

دارورسانی با جذب سطحی بر روی نانولوله های کربنی

رضا قریشی ، مجید کیا*

گروه شیمی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

kia@iau.ac.ir

چکیده:

استفاده از حامل های مختلف به عنوان ناقل های دارو در حال گسترش است. با روشهای معمول مصرف دارو نظیر مصرف خوراکی و تزریقی، دارو به سراسر بدن توزیع می شود و تمام بدن تحت اثرات دارو قرار می گیرد و عوارض جانبی دارو بروز می کند. با پیدایش و توسعه ی نانوفناوری در عرصه ی دارو رسانی می توان از نانولوله ها به عنوان یکی از بهترین حامل های دارو استفاده کرد. در بررسی های نظری، مکانیسم جذب دارو روی نانولوله به عنوان اولین عامل در سیستم رسانی دارویی مد نظر است. در نتیجه در این تحقیق با توجه به اهمیت پدیده ی جذب روی نانولوله های کربنی به عنوان حامل دارو مورد بررسی قرار گرفته است.

واژه های کلیدی: دارو، نانولوله های کربنی ، جذب سطحی

مقدمه:

نانولوله های کربنی می توانند به عنوان حامل های کارآمد محموله های مختلف زیستی از محدوده ی مولکول های دارویی کوچک تا ماکرو مولکولهای زیستی مانند پروتئین ها، DNA و RNA به درون سلولهای مختلف عمل کنند. کام و همکاران، پروتئین استرپتاویدین را به سطح نانولوله های کربنی تک دیواره متصل کردند و نشان دادند که نانولوله ها می توانند محموله ی بزرگی را با موفقیت به داخل سلول حمل کنند [۴]. به طور مشابه در آزمایشهای بوتینی و همکاران، نشان داده شد که تمام نانوله های عامل دار شده با استرپتاویدین به داخل سلول وارد شده اند [۵]. کام و همکاران، یک سیستم مزدوج از پروتئین و نانولوله با استفاده از یک روش اتصال خاص ایجاد کردند به طوری که پروتئین به صورت آبی روی دیواره ی جانبی نانولوله کربنی تک دیواره، اکسید شده و توسط اسید جذب شده است [۶].

گنجی و فرمانزاده، واکنش آمینواسید گلیسین با نانولوله های کربنی را مطالعه کردند. این مطالعات، جذب شیمیایی قوی در واکنش آمینواسید روی سطح نانو ساختارها را نشان می دهد [۷،۸].

مطالعه داروی پیرازینامید با پروتئین pncA به وسیله ی نانولوله های کربنی و بورنیتیدی توسط دکا و همکارانش در سال ۲۰۱۳ نشان داد که خواص الکترونی قبل و پس از اصلاح شبیه سازی در ساختار الکترونی و BNNT با افزایش حالات الکترونیکی در ظرفیت و نوار رسانش مناطق از سیستم PZA-SWCNT، کاهش قابل توجه شکاف انرژی را در سیستم PZA-BNNT به همراه دارد [۹].

انواع نانولوله های کربنی

نانولوله های کربنی، صفحات گرافیتی هستند که به صورت استوانه های توخالی یکپارچه، پیچیده شده اند [۱۰]. این نانولوله های کربنی شامل دو نوع، نانولوله های تک دیواره و نانولوله های چند دیواره هستند که به

عصر حاضر را شاید بتوان عصر کربن نام نهاد زیرا این ماده کاربرد وسیعی در صنایع مختلف پیدا کرده است. کربن یکی از عناصر شگفت انگیز طبیعت است و کاربردهای متعدد آن در زندگی بشر به خوبی این نکته را تأیید می کند. «شیمی آلی» نیز علمی است که به بررسی ترکیبات حاوی «کربن» و «هیدروژن» می پردازد و مهندسی پلیمر هم تنها براساس عنصر کربن پایه گذاری شده است. تا سال ۱۹۸۰ تنها چهار نوع کربن شناخته شده بود؛ گرافیت، الماس، لانسیدیلای و کربن بدون شکل یا آمورف. همه ی این چهار فرم، جامد هستند و در ساختار آن ها، اتم های کربن به صورت کاملاً منظم در کنار یکدیگر قرار گرفته اند. دانشمندان در بررسی های تجربی و آزمایش های خود به نتایجی در زمینه ی هدایت حرارتی نانولوله های کربنی دست یافته اند. نانولوله های کربنی با خواص خاص و چشمگیر الکترونیکی، مکانیکی، نوری و شیمیایی که دارند هم از دیدگاه بنیادی و هم از دیدگاه کاربردی به سرعت کانون توجه پژوهشگران حوزه های گوناگون دانش قرار گرفتند. پژوهشگران نانو الکترونیک نیز از این کشف جدید غافل نشدند و به بررسی خواص الکترونیکی نانولوله های کربنی پرداختند.

