

نقش کربن نانوتیوب‌ها در حامل‌های دارویی

طاهره احمدی^۱، قدسی محمدی زیارانی^{۱،۲*}، علیرضا بدیعی^۳

۱- گروه شیمی، دانشکده فیزیک و شیمی، دانشگاه الزهرا (س)، تهران

۲- آزمایشگاه ملی تحقیقات دارویی، دانشگاه الزهرا (س)، تهران

۳- دانشکده شیمی، پردیس علوم، دانشگاه تهران

چکیده

در سال‌های اخیر کربن نانوتیوب‌ها به دلیل ویژگی‌های منحصر به فردی که دارند مورد توجه قرار گرفته‌اند، سطح ویژه زیاد و قابلیت اتصال به دیواره‌های بیولوژیکی آنها را تبدیل به ابزاری مناسب ساخته است. این ویژگی‌ها فرصت‌های متنوعی برای کاربردهای نانو داروها در تشخیص، درمان بیماری‌ها و تصویربرداری اریه می‌دهند. با وجود این، CNTs طبیعی در آب و اغلب حلال‌های آلی غیر محلول می‌باشند و در نتیجه برای افزایش ویژگی‌های سازگاری بافتی عامل‌دار کردن سطح آن‌ها ضروری است. در این مقاله با روش‌های عامل‌دار کردن کربن نانوتیوب‌ها و کاربردهای آنها به عنوان حامل‌های دارویی آشنا خواهیم شد.

واژه‌های کلیدی: کربن نانوتیوب، عامل‌دار کردن و حامل‌های دارویی.

ایمیل نویسنده مسئول: gmohammadi@alzahra.ac.ir

۱- مقدمه

برای ورود کربن نانوتیوب‌ها (CNTs) به سیستم‌های بیولوژیکی آن‌ها را عامل‌دار می‌کنند که در نتیجه زیست‌سازگاری و قابلیت پراکندگی آن‌ها را افزایش می‌دهند [۱]. همچنین امکان اتصال کربونانوتیوب‌ها به ملکول‌های فعال زیستی فراهم می‌شود [۲]. اصلی‌ترین روش‌های عامل‌دار کردن کربونانوتیوب‌ها به سه گروه تقسیم بندی می‌شود: اتصال کووالانسی [۳،۴]، عامل‌دار کردن غیر کووالانسی به وسیله جذب سطحی ملکول‌های دیواره [۵] و محصور شدن ملکول‌ها در حفره داخلی نانوتیوب‌ها. اغلب روش‌ها برای تغییرات غیر کووالانسی کربونانوتیوب‌ها و جذب سطحی ملکول‌ها، شامل متصل شدن گروه‌های آروماتیکی، روی سطح نانوتیوب‌ها از طریق برهم‌کنش‌های π - π تکیه دارد [۶]. ایجاد گروه‌های عاملی بر روی کربن نانوتیوب‌ها، عامل‌دار کردن نامیده می‌شود. کربن نانوتیوب‌های بدون گروه عاملی، برای برهم‌کنش با مولکول‌های زیستی مناسب نیستند زیرا آنها تمایل به توده‌ای و بسته‌ای شدن دارند و حلالیت آنها در بافت‌ها کم می‌شود [۱۳]. گروه‌های عاملی مختلف به راحتی می‌توانند روی سطح کربن نانوتیوب‌ها بوسیله تغییرات شیمیایی متصل شوند که در نتیجه با کاهش تمایل به بسته‌ای شدن حلالیت آن‌ها را افزایش می‌دهند. خالص سازی، کربوکسیلاسیون، آسیلاسیون، آمیداسیون، استری شدن، پلی‌اتیلن‌گلیکول‌دار کردن و بسته‌بندی کربن نانوتیوب‌ها با پلیمر چیتوسان^۳ و آلژینیک اسید^۴ به عنوان متدهای معمول برای عامل‌دار کردن کربن نانوتیوب‌های

طبیعی استفاده می‌شوند [۱۶-۱۲]. عموماً عامل‌دار کردن کربن نانوتیوب‌ها در دو مرحله، عامل‌دار کردن کووالانسی و سپس غیر کووالانسی انجام می‌شود [۱۷].

۲- عامل‌دار کردن کووالانسی کربن نانوتیوب‌ها با مولکول‌های زیستی فعال

یکی از روش‌های اصلی برای عامل‌دار کردن کووالانسی، اکسیداسیون و ایجاد گروه عاملی کربوکسیلیک اسید (COOH) و مشتقات دیگر روی کربن نانوتیوب‌ها است که این گروه‌ها با مولکول‌های زیستی فعال، پیوند می‌دهد. روش دیگر، عامل‌دار کردن دیواره جانبی کربن نانوتیوب‌ها بوسیله حلقه افزایشی ۳و۱- دو قطبی ایلیدهای آزومتین است، که به طور گسترده‌ای برای افزایش سازگاری زیستی و مزدوج شدن مولکول‌های بیولوژیکی مربوطه استفاده می‌شود [۱۸].

