

واژه‌های کلیدی:

سیکلودکستری
نانواسفنج
ساختار متخلخل
داروسانی
درون پوشانی

نانواسفنج‌های سیکلودکستری: حامل‌های مناسب دارو

سماحه السادات سجادی *

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، پژوهشکده پتروشیمی، گروه تبدیل گاز

چکیده ...

نانواسفنج‌های سیکلودکستری ساختارهای سه بعدی و متخلخلی هستند که از پلیمره شدن تراکمی منومرهای سیکلودکستری با عامل اتصال عرضی مناسب به دست می‌آیند. در این ترکیبات دو دسته حفره وجود دارد: (الف) حفرات منومرهای سیکلودکستری و (ب) حفرات ناشی از تشکیل شبکه سه بعدی. نانواسفنج‌های سیکلودکستری با داشتن حفره‌های آب‌گریز و شاخه‌های عامل‌دار، قابلیت درون‌پوشانی مولکول‌های آب‌گریز و آب‌دوست را دارند. از این ویژگی می‌توان برای حذف مواد آلاینده در آب استفاده کرد. جذاب‌ترین کاربرد این دسته از نانواسفنج‌ها که نشأت گرفته از ماهیت زیست‌سازگار آنها است، کاربرد آنها به عنوان حامل‌های دارویی است. گزارش‌های متعددی در زمینه بارگذاری انواع داروها در این سامانه‌های حامل منتشر شده است. درون‌پوشانی در این حامل‌ها به عوامل متعددی از جمله ماهیت عامل اتصال عرضی بستگی دارد. همچنین درون‌پوشانی دارو در این سامانه باعث ایجاد خواصی مطلوب مانند افزایش پایداری، رهایش مستمر، بهبود حلالیت و ... می‌شود.

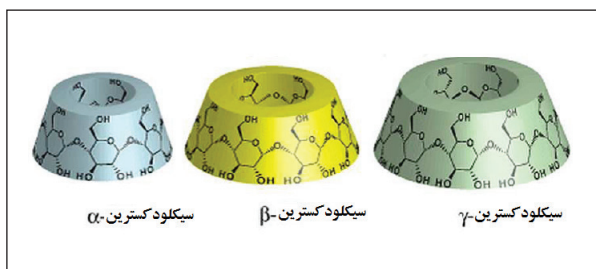
*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

samahesadjadi@yahoo.com

۱ مقدمه

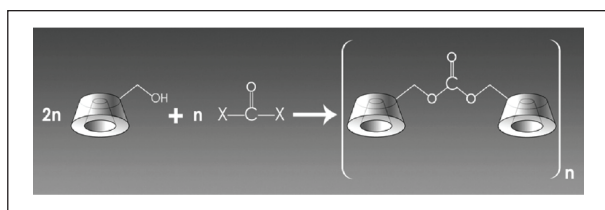
نانواسفنج‌ها طبقه جدیدی از ساختارهای کلونیدی بر پایه پلیمرهای با اتصالات عرضی زیادند که دارای حفرات نانومقیاس بوده، قابلیت درون‌پوشانی مواد مختلف مانند داروها را دارند [۲۱ و ۲]. از آنجایی که این ترکیبات دارای حفرات آب‌گریز و شاخه‌های بیرونی آب‌دوست هستند، می‌توانند مولکول‌های آب‌دوست و آب‌گریز را در خود جای دهند [۳-۶].

سیکلودکسترین‌ها الیگوساکاریدهای حلقوی هستند که از پیوندهای α -(۱-۴) واحدهای گلوکوپیرانوز به دست می‌آیند. سه دسته مهم از این ترکیبات عبارتند از: α -سیکلودکسترین (که مولکول حلقوی قندی ۶ عضوی است) β -سیکلودکسترین (که مولکول حلقوی قندی ۷ عضوی است) و γ -سیکلودکسترین (که مولکول حلقوی قندی ۸ عضوی است) (شکل ۱) [۷ و ۸]. برهمکنش‌های میهمان-میزبان سیکلودکسترین، آن را به گزینه مناسبی برای ایجاد کمپلکس و درون‌پوشانی ترکیبات مختلف تبدیل کرده است.