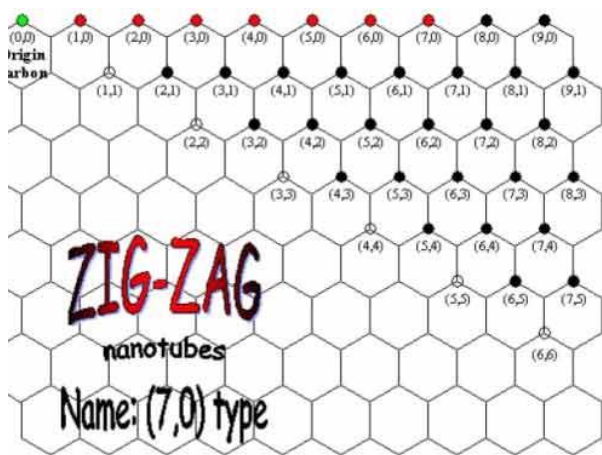
نانولوله های کربنی نویدبخش آینده ای روشن در آزمایش های سلولی هستند زیرا می توانند به عنوان لوله های نانویی برای توزیع حجم های بسیار کوچک از سیال یا گاز در داخل سلولهای زنده یا بر روی سطوح به کار گرفته شوند [۱،۲].

تحقیقات بر روی نانولوله های کربنی جهت استفاده از آن ها در دارورسانی زمانی شروع شد که مطالعات انجام شده حاکی از توانایی نانولوله ها جهت ورود به درون سلولها بود. مکانیسم جذب نانولوله های کربنی به درون سلولها بسته به نوع فعال سازی و اندازه شان متفاوت خواهد بود به طوری که برخی مطالعات، نشان دهنده ی ورود نانولوله های کربنی از طریق اندوسیتوز می باشد [۳]. بنابراین

نوع زیگزاگ

برای ساختن نوع زیگزاگ نانولوله، مطابق شکل اتم‌ها را در راستای افقی (ستون به ستون) شماره‌ده $(1,0)$ ، $(2,0)$ و ...، اتم انتهایی $(5,0)$ را با خم کردن صفحه بر روی اتم ابتدایی $(0,0)$ انطباق می‌دهیم.

برای اطمینان از درستی روش ساخت باید دقت کنیم که در آخر کار در راستای افقی یک خط شکسته ی زیگزاگ به دور نانولوله ببینیم.



شکل (۲) پیچش صفحه ی گرافیتی به شکل زیگزاگی و نوع $(7,0)$ نانولوله

نوع صندلی

در صورتی که اتم ابتدایی و اتمی که در وضعیت 45° درجه نسبت به آن قرار دارد روی هم قرار بگیرند؛ نانولوله نوع صندلی به دست می‌آید. در این حالت می‌توانیم بین این دو اتم یک خط مستقیم رسم کنیم که معادله ی آن « $m=n$ » است. یعنی شماره ستون و ردیف هر یک از آن‌ها با یکدیگر برابر است. در این حالت با یک بار گردش به دور نانولوله، تعدادی صندلی پشت سر هم خواهیم دید.

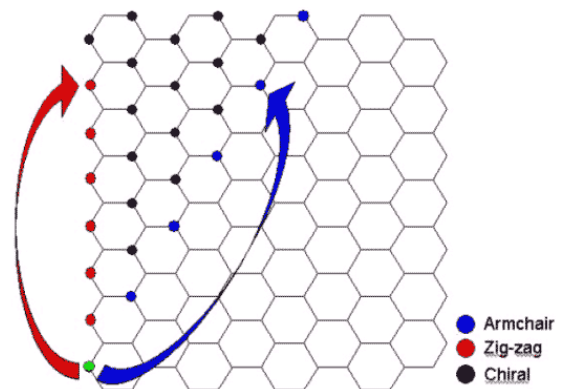
ترتیب در سالهای ۱۹۹۱ و ۱۹۹۳ کشف شدند. نانولوله های تک دیواره، ساده ترین هندسه را داشته و قطر آن‌ها در حدود 0.8 تا 2 نانومتر است در حالی که نانولوله های چند دیواره از چندین استوانه ی هم محور تشکیل شده اند که قطر آن‌ها به بیش از 100 نانومتر می‌رسد. نانولوله هادر حقیقت لایه های گرافیتی هستند که از دو نقطه به هم وصل شده اند و بسته به نوع اتصالشان به سه دسته تقسیم می‌شوند:

۱- زیگزاگ

۲- صندلی

۳- نامتقارن

با فرض یک صفحه ی گرافیت، اتم‌هایی را که در یک ردیف قرار گرفته‌اند با (n,m) - که نشان‌دهنده ی مختصات یک نقطه در صفحه است - مکان‌یابی می‌کنیم. به طوری که مختصات n ، مربوط به ستون‌اتم‌ها و مختصات m ، مربوط به ردیف اتم‌ها باشد. همان‌طور که می‌دانیم برای تهیه ی یک لوله از یک صفحه، کافی است یک نقطه از صفحه را روی نقطه ی دیگر قرار دهیم. یک نانولوله مانند صفحه ی گرافیتی است که به شکل لوله درآمدن باشد. بسته به اینکه چگونه دو سر صفحه ی گرافیتی به یکدیگر متصل شده باشند؛ انواع مختلفی از نانولوله‌ها را خواهیم داشت.



شکل (۱) نمای کلی پیچش یک صفحه ی گرافیتی و ایجاد انواع نانولوله‌ها

نانولوله های کربنی علاوه بر اینکه استحکام بسیار بالایی دارند از انعطاف و پیچش پذیری خوبی نیز برخوردارند. یکی از کاربردهای آن ها کامپوزیت است. مهم ترین خاصیت نانولوله ها هدایت الکتریکی آن ها است که بستگی به میزان نظم قرار گرفتن اتم ها مقدار این پارامتر متغیر است. این لوله ها به علت آنکه دارای قطر چند نانومتری می باشند؛ «نانولوله» نام گرفته اند. یعنی ما با اتصال دونقطه بیک صفحه ی گرافیتی به هم، لوله‌ای را به دست آورده‌ایم که قطر فضای خالی داخلی آن چند میلیاردمیک متر است.

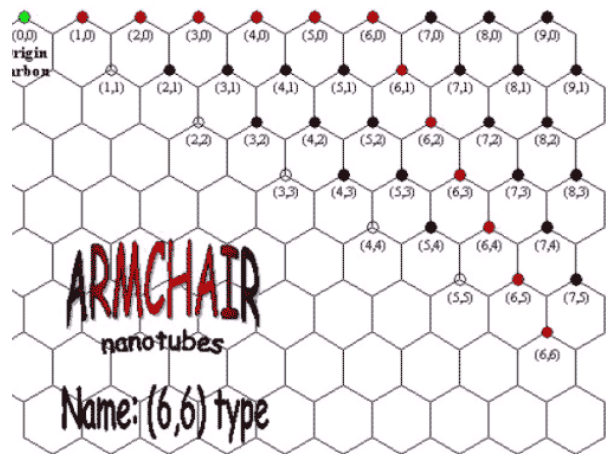
از زمان کشف نانولوله های کربنی، تعداد مقاله‌های منتشر شده در این زمینه به سرعت رشد کرده است. نانولوله های کربنی به دلیل اندازه، شکل، خواص فیزیکی، الکتریکی، الکترومکانیکی و حرارتی توجه بسیاری از محققان را به خود جلب کرده اند. بخش بزرگی از تحقیقات در سال های اخیر به فهم این حوزه از علم و تکنولوژی اختصاص یافته است [۱۱، ۱۲].

ویژگی های نانولوله های کربنی

در ابعاد نانومتر چند پارامتر مهم وجود دارد که تأثیر بسیاری بر خواص مواد می‌گذارد. اندازه و شکل فیزیکی نانومواد و چگونگی پیوندهای بین اتمی آن ها از این قبیل پارامترها هستند. در مورد نانولوله های کربنی پارامترهایی مانند طول، قطر، نحوه ی چینش اتم ها در ساختار نانولوله، تعداد دیواره ها، نقص های ساختاری و گروه های عاملی موجود بر روی نانولوله از جمله خواص فیزیکی و شیمیایی هستند که در تعیین خواص، نقش دارند. هر یک از سه نوع نانولوله به خاطر آرایش اتمی خاص خود دارای خواصی می‌باشند که در اینجا به چند ویژگی مشترک بین آن ها اشاره می‌کنیم.