۳- برهم‌کنش‌های غیر کووالانسی بین کربن نانوتیوب‌ها و مولکول‌های فعال زیستی

عامل‌دار کردن غیر کووالانسی CNTs تکنیک مفیدی است که باعث پراکندگی و عملکرد مناسب نانوتیوب‌ها در شبکه کربن می‌شود. کربن نانوتیوب‌ها می‌توانند از طریق برهم‌کنش‌های π - π و برهم‌کنش‌های آبریز با استفاده از ترکیب‌های آروماتیک [۱۹]، پلیمرها [۲۰]، پپتیدها [۲۱،۲۲]، پروتئین‌ها [۲۳،۲۴]، DNA [۲۵] و سورفکتانت‌ها [۲۶] عامل‌دار می‌شوند (شکل ۱). چربی‌ها و پلیمرهای زیستی برهم‌کنش‌های واندروالس نشان می‌دهند، ترکیبات آروماتیک آلی و نوکلئیک اسیدها برهم‌کنش π - π نشان می‌دهند و پروتئین‌ها برهم‌کنش‌های آبریزی از خود نشان می‌دهند [۲۷، ۲۹-۱۰].

¹Carbon Nano Tubes

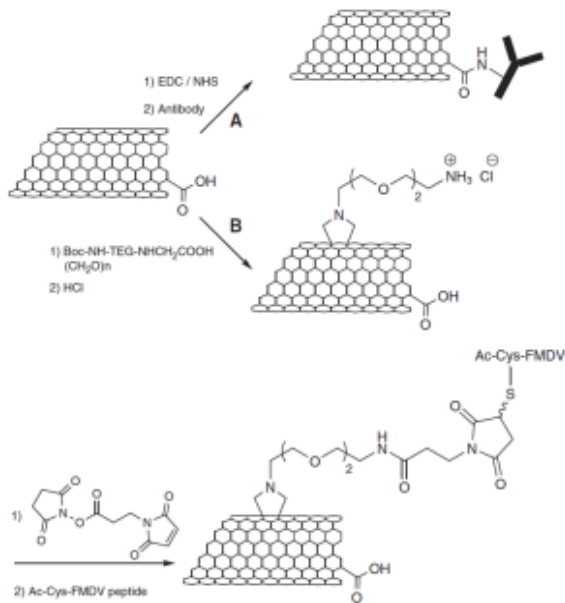
²PEGylation

³Chitosan

⁴Alginate acid

۲-۴ حلقه افزایشی ۳،۱-دو قطبی ایلیدهای آزومتین

علاوه بر آمیداسیون، حلقه افزایشی ۳،۱-دو قطبی ایلیدهای آزومتین فن دیگری است که به طور گسترده برای عامل دار کردن کربن نانوتیوبها برای کاربردهای زیستی بخصوص در نانوداروها استفاده می‌شود [۳۳]. این واکنش بین α -آمینو اسید و یک آلدهید صورت گرفته و منجر به تشکیل نمک ایمینیوم می‌شود، که از طریق کربوکسیل زدایی حرارتی به ایلید آزومتین تبدیل می‌گردد. ایلیدها درجا تولید شده و پس از افزایش به سطح نانوتیوب منجر به تشکیل حلقه پیرولیدین می‌شود [۱۸].



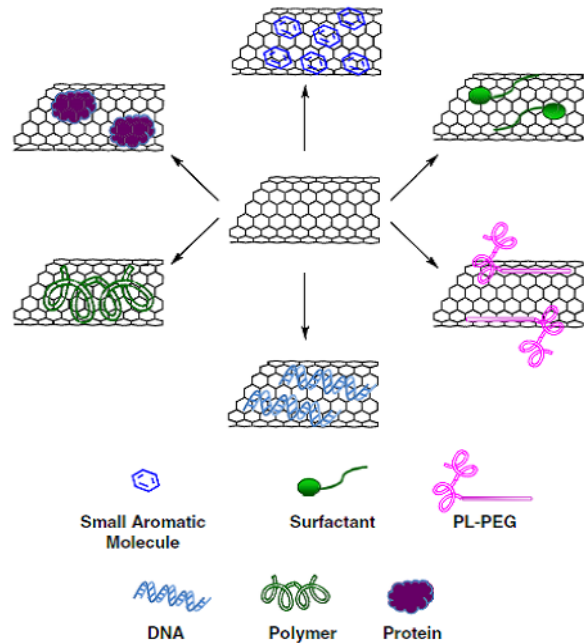
شکل ۲. A. اتصال آنتی بادی به کربن نانوتیوب از طریق آمیداسیون (B) عامل دار کردن کربن نانوتیوبها بوسیله حلقه افزایشی ۳،۱-دو قطبی ایلیدهای آزومتین، به دنبال آن مشتق دار شدن با زنجیر مالیمید و پیوند با پپتید