شکل ۱ تصویر نمادین انواع سیکلودکسترین‌ها [۷]

نانواسفنج‌های سیکلودکسترین، نانوذرات زیست‌سازگار سه بعدی و کروی هستند که از واکنش پلیمره شدن تراکمی منومر سیکلودکسترین با عامل اتصال عرضی مناسب مانند عوامل کربناتی، استری، کرباماتی و ... به دست می‌آیند (شکل ۲). از میان انواع سیکلودکسترین‌ها، β -سیکلودکسترین به دلیل اندازه حفره مناسب و اقتصادی بودن، بیش از همه برای تولید نانواسفنج‌های سیکلودکسترین مورد توجه قرار گرفته است [۹]. در ساختار نانواسفنج‌های سیکلودکسترین دو دسته حفره وجود دارد: (الف) حفرات منومرهای سیکلودکسترین و (ب) حفرات ناشی از تشکیل شبکه سه بعدی که هر دو قابلیت جای دادن گونه‌های میهمان را در خود دارند. نانواسفنج‌های سیکلودکسترین کاربردهای متنوعی از جمله انتقال دارو دارند.



شکل ۲ تصویر نمادین سنتز نانواسفنج‌های سیکلودکسترین [۸]

۲ روش‌های تهیه نانواسفنج‌های سیکلودکسترین

از واکنش منومرهای سیکلودکسترین با عامل اتصال عرضی، ساختارهای متخلخل سه بعدی با حفرات نانومقیاس تولید می‌شوند. بر اساس ماهیت عامل اتصال عرضی، ساختارهای اسفنجی قابل حل و غیرقابل حل تولید می‌شوند. با تنظیم عامل اتصال عرضی و اجزای آب‌دوست و آب‌گریز می‌توان نانواسفنج‌هایی را طراحی کرد که می‌توانند ترکیبات هدف (میهمان) را به تله اندازند. در ادامه به برخی از معمول‌ترین روش‌های تولید این ترکیبات اشاره می‌شود.

۲-۱ روش حلال

همان‌طور که از نام این روش مشخص است، برای سنتز نانواسفنج‌های سیکلودکسترین از حلالی مناسب مانند دی‌متیل‌فرم‌آمید یا دی‌متیل‌سولفید استفاده می‌شود. در این روش، عامل اتصال عرضی به مقدار اضافی (اغلب نسبت عامل اتصال عرضی به سیکلودکسترین ۴ الی ۱۶ است). به کار می‌رود و واکنش در نقطه جوش حلال و به مدت زمان ۱ الی ۴۸ ساعت انجام می‌شود. در این روش عوامل اتصال عرضی مناسب، ترکیبات کربونیلی مانند دی‌متیل‌کربنات و کربونیل‌ایمیدازول هستند [۱۰ و ۱۱].

۲-۲ سنتز با استفاده از امواج مافوق صوت

در این روش با استفاده از امواج مافوق صوت و بهره بردن از پدیده حفره‌زایی (Cavitation)، نانواسفنج‌های سیکلودکسترین در غیاب حلال از واکنش سیکلودکسترین با عامل اتصال عرضی به دست می‌آیند. نانواسفنج‌های به دست آمده از این روش توزیع اندازه یکنواخت‌تری نسبت به اسفنج‌های تولید شده به روش حلال دارند [۱۲].

۲-۳ استفاده از امواج مایکروویو

استفاده از امواج مایکروویو در سنتز پلیمرهای متخلخل نه تنها باعث کاهش زمان واکنش به طور چشمگیری شده بلکه امکان سنتز این ترکیبات را

پیریدین واکنش می‌دهند. از آنجایی که این دسته از نانواسفنج‌ها دارای گروه اسیدی کربوکسیلیک اسید آزاد هستند، می‌توانند به طور همزمان مولکول‌های آلی و کاتیون‌ها را در خود جای دهند [۱۱].