خواص مکانیکی

نانولوله‌ها دارای پیوندهای محکمی در بیناتم‌هایشان می‌باشند و به همین علت در برابر نیروهای کششی،



شکل (۳) پیچش صفحه ی گرافیتی به شکل صندلی و نوع (۶,۶) نانولوله

نوع نامتقارن

در این حالت نیز مشابه روش صندلی عمل می‌کنیم با این تفاوت که در مختصات اتم انتهایی، $m \neq n$ خواهد بود. اگر یک بار افقی به دور نانولوله بچرخیم مجموعه‌ای از صندلی‌ها را می‌بینیم که نسبت به افق به صورت مایل قرار گرفته‌اند.

برای ساختن مدلی از هر کدام از انواع نانولوله‌ها فقط کافی است مطابق شکل کاغذ را خم کرده و نقطه ی انتهایی را بر نقطه ی ابتدایی منطبق نماییم.



شکل (۴) پیچش کایرال گرافیت و نوع (۹,۲) نانولوله

دست یافته اند. آن‌ها پیش‌بینی کردند که نانولوله‌های کربنی در دمای اتاق، رسانایی حرارتی بالاتری از گرافیت و الماس دارند. دانشمندان در این اندازه‌گیری‌ها، رسانایی حرارتی را برای دو دسته از نانولوله‌ها به دست آوردند. یک دسته، نانولوله‌های کربنی تک دیواره بودند که به صورت توده‌ای در کنار هم قرار داشتند و مقدار رسانایی حرارتی مجموعه‌ی آن‌ها به دست آمد. یک دسته نیز نانولوله‌های کربنی چند دیواره بودند که به صورت جدا از هم قرار گرفته بودند. رسانایی حرارتی این دسته از نانولوله‌ها به صورت جداگانه بررسی شد. دانشمندان مقدار رسانایی حرارتی بیش از 200 W/mK را برای توده‌های نانولوله‌های کربنی تک دیواره به دست آوردند. هم‌چنین طبق این بررسی‌ها، مقدار رسانایی حرارتی نانولوله‌های کربنی چند دیواره به صورت جداگانه بیشتر از 300 W/mK به دست آمد. طبق بررسی‌های انجام شده با افزودن تنها ۱٪ از نانولوله‌های کربنی به رزین اپوکسی ممکن است رسانایی حرارتی کامپوزیت، دو برابر زمینه شود. این موضوع بیانگر این است که کامپوزیت‌های نانولوله‌های کربنی می‌توانند در کاربردهای مدیریت حرارتی به کار برده شوند.

هدایت حرارتی در دمای اتاق در حدود 35 W/mK اندازه‌گیری شد. باید دقت داشت که نانولوله‌ها در چنین نمونه‌ای به شدت در هم پیچ خورده اند و مسیری که انتقال حرارت در آن رخ می‌دهد به مقدار قابل توجهی طولانی‌تر از فاصله‌ی مستقیم بین نقاط است. برای کاهش دخالت این اثر در نتایج آزمایش می‌توان نانولوله‌ها را توسط میدان مغناطیسی قوی، آرایش کرد. در این دسته نمونه‌ها هدایت حرارتی بالاتر از مقدار 200 W/mK می‌باشد که با مقدار مربوط به یک فلز خوب قابل مقایسه است. گرچه در همین دسته‌های منظم از نانولوله‌ها نیز مواردی وجود دارد که بر هدایت حرارتی نمونه تأثیر منفی می‌گذارد. برای مثال ممکن است هدایت حرارتی از طریق اتصال‌هایی که در بین نانولوله‌های مجاور یکدیگر در دسته وجود دارد دچار محدودیت باشد.

مقاومت و استحکام زیادی از خود نشان می‌دهند. به عنوان مثال نیروی لازم برای شکستن یکنانولوله کربنی چند برابر نیرویی است که برای شکستن یک قطعه فولاد - با ضخامتی معادل یکنانولوله - احتیاج داریم. اما جالب است که بدانیم پیوندهای بین اتمی در نانولوله‌ها علاوه بر ایجاد استحکام بالا و شکل‌پذیری آسان، حتی پیچش را در آن‌ها میسر می‌سازد در حالی که فولاد تنها در برابر نیروهای کششی دارای مقاومت است و برای پیچش، انعطاف‌پذیری لازم را ندارد.