۳-۴ جفت شدن پپتیدها و آنتی بادی‌ها

کربن نانوتیوبهای بوسیله حلقه افزایشی ۳،۱-دو قطبی عامل دار می‌شوند و سپس با پپتیدها برای کاربردهای متفاوتی از جمله سنتز حامل واکسن بر پایه پپتید، اصلاح می‌شوند. در این زمینه، پپتید بیماری ویروسی تب برفکی، روی سطح کربن نانوتیوب قرار گرفته است. برای اتصال پپتید، آمونیوم و تری اتیلن گلیکول^۷ (TEG) پیوند یافته با کربن نانوتیوب تک دیواره با N-سوکسین ایمیدیل^۳ مال ایمیدوپروپیونات جفت می‌شود (شکل ۲B).

۴-۴ حلقه افزایشی نیترن

حلقه‌های سه عضوی شامل یک اتم نیتروژن روی سطح کربن نانو تیوب با روش حلقه افزایشی نیترن [۱+۲]^۸ تشکیل می‌شوند [۳۴]. مشتقات آزید تحت حرارت ناپایدارند و به گونه‌های نیترن تجزیه



شکل ۱. عامل دار کردن غیر کووالانسی کربن نانوتیوبها با مولکولهای کوچک آروماتیک، سورفکتانتها، مشتقات فسفولیپید-پلی اتیلن گلیکول-PL-PEG، پروتئینها و پلیمرها

۴-۴ عامل دار کردن کربن نانوتیوبها و استفاده از آنها به عنوان سیستم‌های حامل دارو

۱-۴ جفت شدن داروها و لیگاندهای هدف

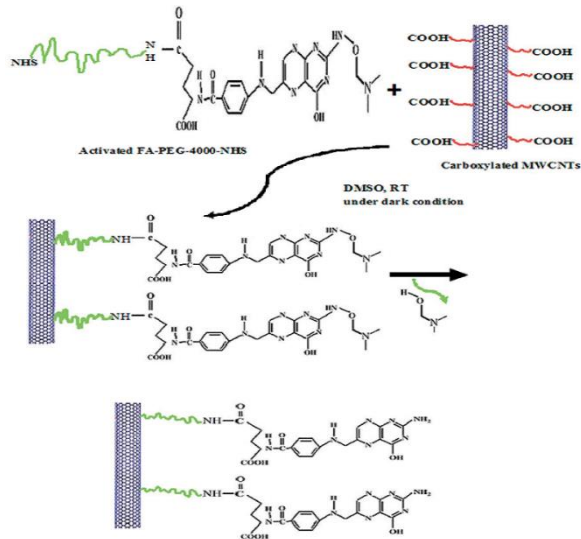
آمیداسیون یکی از روش‌هایی است که باعث اتصال عامل‌های ضد سرطان به شکل کووالانسی روی کربن نانوتیوبها می‌شوند. در این زمینه، یک دندیمر^۱ پلی آمیدو آمین^۲ (PAMAM) اصلاح شده با فلوروسین^۳ و فولیک اسید^۴ بوسیله آمیداسیون به کربن نانوتیوبهای چند دیواره متصل شده‌اند [۳۰]. داپسون^۵ بعنوان یک داروی ضد میکروبی و ضد التهابی، به کربن نانوتیوبهای چند دیواره بوسیله آمیداسیون پیوند یافته است [۳۱].

استفاده از آنتی بادی هدف با حامل‌های نانویی، روشی امیدوار کننده در تشخیص و درمان سرطان است. در این زمینه همانطور که در شکل ۲A مشاهده می‌شود پیوند آمیدی بین استر و N-هیدروکسی سوکسینیمید (NHS) روی سطح کربن نانوتیوب اکسید شده ایجاد می‌شود و سپس کربن نانوتیوبهای تک دیواره به طور کووالانسی با آنتی بادی^۱ (Ab) جفت می‌شود [۳۲].

