

مطالعه کوانتومی برهمکنش داروهای سینتاکلیپتین و پیوگلیتازون با نانولوله کربنی تک دیواره (7،7)

نصرت مددی ماهانی^{1*} و محمدرضا گله داری²¹دانش شیمی، دانشگاه پیام نور، صندوق پستی 19395-3697، تهران، ایران

تاریخ دریافت: 1397/11/19 تاریخ پذیرش: 1399/5/22

محاسبه‌های شیمی کوانتومی برای بررسی برهمکنش ترکیب‌های دارویی سینتاکلیپتین و پیوگلیتازون که برای درمان بیماری دیابت مصرف می‌گردند با نانولوله کربنی (7،7) انجام گرفت. در همه محاسبه‌ها، از کد $Dmol^3$ در پایه نظریه تابعی چگالی و روش تقریب شیب تعمیم یافته (GGA) با مجموعه پایه DND استفاده گردید. نواحی واکنش‌پذیر و محل‌های حمله الکترون‌دوستی و هسته‌دوستی این ترکیب‌ها با استفاده از تابع‌های فوکویی بر اساس تحلیل بار مولیکن بررسی شد. انرژی جذب داروها با نانولوله کربنی محاسبه گردید. ترکیب‌های دارویی سینتاکلیپتین و پیوگلیتازون در داخل دیواره نانولوله کربنی قرار می‌گیرند. سنجه‌های کوانتومی نانولوله کربنی خالص و سامانه‌های برهمکنشی، نشان می‌دهند که واکنش‌پذیری سامانه‌های کمپلکسی در مقایسه با نانولوله خالص افزایش می‌یابد. انرژی‌های جذب منفی، برهمکنش مناسبی میان دارو و نانولوله کربنی و جذب شیمیایی ضعیفی را نشان می‌دهند. بر اساس محاسبه‌های کوانتومی انجام گرفته، نانولوله کربنی تک‌دیواره (7،7) می‌تواند به‌عنوان یک حامل دارویی مناسب در داروسازی ترکیب‌های سینتاکلیپتین و پیوگلیتازون مورد استفاده قرار گیرد.

کلید واژه: نظریه تابعی چگالی، داروسازی، سینتاکلیپتین، پیوگلیتازون، نانولوله کربنی تک دیواره

مقدمه

نانو خود، به‌راحتی می‌توانند از غشای سلولی عبور کنند [9]. در مقایسه با سامانه‌های داروسازی معمول، سامانه‌های نانو برتری‌های فراوانی دارند. آن‌ها می‌توانند فعالیت درمانی را با افزایش نیمه عمر دارو، بهبود حلالیت داروهای غیر محلول در آب و یا آزادسازی کنترل شده دارو بهبود بخشند. همچنین اثرات جانبی سمی دارو هم قابل کاهش است. کاربردهای پزشکی مواد نانو در بدن انسان برای درمان بیماری‌های متعدد توسعه یافته‌است. نانو موادی مانند فولرن، نانولوله‌های کربنی، نانولوله‌های کربنی عامل‌دار به‌عنوان حامل پیپتیدها، دارو، رشته‌های DNA و RNA کاربرد دارند [10]. کاربرد جاذب‌های مختلف برای مولکول‌های دارویی به‌صورت گسترده مطالعه شده است. کربن و همکارانش، جذب داروی آمینولولینیک اسید بر روی نانولوله کربنی تک‌دیواره، C_{24} و C_{60} با استفاده از محاسبه‌های نظریه تابعی چگالی مطالعه کردند و ماهیت الکترواستاتیکی جذب این دارو را نشان دادند [11]. سکیا و دکا، انتقال داروی ضدسل، 2-متیل‌هپتیل‌ایزونیوتینات رادر یک سامانه حامل با استفاده از نانولوله کربنی تک‌دیواره بررسی کردند [12]. گالو و همکارانش، جذب ترکیب‌های ضد تشنج را بر روی سطح نانولوله‌های کربنی تک‌دیواره عامل‌دار و فولرن‌ها را با استفاده از نظریه تابعی چگالی بررسی کردند [13]. انوتا و کولکنزی، برهم کنش نانولوله بور-نیتريد و متفورمین را با محاسبه‌های نظریه تابعی چگالی بررسی کردند [14]. مطالعه شیمی کوانتومی جذب متفورمین بر روی سطح نانولوله‌های کربنی تک‌دیواره آلانید با آلومینیوم و سیلیسیوم نیز انجام شده‌است [15]. در این تحقیق، برهم‌کنش داروهای پیوگلیتازون و سینتاکلیپتین با نانولوله کربنی تک‌دیواره (7،7) با استفاده از محاسبه نظریه تابعی چگالی انجام گرفت. بر اساس بررسی‌های قبلی، نانولوله‌های کربنی با تقارن صندلی، از واکنش‌پذیری بالاتری برخوردار هستند [16]. ویژگی‌های جذبی این داروها با نانولوله کربنی تک‌دیواره (7،7)، تغییر ویژگی‌های ساختاری و الکتریکی، چگالی حالت‌ها و انرژی‌های جذب محاسبه و مورد بررسی شده‌اند. انتظار می‌رود نتیجه بررسی برهم‌کنش این نانو مواد با داروهای مختلف به‌بهبود روند درمانی کمک شایانی کند. از طرفی، هنگامی که نانولوله‌های کربنی در کنار