۳-۳ نانواسفنج‌های سیکلودکسترین پلی آمید و آمین

سنتز این دسته از نانواسفنج‌ها با انجام واکنش در آب صورت می‌گیرد. سیکلودکسترین با ۲،۲-بیس (آکریل آمید) اسید استیک در مدت زمان طولانی (۹۴ ساعت) و در دمای اتاق پلیمره می‌شود. این نانواسفنج‌ها دارای پایه‌های اسیدی و بازی بوده، در آب متورم می‌شوند و رفتار آن‌ها به pH وابسته است و در تماس با آب به سرعت، ژل ماتی را تشکیل می‌دهند.

۳-۴ نانواسفنج‌های سیکلودکسترین کربامات

در این دسته از نانواسفنج‌ها، منومرهای سیکلودکسترین در محلول دی‌متیل‌فرم‌آمید در دمای ۷۰ درجه سانتی‌گراد برای ۱۶ الی ۲۴ ساعت در جو نیتروژن در ایزوسیانات‌های مناسب مانند هگزامتیلن‌دی‌ایزوسیانات و تولوئن-۲،۴-دی‌ایزوسیانات واکنش می‌دهند. دی‌متیل‌فرم‌آمید باقی‌مانده از طریق شستشو با استن حذف شده، پلیمر شبکه‌ای شده پودری به دست می‌آید. این نانواسفنج می‌تواند با مولکول‌های آلی اتصال برقرار کند و به این دلیل برای تصفیه آب مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۱].

۴ کاربردهای نانواسفنج‌های سیکلودکسترین

نانواسفنج‌های سیکلودکسترین دارای ساختار متخلخل و سطح تماس بالایی هستند و می‌توانند با قدرت با مولکول‌های آلی پیوند دهند. بنابراین می‌توان از این مواد برای حذف مواد آلی یا مواد ایجادکننده طعم و بو در آب استفاده کرد. قابلیت به تله انداختن مولکول‌های آلی به وجود حفرات ایجاد شده طی واکنش پلیمری شدن، حفرات سیکلودکسترین و ویژگی‌های متورم شدن در تماس با آب نسبت داده می‌شود. از جمله مهم‌ترین کاربردهای نانواسفنج‌های سیکلودکسترین استفاده از آن‌ها به عنوان سامانه‌های حامل است [۸، ۱۰-۱۵]. این سامانه‌ها برای تثبیت آنزیم، دارورسانی، انتقال

با توزیع اندازه یکنواخت فراهم می‌آورد. به علاوه گزارش‌هایی مبنی بر کارایی این روش برای سنتز نانواسفنج‌های سیکلودکسترین با درجه بلوری بالا در مقیاس زیاد وجود دارد [۱۳].

۲-۴ استفاده از روش ذوب

در این روش از حلال استفاده نمی‌شود بلکه عامل اتصال عرضی با حرارت‌دهی ذوب شده، سیکلودکسترین با نسبت مشخص به آن افزوده می‌شود. این روش در دمای ذوب عامل اتصال عرضی در مدت حدود ۹ ساعت انجام می‌گیرد. برای خلص‌سازی محصول نهایی می‌توان به ترتیب از شستشو با حلال‌های آلی و آبی برای جداسازی عامل اتصال عرضی واکنش نکرده و سیکلودکسترین باقی‌مانده استفاده کرد [۱۴].