¹Dendrimer
²Poly(amidoamine)
³Fluorescein
⁴Folic acid
⁵Dapsone
⁶Antibody

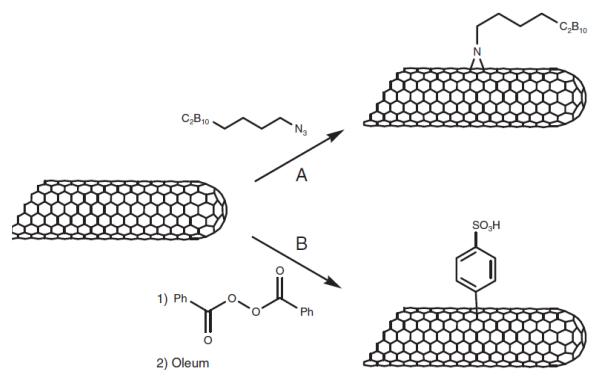
⁷Triethylen glycol
⁸[2 + 1]nitrene cycloaddition

پلی اتیلن گلیکول-۴۰۰۰-بیس آمین و فولیک اسید-کربن نانوتیوب چند دیواری قرار دادند (DOX/FA-PEG-MWCNTs) و DOX/FAMWCNTs. شواهد نشان داد درمان سرطان با استفاده از فرمول DOX/FA-PEG-MWCNTs به عنوان بهترین کنترل کننده و حامل داروی هدف است. فولیک اسید مزدوج شده در این فرمول منجر به کمترین اثرات جانبی داروهای ضد سرطان می شود (شکل ۴) [۳۷،۴۱].



شکل ۴. سنتز فولیک اسید-پلی اتیلن گلیکول-کربن نانوتیوب چند دیواره

می شوند، که متناظر با اتم های نیتروژن هستند و فقط ۶ الکترون ظرفیت دارند که به عنوان الکتروفیل های قوی در نظر گرفته می شوند، نایتروژن ها به سمت جداره کربن نانوتیوب ها واکنش پذیری بالایی دارند [۳۵]. با استفاده از این استراتژی، قفس $C_{2}B_{10}$ کربوران با یک گروه آزید مشتق دار می شود که اجازه اتصال مستقیم به سطح کربن نانوتیوب از طریق تشکیل آزیریدین را می دهد (شکل ۳A). مطالعات توزیع زیستی نشان می دهد که اتم های بور در سلول های تومور بیشتر از بقیه ارگان ها متمرکز می شوند [۱۸].



شکل ۳. عامل دار کردن کربن نانوتیوب ها با کربوران بوسیله حلقه افزایشی (A) سنتز کربن نانوتیوب فنیل-سولفونیل با بنزوتیل پراکسید از [۱+۲] نایتروژن (B) طریق ایجاد رادیکال فنیل، به دنبال آن واکنش با اولئوم

۵- کربن نانوتیوب های چند عاملی بوسیله ترکیب روش های

کووالانسی و غیر کووالانسی

ترکیب عامل دار کردن کووالانسی و غیر کووالانسی کربن نانوتیوب ها برای کاربردهای زیست پزشکی اهمیت ویژه ای دارد. در داروهایی با هسته آروماتیک به طور غیر کووالانسی با CNTs پیوند برقرار می کنند. علاوه بر این، زنجیر پلیمرهای محلول کننده، فلوروفون یا عوامل هدف به طور کووالانسی با CNTs پیوند برقرار می کنند. جذب سطحی داروها روی دیواره CNTs برای حفظ ساختار شیمیایی دارو ترجیح داده می شود و آزادسازی آنها از سطح نانوتیوب ها نیاز به شکستن باند کووالانسی ندارد.

در شکل ۵، Dox روی سطح نانوتیوب جذب شده و آنتی بادی هدف به CNTs به طور کووالانسی متصل شده است. آنتی بادی P-گلایکوپروتئین^۴ (anti-P-gp) نشاندار شده با فلورسانس از طریق آمیداسیون به SWCNTs پیوند زده شده است (شکل ۵A) [۴۲].

در کاری مشابه روش سه بار عامل دار کردن SWCNTs با دوکسوروبیسین، آنتی ژن کارسینوم پرابونیک (CEA)^۵، آنتی بادی مونوکلونال که به عنوان نشانگر تومور شناخته می شود، و فلورسین استفاده شده است (شکل ۵B) [۴۳]. گروه آمین آلبومین

۵-۴- افزایش رادیکالی

بیلاپس^۱ و همکارانش سمیت سلولی کربن نانوتیوب های تک دیواره را که به طور متفاوتی با استفاده از آسیلاسیون عامل دار شدند مورد بررسی قرار دادند [۳۶]. کربن نانوتیوب فنیل-کربوکسیلیک اسید $(SWCNT-phenyl-(COOH)_2)$ بوسیله واکنش کربن نانوتیوب های تک دیواره با اولئوم (اسیدسولفوریک با ۲۰ درصد SO_3 آزاد) در حضور ۵-آمینوایزوفتالیک اسید، نیترات سدیم و آزوبیس ایزوبوتیرونیتریل سنتز می شود. برای تهیه SWCNT-phenyl- SO_3H ، کربن نانوتیوب های تک دیواره با بنزوییل پروکسید حرارت داده می شود و کربن نانوتیوب فنیل دار شده با استفاده از اولئوم سولفون دار می شود (شکل ۳B).