در بررسی کاربرد نانولوله‌ها و به کارگیری خواص آن‌ها می‌توانیم به استفاده از این ترکیبات به عنوان «رشته» در مواد مرکب اشاره کنیم؛ به چنین موادی «کامپوزیت» می‌گویند. ملموس‌ترین مثال کامپوزیت، «کاه‌گل» است. کاه‌گل مخلوطی از «کاه» و «گل» است که کاه به عنوان رشته‌هایی که استحکام و انعطاف‌پذیری بهتری نسبت به گل دارد در آن پراکنده شده است تا مانع از ترک خوردن آن شود. گل را اصطلاحاً «زمینه» می‌نامیم. نانولوله‌ها نیز چون استحکام و شکل‌پذیری خوبی دارند در مواد مرکب با زمینه‌های فلزی، پلیمری و سرامیکی استفاده می‌شوند. اما مهم‌ترین فاکتوری که باعث برگزیدن نانولوله به عنوان رشته در مواد مرکب (کامپوزیت) شده است وزن کم آن است در حالی که استحکام آن بالاست. از مهم‌ترین موارد استفاده یچنین مواد مرکبی می‌توان در بدنه‌ی هواپیما، هلیکوپتر، زه راکت‌های تنیس و ... اشاره کرد.

خواص فیزیکی

یکی از مهم‌ترین خواصی که در مورد یک ماده بررسی می‌شود خواص حرارتی آن ماده است. خواص حرارتی نانولوله‌های کربنی از اهمیت بسیاری در زمینه‌های مختلف فناوری برخوردار است؛ به ویژه به دلیل رسانایی حرارتی بالای الماس و گرافیت و مشابهت‌های بین‌آن‌ها دانشمندان علاقه‌ی بسیاری برای بررسی این خصوصیات دارند. دانشمندان در بررسی‌های تجربی و آزمایش‌های خود به نتایجی در زمینه‌ی هدایت حرارتی نانولوله‌های کربنی

نانولوله های کربنی می توانند به عنوان حامل های کارآمد محموله های مختلف زیستی از محدوده ی مولکولهای دارویی کوچک تا ماکرو مولکول های زیستی مانند پروتئین ها، DNA و RNA به درون سلولهای مختلف عمل کنند.

مولکولهای دارویی کوچک را میتوان هم به صورت کووالان و هم به صورت غیرکووالان به نانولوله های کربنی متصل کرد به طوریکه در روش کووالان، مولکولهای دارویی میتوانند توسط پیوند آمیدی به نانولوله های کربنی فعال شده از طریق حلقه زاوی ۱ و ۳ دوقطبی، اتصال یافته و برای تحویل ضدسرطان و ضد قارچ به درون سلولها مورد استفاده قرار گیرند. یکی از روش های تحویل دارو، اتصال شیمیایی گروههای عاملی دارو به سطح یا دیواره ی نانولوله است. پراتو و همکاران، دیواره ی نانولوله کربنی را با آنتی بیوتیکها عامل دار کردند. آن ها نشان دادند که نانولوله های عامل دار وارد سلول شدند و سمیت آن ها در مقابل قارچ ها و مخمرها تقویت شد [۱۵]. در نتیجه این شکل از دارو رسانی ممکن است نتایج مثبتی برای درمان در مقابل بیماریهای عفونی داشته باشد.

۲- نتیجه گیری

نانولوله های کربنی در دارورسانی نیز به کار می روند. آن ها می توانند بدون هیچ جراحی در محل هایی که دارو مورد نیاز است کشت گردیده و به آهستگی دارو را در طول درمان آزاد سازند. هم چنین نانولوله های کربنی نویدبخش آینده ای روشن در آزمایش های سلولی هستند.

بنابراین مقدار هدایت حرارتی مربوط به تک نانولوله ها باید بسیار بالاتر از مقداری باشد که در اینجا برای دسته های نانولوله ها به دست آمد.

نانولوله های کربنی با خواص خاص و چشمگیر الکترونیکی، مکانیکی، نوری و شیمیایی که دارند هم از دیدگاه بنیادی و هم از دیدگاه کاربردی به سرعت کانون توجه پژوهشگران حوزه های گوناگون دانش قرار گرفتند.

پژوهشگران نانو الکترونیک نیز از این کشف جدید غافل نشدند و به بررسی خواص الکترونیکی نانولوله های کربنی پرداختند.

