم، پایداری کم در شرایط اسیدی، بازی یا در برابر حرارت) بسیاری از مواد است. یکی از استفاده‌های سیکلودکسترین، تهیه پلیمرهای شبکه‌ای می‌باشد. مطالعات و بررسی‌های انجام‌شده نشان می‌دهد که پلیمرهای شبکه‌ای سیکلودکسترین با دارا بودن خاصیت آب‌دوستی، چربی‌دوستی، زیست‌سازگاری، پایداری، افزایش حلالیت نسبت به مونومرهای سیکلودکسترین و همچنین قابلیت سنتز با تخلخل‌هایی در اندازه‌های متفاوت این توانایی را دارند که به‌عنوان یک قفس عمل کرده و طیف گسترده‌ای از مواد و مولکول‌ها را در حفره‌های خود به‌صورت کمپلکس (با عملکرد میهمان/میزبان) جای دهند. ثابت تشکیل کمپلکس بالای آن‌ها با مولکول‌ها این امکان را می‌دهد که در کاربردهای گوناگونی مانند پرکننده در لاستیک طبیعی، داروسازی، تصفیه آب، کشاورزی، لوازم آرایشی بهداشتی، کاتالیست و ... استفاده شوند.

مراجع

1. Crini G., Review : A History of Cyclodextrins, *Chem. Rev*, **114**, 10940–10975, 2014.
2. Vyas A. Saraf S. and Saraf S., Cyclodextrin based novel drug delivery systems, *J. Incl. Phenom. Macro*, **62**, 23–42, 2008.
3. Van de Manakker F. Vermonden T. Van Nostrum CF. and Hennink WE., Cyclodextrin-Based Polymeric Materials : Synthesis , Properties, *biomacromolecules*, **10**, 3157-3175, 2009.
4. Mura P., Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in aqueous solution: A review, *J. Pharm. Biomed. Anal*, **101**, 238–250, 2014.
5. 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.

6. Okklo Life Sciences, <http://www.okklo.com/technology/cyclodextrins>, available in 19 November 2016.
7. 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. Control Release*, **145**, 116-123, 2010.
8. Tejashri G. Amrita B. and Darshana J., Cyclodextrin based nanosponges for pharmaceutical use: a review, *Acta Pharm*, **63**, 335–58, 2013.
9. Olteanu A. A. Aramă C. C. Radu C. Mihăescu C. and Monciu C. M., Effect of β -cyclodextrins based nanosponges on the solubility of lipophilic pharmacological active substances (repaglinide), *J. Incl. Phenom. Macro*, **8**, 17-24, 2016.
10. Swaminathan S. Vavia PR. 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. Incl. Phenom. Macro*, **76**, 201–211, 2013.
11. Singh R. and Bharti N., Characterization of cyclodextrin inclusion complexes—a review, *PDA J. Pharm. Sci. Tech*, **2**, 171–183, 2010.
12. Sadjadi S. and Gharakhloo M., Synthesis of cyclodextrin-based nanoporous polymer and its utility for encapsulation of active species, *ISPST*, 2-5 November Iran, 2016.
13. Trotta F., Cyclodextrin Nanosponges and their Applications, *Cyclodextrins Pharm. Cosmet. Biomed. Curr. Futur. Ind. Appl*, 323–342, 2011.
14. Mamba BB. Krause RW. Malefetse TJ. Nxumalo EN., 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 Valentina., The effects of 1-MCP in cyclodextrin-based nanosponges to improve the vase life of *Dianthus caryophyllus* cut flowers, *Postharvest Biol. Tec*, **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. Tec*, **64**, 55–57, 2012.
18. Massaro M. Cina V. Labbozzetta M. Lazzara G. Meo PL. 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**, 579–60., 2016.
20. Mihailiasa M. Caldera F. Li J. Peila R. Ferri A. and Trotta F., Preparation of functionalized cotton fabrics by means of melatonin loaded β -cyclodextrin nanosponges, *Carbohydr. Polym*, **142**, 24-30, 2016.
21. Shende P. Kulkarni YA. Gaud RS. Deshmukh K. Cavalli R. Trotta F. 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, *Colloid. Surface. 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 ME. Cavalli R. Ugazio E. Berlier G. Gastaldi L. and Morel S., Photochemical and antioxidant properties of gamma-oryzanol in beta-cyclodextrin-based nanosponges, *J. Incl. Phenom. Macro*, **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**, 254–7, 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. Incl. Phenom. Macro*, **71**, 189–194, 2011.