۶-۴- توسعه، شناسایی و هدف قرار دادن داروی ضد سرطان با

استفاده از کربن نانوتیوب ها

دوکسوروبیسین^۲ به راحتی روی سطح نانوتیوب با برهمکنش $\pi-\pi$ قرار می گیرد و برهمکنش های آبرگریزی که وابسته به PH است اجازه آزادسازی دارو را می دهند [۳۷-۴۰،۱۲]. در تحقیقی مهرا^۳ و همکارش دوکسوروبیسین (DOX) را روی فولیک اسید-

⁴Antibody of P-glycoprotein

⁵Carcinoembryonic antigen

¹Billups

²Doxorubicin

³Mehra

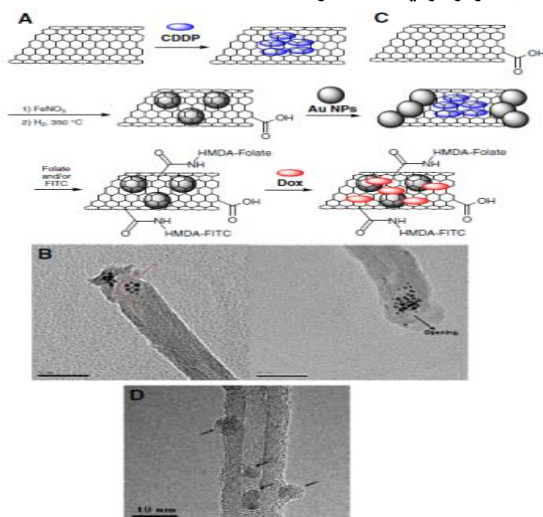
پوشش‌دار شده دارو را آرام‌تر از ترکیب سیس‌پلاتین و کربن‌نانوتیوب بدون پوشش آزاد می‌کند (۶۰٪ در برابر ۹۰٪ بعد از ۶ ساعت)، احتمالاً دلیل آن خروج تدریجی در انتهای نانوتیوب در نتیجه وجود NPs است. بعد از آزمایش‌های آزادسازی آنالیز میکروسکوپ الکترونی روبشی انجام شده نشان می‌دهد که NPs همچنان در انتهای CNTs هستند (شکل ۶B). اثر سمیت سیس‌پلاتین - کربن‌نانوتیوب محصور نشده روی سلول‌های سرطانی مشابه داروی تنها است، در حالیکه سیس‌پلاتین - کربن‌نانوتیوب محصور شده در نتیجه آزاد شدن آرام‌تر دارو از حفره نانوتیوب اثرات بهتری نشان می‌دهد [۱۸].

۶- کربن‌نانوتیوب‌های پر شده^۸ بعنوان حامل‌های دارویی

۶-۱- ردیابی داروها با استفاده از میدان مغناطیسی در

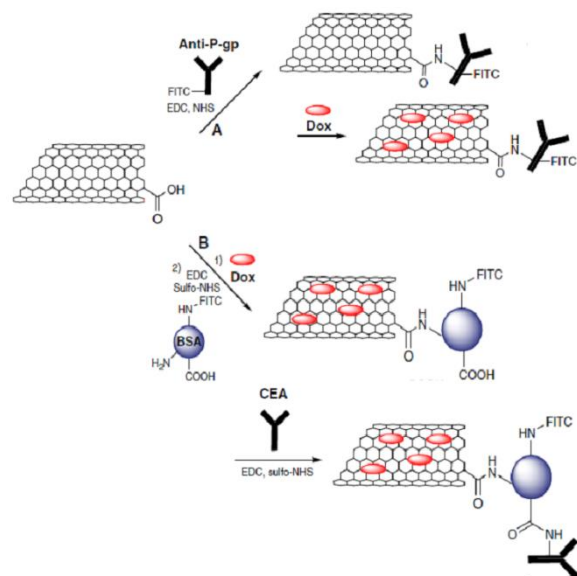
کربن‌نانوتیوب‌های پر شده با آهن

دوکسوروبیسین با فولیک اسید به عنوان عامل هدف برای سلول‌های سرطانی هستند و با پیوند کووالانسی روی دیواره کربن‌نانوتیوب‌های چند دیواره قرار می‌گیرد، در حالیکه نانوذرات آهن درون فضای داخلی وارد شده‌اند [۴۵]. محل قرارگیری CNTs را با استفاده از میدان مغناطیسی و بوسیله نانوذرات دنبال می‌کنیم (شکل ۶C). نتیجه کار با IR، TEM و XRD مورد بررسی قرار گرفته است، وجود نانوذرات آهن به وضوح روی دو سطح داخلی و خارجی MWCNTs مشاهده می‌شود (شکل ۶D). دوکسوروبیسین روی دیواره ساخته شده با برهمکنش‌های $\pi-\pi$ جذب شده است و آزاد سازی آن می‌تواند بوسیله تابش دهی مادون قرمز نزدیک القا شود [۱۸].