همان طور که گفته شد مهم ترین خاصیت فیزیکی نانولوله ها، «هدایت الکتریکی» آن هاست. هدایت الکتریکی نانولوله ها بسته به زاویه و نوع پیوندها از دسته ای به دسته ای دیگر کاملاً متفاوت است؛ هر اتم در جایگاه خود در حال ارتعاش است وقتی که یک الکترون (یا بار الکتریکی) وارد مجموعه ای از اتم ها می شود، ارتعاشاتم ها بیشتر شده و در اثر برخورد با یکدیگر، بار الکتریکی وارد شده را انتقال می دهند. هرچه نظم اتم ها بیشتر باشد، هدایت الکتریکی آن دسته از نانولوله ها نیز بیشتر خواهد بود. تقسیم بندی ابتدای متن بر اساس نظم اتم های کربن در نانولوله و در نتیجه رسانی آن ها انجام شده است؛ برای مثال، نانولوله نوع صندلی ۱۰۰۰ بار از مس رساناتر است، در حالی که نوع زیگزاگ و نوع نامتقارن، نیمه رسانا هستند. خاصیت نیمه رسانی نانولوله ها بسته به نوع آن ها تغییر می کند [۱۳].

دارورسانی با جذب سطحی روی نانوله های کربنی

تحقیقات بر روی نانولوله های کربنی جهت استفاده از آن ها در دارورسانی زمانی شروع شد که مطالعات انجام شده حاکی از توانایی نانولوله ها جهت ورود به درون سلولها بود. مکانیسم جذب نانولوله های کربنی به درون سلولها بسته به نوع فعالسازی و اندازه شان متفاوت خواهد بود به طوری که برخی مطالعات، نشان دهنده ی ورود نانولوله های کربنی از طریق اندوسیتوز می باشد [۱۴]. بنابراین

[۱۳] J. J Davis, K. S Coleman, B. R Azamian, C. B. Bagshaw, M. L. H. Green, *Chem. Eur. J.*, ۹, ۳۷۳۲ (۲۰۰۳).

[۱۴] N. W. S. Kam, M. O'Connell, J. A. Wisdom, H. Dai, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, ۱۰۲, (۲۰۰۵).

[۱۵] M. Prato, K. Kostarelos, A. Bianco, *Acc. Chem. Res.* ۴۱, ۶۰ (۲۰۰۸).

۴-منابع

[۱] K. Kostarelos, L. Lacerda, G. Pastorin, W. Wu, S. Wieckowski, J. Luangsivilay, S. Godefroy, D. Pantarotto, J. P. Briand, S. Muller, M. Prato A. Bianco, *Nat. Nanotechnol.*, ۲, ۱۰۸ (۲۰۰۷).

[۲] M. Foldvari, M. Bagonluri, *Nanomed.: Nanotechnol., Biol. Med.*, ۴, ۱۸۳ (۲۰۰۸).

[۳] N. W. S. Kam, M. O'Connell, J. A. Wisdom, H. Dai, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, ۱۰۲, (۲۰۰۵).

[۴] N. W. S. Kam, T. C. Jessop, P. A. Wender, H. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* ۱۲۶, ۶۸۵۰ (۲۰۰۴).

[۵] M. Bottini, F. Cerignoli, M. I. Dawson, A. Magrini, N. Rosato, T. Mustelin, *Biomacromolecules* ۷, ۲۲۵۹ (۲۰۰۶).

[۶] N. W. S. Kam, H. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* ۱۲۷, ۶۰۲۱ (۲۰۰۵).

[۷] M. D. Ganji, H. Yazdani, A. Mirnejad, *Physica E* ۴۲, ۲۱۴۸ (۲۰۱۰).

[۸] D. Farmanzadeh, S. Ghazanfari, *Serb. J. Chem. Soc.* ۷۷, ۱ (۲۰۱۲).

[۹] N. Saikia, A. N. Jha, and R. C. Deka, *RSC Advances*. ۳, ۱۵۱۰۲ (۲۰۱۳).

[۱۰] E. Dervishi, Z. Li, Y. Xu, V. Saini, A. R. Biris, D. Lupu, A. S. Biris, *Part. Sci. Technol.* ۲۷, ۱۰۷ (۲۰۰۹).

[۱۱] S. Campidelli, C. Klumpp, A. Bianco, D. M. Guldi, M. Prato, *J. Phys. Org. Chem.*, ۱۹, ۵۳۱ (۲۰۰۶).

[۱۲] S. Campidelli, B. Ballesteros, A. Filoramo, D. D. Di'az, G. Torre, T. Torres, G. M. A. Rahman, C. Ehli, D. Kiessling, F. Werner, V. Sgobba, D. M. Guldi, C. Cioffi, *J. Am. Chem. Soc.*, ۱۳۰, ۱۱۵۰۳ (۲۰۰۸).