۳ انواع نانواسفنج‌های سیکلودکسترین

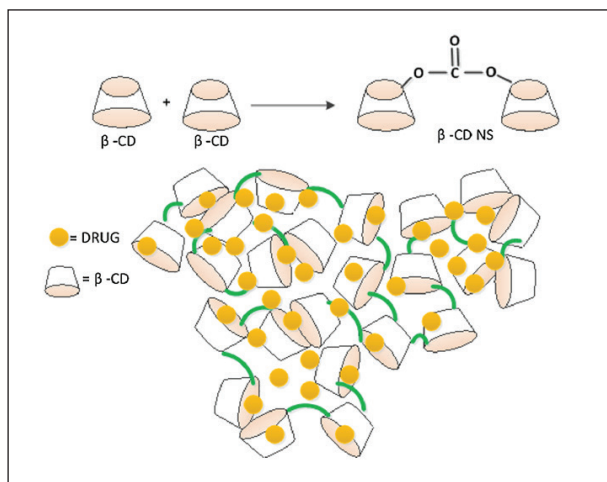
۳-۱ نانواسفنج‌های سیکلودکسترین کربناتی

اصلی‌ترین عامل اتصال عرضی دهنده برای تولید این نانواسفنج‌ها، ترکیبات کربونیلی مانند دی‌فنیل‌کربنات و تری‌فسژن است. نانواسفنج تولید شده دارای پیوندهای کربناتی بین دو منومر سیکلودکسترین است. تولید این دسته از نانواسفنج‌ها می‌تواند در دمای محیط یا دماهای بالاتر (۱۰۰ درجه سانتی‌گراد) و در حضور یا غیاب حلال صورت گیرد. برخی از مهم‌ترین ویژگی‌های نانواسفنج‌های سیکلودکسترین کربناتی، قطبیت و ابعاد قابل تنظیم حفره است. این سامانه‌ها می‌توانند به شکل‌های مختلف مانند پلیمر شبکه‌ای آمورف (بی‌شکل) یا محصول بلوری باشند.

۳-۲ نانواسفنج‌های سیکلودکسترین استری

در این روش، دی‌انیدرید مناسبی مانند پیروملیتیک-انیدرید می‌تواند برای ایجاد اتصال عرضی و تولید نانو اسفنج‌های سیکلودکسترین به کار رود. واکنش گرمازای ایجاد اتصال عرضی بسیار سریع در مقیاس چند دقیقه بوده و در دمای اتاق پیش می‌رود. در این فرایند سیکلودکسترین و دی‌انیدرید در حلالی مناسب مانند دی‌متیل‌سولفید و در حضور بازی آلی مانند

در جدول ۱ برخی از داروهای بارگذاری شده در نانواسفنج‌ها خلاصه شده‌اند.



شکل ۳ تصویر نمادین برهمکنش نانواسفنج‌های سیکلودکسترین با دارو [۱۹]

پروتئین و ... مورد استفاده قرار گرفته‌اند (شکل ۳) [۱۶-۲۱]. از مزایای نانواسفنج‌ها به عنوان حامل‌های دارو می‌توان به موارد زیر اشاره نمود [۲۲ و ۲۳]:

- پایداری بهتر
- رهایش طولانی‌تر با عملکرد پیوسته تا ۱۲-۲۴ ساعت
- کاهش اثرات جانبی
- بهبود انعطاف‌پذیری فرمول‌بندی
- امکان جای دادن مایعات امتزاج ناپذیر
- بهبود فرایندسازی مواد زیرا مایعات ممکن است به پودر تبدیل شوند.
- عدم سمیت
- عدم حلالیت در حلال‌های آلی
- پایداری در دماهای بالا (۳۰۰ درجه سانتی‌گراد)
- پایداری در گستره pH ۱ الی ۱۱

جدول ۱ داروهای کمپلکس شده با استفاده از نانواسفنج‌ها [۱۲]