شکل ۶. A) تهیه کربن‌نانوتیوب با سیس‌پلاتین (CDDP) محصور شده درون MWCNTs و نانوذرات طلا (NPs) در انتهای نانوتیوب. B) تصویر TEM، Au-CDDP@MWCNTs قبل (چپ) و بعد از آزادسازی دارو در بدن (راست). پیکان‌ها مسیرهای باریک استفاده شده ممکن بوسیله CDDP را نشان می‌دهند که از کربن‌نانوتیوب‌ها خارج می‌شوند. C) و تصویر TEM Fe@folic acid/FITC/Dox/MWCNTs (D) پیکان‌ها نانوذرات آهن درون و بیرون کربن‌نانوتیوب‌ها را نشان می‌دهند.

سرم گاوی (BSA)، از قبل با فلورسئین^۲ بوسیله آمیداسیون متصل شده است، به Dox/SWCNTs جفت می‌شود. در مرحله بعد آنتی‌ژن کارسینومبرایونیک به گروه کربوکسیلیک BSA متصل می‌شود. نویسنده پیش‌بینی کرده‌که آزادسازی دوکسوروبیسین می‌تواند در اندوزوم با توجه به PH پایین‌انجام شود و آبدوستی و حلالیت دوکسوروبیسین در آب افزایش می‌یابد. پس از ورود SWCNTs عامل دار شده با دارو به سلول‌های سرطانی، دوکسوروبیسین درون هسته قرار می‌گیرد، در حالیکه SWCNTs، مشخص شده با فلورسانس، در سیتوپلاسم دیده می‌شود. وجود CEA به طور قابل توجهی میزان CNTs درون سلول‌ها را افزایش می‌دهد [۱۸].



شکل ۵. A) عامل دار کردن کربن‌نانوتیوب‌های تک دیواره با FITC-نشان‌دار شده با آنتی‌بادی P-گلیکوپروتئین (anti-P-gp) و دوکسوروبیسین. B) تهیه Dox/FITC/CEA/SWCNTs

با استفاده از روش نانو بطری^۳، سیس‌پلاتین^۴ (CDDP) را درون هسته داخلی MWCNTs قرار داده و انتهای آن با نانوذرات طلا^۵ (NPs) عامل دار شده با ۱-اکتادکان‌تیول^۶ بسته شده است (شکل ۶A) [۴۴]. آنالیز میکروسکوپ الکترونی روبشی - طیف سنجی پراش انرژی پرتو ایکس^۷ وجود نقطه‌های سیاهی که مشخص کننده خوشه‌های CDDP است را نشان می‌دهد [۴۴]. در مرحله بعدی نانوذرات طلا، درون سیس‌پلاتین - کربن‌نانوتیوب محصور می‌شوند. تصاویر آنالیز میکروسکوپ الکترونی روبشی مربوط به طلا-سیس‌پلاتین-کربن‌نانوتیوب همانگونه که انتظار می‌رفته است تأیید می‌کنند که نانوذرات طلا فقط در انتهای نانوتیوب قرار دارند. ترکیب سیس‌پلاتین و کربن‌نانوتیوب