دیابت نوع 2 یک بیماری متابولیک است که بر اثر سطح بالای گلوکز در خون به‌وجود می‌آید و در نتیجه آن کاهش ترشح و تخریب سلول‌های بتای لوزالمعده یا کاهش عملکرد انسولین را به همراه دارد و در نهایت باعث مقاومت عملکرد انسولین در میان بقیه یا دیگر هورمون‌ها می‌شود [1]. درمان اولیه آن بر اساس تغییر سبک زندگی با ورزش بیشتر و تغییر رژیم غذایی است و تلاش برای حفظ یا کاهش سطح گلوکز در سنجه‌های عادی و طبیعی است. اگر این ارزیابی‌ها سطح گلوکز خون را برای این سنجه‌ها تنظیم نکند، مداخله دارویی مورد نیاز است. سینتاکلیپتین از رده دارویی گلیپتین در داروهای ضددیابتی می‌باشد. سازوکار عمل آن بازدارندگی در دی‌پپتیدیل‌پپتیداز 4 است و آنزیمی است که با فعال‌سازی گلیکوژن عمل می‌کند [2]. یکی از برتری‌های ویژه و مهم این رده دارویی، کاهش وزن فراوان بیمار نسبت به دیگر داروهای دیابت نوع 2 است. عیب این دارو، افزایش خطر کاهش قند خون (هایپوگلیسمی) است [3]. پیوگلیتازون، مربوط به رده دارویی تیاژولیدین‌دیون است و به‌عنوان یک تنظیم کننده با رژیم غذایی، ورزش و دیگر واسطه‌های دیابتی برای کنترل دیابت نوع 2 به‌کار می‌رود. این رده دارویی با تأثیرات دارویی برای بالا بردن حساسیت‌پذیری انسولین و بهبود ورود گلوکز خون استفاده می‌شود [4]. نانولوله‌های کربنی دارای ویژگی‌های بی‌نظیری مانند هدایت گرمایی بالا، پایداری شیمیایی و استحکام کششی مناسب هستند [5]. مطالعه‌های بسیاری در استفاده از این نانولوله‌ها به‌عنوان کاتالیزور، حسگر، حامل دارو و واکنش متمرکز شده است [6]. ترکیب نانولوله‌های کربنی تک‌دیواره با مواد مختلف به‌ویژه الیگنوکلوتیدها، پروتئین‌ها و داروها در داخل یا خارج از نانولوله‌ها [7] بدون از دست دادن فعالیت و خواص ایمنی [8] انجام شده‌است. امروزه، نانولوله‌ها به‌طور گسترده‌ای در حمل پیپتیدهای زیست فعال، پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک، دارو و تحویل محموله‌های خود به سلول‌ها و اندام‌ها در بدن انسان، نقش دارند و با توجه به ابعاد

گاف انرژی پایینی دارد و حرکت الکترون از هومو به لومو در این ترکیب، آسان‌تر انجام می‌گیرد. از بین دو داروی سیتاگلیپسین و پیوگلیتازون، داروی سیتاگلیپسین، انرژی یونش کمتر، انرژی پتانسیل بالاتر، نرمی جهانی بیشتر و الکترون‌گاتیویته بیشتری دارد. در نتیجه، بر همکنش این دارو بهتر خواهد بود.