دارو	فعالیت درمانی	سامانه نانواسفنجی	خاصیت
ایتراکونازول	ضد قارچ	β -سیکلودکسترین-کوپلی ویدنوم	افزایش حلالیت دارو
دکسامتازون	ضد التهاب	β -سیکلودکسترین-دی فنیل کربنات	افزایش حلالیت دارو
فلوربپروفن	ضد التهاب	β -سیکلودکسترین-دی فنیل کربنات	رهایش داروی مستمر
دوکسوروبیسین	آنتی نئوپلاستیک	β -سیکلودکسترین-دی فنیل کربنات	رهایش داروی مستمر
نلفیناویر متاسیلات	ضد ویروس	β -سیکلودکسترین-دی فنیل کربنات	افزایش انحلال پذیری
گاما-اریزانول	آنتی اکسیدان	β -سیکلودکسترین-دی فنیل کربنات	افزایش پایداری و حلالیت دارو
۵-فلولواوراسیل	آنتی نئوپلاستیک	β -سیکلودکسترین	افزایش پایداری دارو
تاموکسیفن	آنتی استروژن	β -سیکلودکسترین-کربونیل دی ایمیدازول	افزایش حلالیت و فعالیت زیستی
رزوراترول	آنتی اکسیدان	β -سیکلودکسترین-کربونیل دی ایمیدازول	رهایش کنترل شده دارو
استیل سالیسیک اسید	ضد التهاب	β -سیکلودکسترین-پیروملیتیک‌دی انیدرید	رهایش داروی ممتد
کورکومین	آنتی-نئوپلاستیک	β -سیکلودکسترین-دی متیل کربنات	افزایش فعالیت

۵ بارگذاری دارو در نانواسفنج‌های سیکلودکسترین

میهمان می‌توانند با واحدهای بیشتر سیکلودکسترین برهمکنش داشته باشد. به علاوه، وجود شبکه اتصال عرضی شده، ممکن است به ایجاد نانوکناال‌هایی منجر

مولکول‌های دارو می‌توانند در نانوحفرات سیکلودکسترین بارگذاری شوند و به دلیل اتصالات عرضی، مولکول‌های

ریخت‌شناسی ذرات معلق در محلول به کار می‌رود.

۷-۳ تحلیل گرماوزن سنجی TGA

این تحلیل برای بررسی پایداری حرارتی انجام می‌شود. نشان داده شده است که در جو نیتروژن، β -سیکلودکسترین در یک مرحله تخریب می‌شود و باقی مانده‌ای کربنی را به جا می‌گذارد که از نظر حرارتی پایدار است و در دماهای بالاتر، با سرعت کمی تجزیه می‌شود. در حرارت دهی در هوا، در کمتر از ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد، ذغال به محصولات فرار اکسید می‌شود و باقی مانده‌ای را که در ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد پایدار است به جا می‌گذارد [۱۱].

به طور مشابهی، در هر دو جو، نانو اسفنج‌های سیکلودکسترین در یک مرحله با بیشینه نرخ اتلاف وزن در ۳۲۰ درجه سانتی‌گراد تخریب می‌شوند و ذغالی که در ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد پایدار است ایجاد می‌کنند.

۷-۴ طیف‌سنجی رامان

از آنجایی که در طیف‌سنجی رامان پهنای شدت و طول موج به تغییرات صورت‌بندی و محیطی و برهمکنش‌های بین مولکولی حساس است، این روش طیف‌سنجی روشی مفید برای مطالعه ساختارهای مولکولی است. این امر امکان تفسیر رفتار نانو اسفنج سیکلودکسترین را در گذر از حالت خشک به متورم فراهم می‌کند.

۷-۵ تحلیل تفرق اشعه ایکس پودری

پیک‌های تفرق اشعه ایکس برای مخلوط ترکیبات برای تعیین تشکیل کمپلکس و تجزیه شیمیایی مفید است. تشکیل کمپلکس دارو با نانو اسفنج باعث تغییر الگوهای پراش شده، ماهیت بلوری دارو را تغییر می‌دهد. الگوی XRD نمونه به عنوان تابع زاویه پراش تعیین می‌شود. تشکیل کمپلکس به تیز شدن پیک‌های موجود، ظهور/حذف پیک‌های جدید و جابه‌جایی برخی از پیک‌ها منجر می‌شود. این روش برای آشکارسازی کمپلکس شدن در حالت جامد به کار می‌رود. وقتی دارو مایع باشد، (یعنی دارو به خودی خود الگوی پراشی نداشته باشد) الگوی پراش ترکیب ایجاد شده به وضوح از نانو اسفنج کمپلکس نشده متمایز است. وقتی دارو جامد باشد، مقایسه بین الگوهای پراش صورت می‌گیرد [۱۲].