¹Bovine serum albumin

²Fluorescein

³Nanobottle

⁴Cis-diamminedichloroplatinum

⁵Nano particles

⁶1-Octadecanethiol

⁷TEM-EDX

⁸CNTencapsulation



- [6] Y.-L. Zhao; J. F. Stoddart, *Accounts of Chemical Research*, 42, 1161-1171, (2009).
- [7] S. K. Vashist; D. Zheng; G. Pastorin; K. Al-Rubeaan; J. H. T. Luong; F.-S. Sheu, *Carbon*, 49, 4077-4097, (2011).
- [8] Z. Liu; J. T. Robinson; S. M. Tabakman; K. Yang; H. Dai, *Materials Today*, 14, 316-323, (2011).
- [9] C. Ménard-Moyon; E. Venturelli; C. Fabbro; C. Samorì; T. Da Ros; K. Kostarelos; M. Prato; A. Bianco, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 5, 691-707, (2010).
- [10] N. K. Mehra; V. Mishra; N. K. Jain, *Therapeutic delivery*, 4, 369-394, (2013).
- [11] L. Lacerda; J. Russier; G. Pastorin; M. A. Herrero; E. Venturelli; H. Dumortier; K. T. Al-Jamal; M. Prato; K. Kostarelos; A. Bianco, *Biomaterials*, 33, 3334-3343, (2012).
- [12] X. Zhang; L. Meng; Q. Lu; Z. Fei; P. J. Dyson, *Biomaterials*, 30, 6041-6047, (2009).
- [13] Z. Ji; G. Lin; Q. Lu; L. Meng; X. Shen; L. Dong; C. Fu; X. Zhang, *Journal of Colloid and Interface Science*, 365, 143-149, (2012).
- [14] R. Singh; N. Mehra; V. Jain; N. Jain, *Journal of Drug Targeting*, 21, 58, (2013).
- [15] J. Ren; S. Shen; D. Wang; Z. Xi; L. Guo; Z. Pang; Y. Qian; X. Sun; X. Jiang, *Biomaterials*, 33, 3324-3333, (2012).
- [16] J. Pruthi; N. K. Mehra; N. K. Jain, *Journal of Drug Targeting*, 20, 593-604, (2012).
- [17] N. K. Mehra; V. Mishra; N. K. Jain, *Biomaterials* 35, 1267-1283, (2014).
- [18] A. Battigelli; C. Ménard-Moyon; T. Da Ros; M. Prato; A. Bianco, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65, 1899-1920, (2013).
- [19] M. Holzinger; J. Baur; R. Haddad; X. Wang; S. Cosnier, *Chemical Communications*, 47, 2450-2452, (2011).
- [20] D. Tuncel, *Nanoscale*, 3, 3545-3554, (2011).
- [21] D. A. Tsybolski; E. L. Bakota; L. S. Witus; J.-D. R. Rocha; J. D. Hartgerink; R. B. Weisman, *Journal of the American Chemical Society*, 130, 17134-17140, (2008).
- [22] M. Sheikholeslam; M. Pritzker; P. Chen, *Langmuir*, 28, 12550-12556, (2012).
- [23] Y. Lin; L. F. Allard; Y.-P. Sun, *Journal of Physical Chemistry B*, 108, 3760-3764, (2004).

۷- نتیجه‌گیری

مشقات کربن نانوتیوب‌ها امکان مزدوج شدن با مولکول‌های زیستی و فعال زیستی شامل داروها، پروتئین‌ها و لیگاندهای هدف را دارند. در دو دهه گذشته CNTهای عامل‌دار شده، متنوعی مثل کربن نانوتیوب‌های اکسید شده، امید دار شده، کربن نانوتیوب‌های آسیله شده و آریله شده توسعه یافته‌اند و به عنوان سیستم‌های مؤثر، در مقیاس نانو و هوشمند استفاده می‌شوند که حامل رنج وسیعی از بیواکتیوها در سیستم‌های بیولوژیکی هستند. ساختار یک بعدی کربن نانوتیوب‌ها آنها را یک پایگاه ایده‌آل برای کاربردهای پزشکی ساخته است. سطح ویژه بالا موجب جذب سطحی و پیوند کووالانسی متعدد در دانسیته بالا می‌شود. اگر چه کربن نانوتیوب‌های بدون گروه عاملی، در اغلب گونه‌های حلال و بیولوژیکی غیر محلول هستند و تمایل به متراکم شدن و تشکیل توده دارند. خاصیت نامحلولی، کاربری آنها را سخت کرده و به شدت استفاده از آنها در علوم زندگی محدود کرده است. برای برخی از کاربردهای پزشکی طول کربن نانوتیوب‌ها باید کوتاه شود چون طول بیشتر از $10\mu\text{m}$ فعالیت‌های سمی آنها را افزایش می‌دهد. اغلب روش‌های کوتاه کردن کربن نانوتیوب‌ها به استفاده از HNO_3 ، $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$ یا دیگر عامل‌های اکسند مثل OsO_4 تکیه دارد، MWCNTs با طول کوتاه‌تر و درجه اکسید بالاتر اثرات سمی کمتری دارد و سازگاری زیستی بیشتری نسبت به MWCNTs بدون گروه عاملی دارد. معمولاً پلی اتیلن گلیکول (PEG) برای بهبود اثرات سازگاری زیستی نانو مواد، به عنوان افزایش دهنده خواصی مثل توزیع و حلالیت بالا و زمان چرخه طولانی مدت خون است. برای مطالعه توزیع زیستی، کربن نانوتیوب‌ها با رادیو هسته‌ها نشاندار شده و یا در روش دیگر MWCNTs کربوکسیل دار با ^{14}C نشاندار می‌شود که روی سطح نانو تیوب‌ها قرار می‌گیرند و براحتی در بدن دنبال می‌شوند. کربن نانوتیوب‌ها زمانی که فضای داخلی‌شان با مولکول‌هایی مثل نانو ذرات یا رادیو نوکلئیدها پر شود جالب توجه هستند، در حالی که دیوار خارجی را به منظور سازگاری زیستی و برای رسیدن به تجزیه بیولوژیکی توان عامل‌دار کرد.

۸- منابع

- [1] N. Karousis; N. Tagmatarchis; D. Tasis, *Chemical Reviews*, 110, 5366-5397, (2010).
- [2] H.-C. Wu; X. Chang; L. Liu; F. Zhao; Y. Zhao, *Journal of Materials Chemistry*, 20, 1036-1052, (2010).
- [3] P. Singh; S. Campidelli; S. Giordani; D. Bonifazi; A. Bianco; M. Prato, *Chemical Society Reviews*, 38, 2214-2230, (2009).
- [4] X. Peng; S. S. Wong, *Advanced Materials*, 21, 625-642, (2009).
- [5] Y. Lee; K. E. Geckeler, *Advanced Materials*, 22, 4076-4083, (2010).



- [41] N. K. Mehra; N. K. Jain, *Journal of Drug Targeting*, 21, 745-758, (2013).
- [42] R. Li; R. a. Wu; L. Zhao; M. Wu; L. Yang; H. Zou, *ACS Nano*, 4, 1399-1408, (2010).
- [43] E. Heister; V. Neves; C. Tilmaciu; K. Lipert; V. S. Beltrán; H. M. Coley; S. R. P. Silva; J. McFadden, *Carbon*, 47, 2152-2160, (2009).
- [44] J. Li; S. Q. Yap; S. L. Yoong; T. R. Nayak; G. W. Chandra; W. H. Ang; T. Panczyk; S. Ramaprabhu; S. K. Vashist; F.-S. Sheu; A. Tan; G. Pastorin, *Carbon*, 50, 1625-1634, (2012).
- [45] R. Li; R. a. Wu; L. Zhao; Z. Hu; S. Guo; X. Pan; H. Zou, *Carbon*, 49, 1797-1805, (2011).
- [24] M. González; N. Tort; A. M. Benito; W. Maser; M. P. Marco; M. T. Martínez, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 9, 6149-6156, (2009).
- [25] M. Zheng; A. Jagota; E. D. Semke; B. A. Diner; R. S. McLean; S. R. Lustig; R. E. Richardson; N. G. Tassi, *Nature Materials*, 2, 338-342, (2003).
- [26] M. F. Islam; E. Rojas; D. M. Bergey; A. T. Johnson; A. G. Yodh, *Nano Letters*, 3, 269-273, (2003).
- [27] Y. Zhang; Y. Bai; B. Yan, *Drug Discovery Today*, 15, 428-435, (2010).
- [28] A. K. Jain; N. Kumar Mehra; N. Lodhi; V. Dubey; D. K. Mishra; P. K. Jain; N. K. Jain, *Nanotoxicology*, 1, 167-197, (2007).
- [29] P. Kesharwani; R. Ghanghoria; N. K. Jain, *Drug Discovery Today*, 17, 1023-1030, (2012).
- [30] X. Shi; S. H. Wang; M. Shen; M. E. Antwerp; X. Chen; C. Li; E. J. Petersen; Q. Huang; W. J. Weber; J. R. Baker, *Biomacromolecules*, 10, 1744-1750, (2009).
- [31] G. D. Vuković; S. Z. Tomić; A. D. Marinković; V. Radmilović; P. S. Uskoković; M. Čolić, *Carbon*, 48, 3066-3078, (2010).
- [32] Y. Xiao; X. Gao; O. Taratula; S. Treado; A. Urbas; R. D. Holbrook; R. E. Cavicchi; C. T. Avedisian; S. Mitra; R. Savla, *BioMed Central Cancer*, 9, 351, (2009).
- [33] V. Georgakilas; K. Kordatos; M. Prato; D. M. Guldi; M. Holzinger; A. Hirsch, *Journal of the American Chemical Society*, 124, 760-761, (2002).
- [34] Z. Yinghuai; A. T. Peng; K. Carpenter; J. A. Maguire; N. S. Hosmane; M. Takagaki, *Journal of the American Chemical Society*, 127, 9875-9880, (2005).
- [35] M. Holzinger; J. Abraham; P. Whelan; R. Graupner; L. Ley; F. Hennrich; M. Kappes; A. Hirsch, *Journal of the American Chemical Society*, 125, 8566-8580, (2003).
- [36] C. M. Sayes; F. Liang; J. L. Hudson; J. Mendez; W. Guo; J. M. Beach; V. C. Moore; C. D. Doyle; J. L. West; W. E. Billups; K. D. Ausman; V. L. Colvin, *Toxicology Letters*, 161, 135-142, (2006).
- [37] N. Lodhi; N. K. Mehra; N. K. Jain, *Journal of Drug Targeting*, 21, 67-76, (2013).
- [38] Z. Liu; X. Sun; N. Nakayama-Ratchford; H. Dai, *ACS Nano*, 1, 50-56, (2007).
- [39] L. Meng; X. Zhang; Q. Lu; Z. Fei; P. J. Dyson, *Biomaterials*, 33, 1689-1698, (2012).
- [40] H. Huang; Q. Yuan; J. S. Shah; R. D. K. Misra, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63, 1332-1339, (2011).