شود. این نظم ساختاری خاص می‌تواند مسئول ظرفیت حفاظتی بیشتر نانو اسفنج در مقایسه با سیکلودکسترین تنها باشد. نانو اسفنج‌ها در (محلول) دارو تعلیق یافته یا به همراه داروی مدنظر به روش انجمادی، خشک (Freeze Drying) می‌شوند. بارگذاری دارو همچنین می‌تواند به روش تبخیر حلال نیز صورت گیرد. در این روش، دارو در حلال مناسب آلی حل می‌شود. سپس، نانو اسفنج‌ها به دارو افزوده و ساییده می‌شوند تا زمانی که حلال تبخیر شود. در آخر، جامد به دست آمده در آن خشک می‌شود [۱۱].

تاکنون گونه‌های دارویی مختلف با خواص ضد اکسنده، ضد استروژن، ضد نوپلاستیک، ضد التهاب، ضد ویروس و ضد قارچ (جدول ۱) در نانو اسفنج‌های سیکلودکسترین درون‌پوشانی شده‌اند.

۶ بازده بارگذاری

بازده بارگذاری نانو اسفنج‌ها می‌تواند با تخمین کمی داروی بارگذاری شده در نانو اسفنج تعیین شود. این امر با طیف سنجی UV و کرماتوگرافی HPLC صورت می‌گیرد. بازده بارگذاری (%) نانو اسفنج را می‌توان با معادله زیر محاسبه نمود:

بازده بارگذاری = محتوای واقعی دارو در نانو اسفنج / محتوای نظری دارو $\times 100$

۷ روش‌های شناسایی برهمکنش نانو اسفنج‌های سیکلودکسترین و داروی بارگذاری شده

۷-۱ مطالعات حلالیت

روشی که به طور گسترده برای مطالعه کمپلکس شدن به کار می‌رود، روش حلالیت فازی است که در آن اثر نانو اسفنج بر روی حلالیت ماده درون‌پوشانی شده (دارو) بررسی می‌شود. نمودارهای حلالیت فاز، درجه کمپلکس شدن را نشان می‌دهند.

۷-۲ مطالعات میکروسکوپی

روش‌هایی مانند SEM و TEM برای ارزیابی اندازه و شکل ذرات و همچنین به دست آوردن اطلاعات ریخت‌شناسی (Morphology) مربوط به سامانه دارورسانی به کار می‌رود. وقتی نمونه‌های مرطوب مد نظر باشند می‌توان از FESEM بهره برد. TEM برای بررسی

۷-۶ طیف‌سنجی مادون قرمز

پهن‌شدگی، جابه‌جایی و ظهور پیک‌های جدید یا از بین رفتن برخی پیک‌ها مشاهده شود [۱۱].

تحلیل حرارتی که با DSC انجام می‌شود برای بررسی الگوی برهمکنش، بلوریت و ماهیت نانواسفنج به کار می‌رود.

۷-۹ کرماتوگرافی لایه نازک

در کرماتوگرافی لایه نازک، مقادیر Rf مولکول درون-پوشانی شده (دارو) تا حد قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد. این امر به تشخیص تشکیل کمپلکس بین دارو و نانواسفنج کمک می‌کند.

۸ نتیجه گیری

نانواسفنج‌های سیکلودکستین، طبقه‌ای از شبکه‌های پلیمری متخلخل زیست‌سازگار با اتصالات عرضی زیاد هستند که از طریق پلیمری شدن تراکمی منومرهای سیکلودکستین تهیه می‌شوند و قابلیت درون‌پوشانی ترکیبات مختلف مانند مولکول‌های آلی و داروها را دارند. از این سامانه‌ها به طور گسترده‌ای برای دارورسانی استفاده شده است. تشکیل کمپلکس دارو-نانواسفنج سیکلودکستین را می‌توان با روش‌های تحلیلی مختلف مانند طیف‌سنجی مادون قرمز، رامان، TEM، SEM و ... شناسایی کرد. درون‌پوشانی دارو تحت تأثیر عوامل مختلف از جمله نوع اتصال‌دهنده عرضی مورد استفاده است. همچنین این امر به ایجاد خواص جدید مانند رهایش مستمر، بهبود پایداری و حلالیت، منتهی می‌شود.

طیف‌سنجی مادون قرمز روشی برای تعیین گروه‌های عاملی است. پس از سنتز پلیمر، ظهور پیک‌های گروه‌های عاملی در طیف مادون قرمز، نشان دهنده تشکیل پیوند بین دو واحد منومری پلیمر است. در طیف مادون قرمز برای ساختاری بلوری، طیفی ارتعاشی به دست می‌آید. طیف مادون قرمز نانواسفنج‌های خشک شده، داروی خالص و نانواسفنج بارگذاری شده با دارو برای درک برهمکنش‌ها لازم است. این طیف‌ها در گستره $4000-650\text{ cm}^{-1}$ ثبت می‌شوند. این روش همچنین به تعیین قسمت‌های آب‌دوست و آب‌گریز سامانه کمک می‌کند [۱۲].

۷-۷ پتانسیل زتا

پتانسیل زتا مقیاسی از بار سطحی است که می‌تواند با استفاده از الکتروود اضافی در تعیین اندازه ذرات به کار رود. برای تعیین پتانسیل زتا؛ نمونه نانواسفنج با 0.1 mol/L KCl رقیق شده، در سل الکتروفورتیک قرار می‌گیرد که در آن میدان الکتریکی 15 V/cm به کار می‌رود.

۷-۸ DSC

روش‌های تحلیل گرمایی مشخص‌کننده تغییرات متحمل شده توسط دارو قبل از تجزیه حرارتی سامانه حامل است. تغییر در دارو ممکن است به شکل ذوب شدن، تبخیر، تجزیه، اکسیدشدن و یا گذار چندشکل باشد. نمودار حرارتی به دست آمده با DTA و DSC می‌تواند به صورت

مراجع

1. Castiglione F., Crupi V., Majolino D., Mele A., Melone L., Panzeri W., Punta C., Rossi B., Trotta F., and Venuti V., Gel-sol Evolution of Cyclodextrin-Based Nanosponges: Role of the Macrocyclic Size. *J. Incl. Phenom. Macrocy. Chem.* 80, 77-83, **2014**.
2. Swaminathan S., Vavia P. R., Trotta F., and Torne S., Formulation of Betacyclodextrin Based Nanosponges of Itraconazole. *J. Incl. Phenom. Macrocy. Chem.* 57, 89-94, **2007**.
3. Boscolo B., Trotta F., and Ghibaudi E., High Catalytic Performances of Pseudomonas Fluorescens Iipase Adsorbed on a New Type of Cyclodextrin-Based Nanosponges. *J. Mol. Cat. B* 62, 155-161, **2010**.
4. Deshpande A., Patel P., Preparation and Evaluation of Cyclodextrin Based Atorvastatin Nanosponges. *Am. J. PharmTech Res.* 4, 2249-3387, **2014**.
5. Swaminathan S., PaStero L., Serpe L., Trotta F., Vavia P., Aquilano D., Trotta M., Zara G. P., and Cavalli R., Cyclodextrin-Based Nanosponges Encapsulating Camptothecin: Physicochemical Characterization, Stability and Cytotoxicity. *Erup. J. Pharm. Biopharm.* 74, 193-201, **2010**.
6. Shende P. K., 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 Surf. Biointerfaces.* 136, 105-110, **2015**.
7. Gunay M., Eco-Friendly Textile Dyeing and Finishing, InTech, *European Union*, **2013**.
8. Olteanu A. A., Arama C. C., Radu C., Mihaescu C., and Monciu C. M., Effect of β -Cyclodextrins Based Nanosponges on the Solubility of Lipophilic Pharmacological Active Substances (Repaglinide). *J. Incl. Phenom. Macrocy. Chem.* 80, 17-24, **2014**.
9. 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. Incl. Phenom. Macrocy. Chem.* 76, 201-211, **2013**.
10. 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**.
11. Shende P., Deshmukh K., Trotta F., and Caldera F., Novel Cyclodextrin Nanosponges for Delivery of Calcium in Hyperphosphatemia. *Int. J. Pharm.* 456, 95-100, **2013**.
12. Tejashril G., Amrita B., and Darshana J., Cyclodextrin Based Nanosponges for Pharmaceutical Use: A Review *Acta Pharm.* 63, 335-358, **2013**.
13. Shringirishi M., Prajapati S. K., Mahor A., Alok S., Yadav P., and Verma A., Nanosponges: A Potential Nanocarrier for Novel Drug Delivery-a Review. *Asian. Pac. J. Trop. Dis.* 4, S519-S526, **2014**.
14. Anandam S., and Selvamuthukumar S., Optimization of Microwave-Assisted Synthesis of Cyclodextrin Nanosponges Using Response Surface Methodology. *J. Porous Mater.* 21, 1015-1023, **2014**.
15. Rao M., Bajaj A., Khole I., Munjapara G., and Trotta F., In Vitro and in Vivo Evaluation of β -cyclodextrin-based Nanosponges of Telmisartan *J. Incl. Phenom. Macrocy. Chem.* 77, 135-145, **2013**.
16. Ansari K. A., Vavia P. R., Trotta F., and Cavalli R., Cyclodextrin-Based Nanosponges for Delivery of Resveratrol: In Vitro Characterisation, Stability, Cytotoxicity and Permeation Study. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 12, 279-286, **2011**.
17. Cavalli R., Trotta F., and Tumiatti W., Cyclodextrin-Based Nanosponges for Drug Delivery. *J. Incl. Phenom. Macrocy. Chem.* 56, 209-213, **2006**.
18. Darandale S. S., and Vavia P. R., Cyclodextrin-Based Nanosponges of Curcumin: Formulation and Physicochemical Characterization. *J. Incl. Phenom. Macrocy. Chem.* 75, 315-322, **2013**.

19. Anandam S., and Selvamuthukumar S., Fabrication of Cyclodextrin Nanosponges for Quercetin Delivery: Physicochemical Characterization, Photostability, and Antioxidant Effects. *J. Mater. Sci.* 49, 8140-8153, **2014**.
20. Seglie L., Martina K., Devecchi M., Roggero C., Trotta F., and Scariot V., β -Cyclodextrin-Based Nanosponges as Carriers for 1-MCP in Extending the Postharvest Longevity of Carnation Cut Flowers: an Evaluation of Different Degrees of Cross-Linking. *Plant Growth Regul.* 65, 505-511, **2011**.
21. 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. Horticulturae*, 159, 162-165, **2013**.
22. Torne S., Darandale S., Vavia P., Trotta F., and Cavalli R., Cyclodextrin-Based Nanosponges: Effective Nanocarrier, for Tamoxifen Delivery, *Pharm. Dev. Technol.* 18, 619-625, **2013**.
23. Mognetti B., Barberis A., Marino S., Berta G., De Francia S., Trotta F., and Cavalli R., In Vitro Enhancement of Anticancer Activity of Paclitaxel by a Cremophor Free Cyclodextrin-Based Nanosponge Formulation, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 74, 201-210, **2012**.