واکنش‌پذیری منطقه‌ای با اندیس‌های فوکویی مورد بررسی قرار گرفت. تابع‌های فوکویی منفی، مکان‌هایی را نشان می‌دهند که هسته‌دوست هستند و تمایل به از دست‌دادن الکترون دارند و هسته دوست می‌باشند. اوربیتال مرکزی هومو نیز بالاترین میزان اشغال‌شده مداری را نشان می‌دهد. بنابراین به یکدیگر مرتبط هستند. با توجه به شکل‌های 2 و 3، در مولکول سیتاگلیپتین، توابع فوکویی منفی بیشتر در حوالی اتم‌های فلور و نیتروژن گسترده شده‌اند. در مولکول پیوگلیتازون، مقدار تابع فوکویی منفی در اطراف O_{11} بالاترین مقدار خود را دارد و این اکسیژن هسته‌دوست است. تابع‌های فوکویی مثبت، مکان‌هایی را نشان می‌دهند که الکترون-دوست هستند و تمایل به گرفتن الکترون دارند و اوربیتال مرکزی نیز پایین‌ترین میزان اشغال‌نشده مداری را نشان می‌دهد. در مولکول سیتاگلیپتین، سطوح انرژی لومو شامل حلقه بنزنی است و با توجه به شکل‌های 2 و 3، فلورهای متصل به این حلقه و نیتروژن‌ها، محل‌های الکترون‌دوست مولکول هستند. بیشترین مقدارهای تابع فوکویی مثبت برای O_{16} و فلورهای متیل می‌باشد. در حالی که بیشترین مقدارهای تابع فوکویی منفی برای N_{14} معادل 0/068 بر اساس تحلیل مولیکن می‌باشد. در مولکول پیوگلیتازون، سطوح انرژی در حلقه گوگردی متمرکز شده است و اتم‌های گوگرد و اکسیژن، محل‌های الکترون‌دوست مولکول هستند. بر اساس تحلیل مولیکن، مقدار تابع فوکویی منفی O_{11} برابر با 0/111 و مقدار تابع فوکویی مثبت O_{24} برابر با 0/189 می‌باشد.

نانولوله‌های کربنی تک‌دیواره، دارای الکترون‌های غیرمستقر هستند. توزیع این الکترون‌ها به انحنا نانولوله کربنی بستگی دارد. مکان‌های فعال پیوندی ترکیب‌های دارویی، به‌طور عمده توسط اکسیژن، نیتروژن و فلور تعیین شده‌اند. در بر همکنش میان ترکیب‌های دارویی و نانولوله کربنی تک‌دیواره (7،7)، بر همکنش π - π نقش مهمی را ایفا می‌نماید. در این مطالعه، بر همکنش قوی π - π میان الکترون‌های جفت‌نشده و آزاد داروها و الکترون‌های π غیرمستقر نانولوله کربنی تک‌دیواره (7،7) وجود دارد.

در محاسبات انجام‌شده با استفاده از نرم‌افزار مترپال استودیو، ابتدا یک شبیه‌سازی اولیه برای ساختار جاذب و جذب‌شونده بهینه‌شده، با استفاده از مدل جذبی انجام گرفت و موقعیت و جهت‌یابی اولیه دارو و نانولوله مشخص گردید که دارو در داخل نانولوله قرار گرفت. بعد از محاسبات با روش $Dmol^3$ هم مشخص شد که هر دو ترکیب دارویی از داخل با نانولوله کربنی تک‌دیواره (7،7) بر همکنش داشتند. همچنین، در بررسی بر همکنش ترکیب دکسوروبیسین با نانولوله‌های کربنی صندلی (11،9،8،7) که باروش چندلایه‌ای انجام گرفته‌است، وانگ و همکارش نشان دادند که جذب در داخل قوی‌تر از جذب بر دیواره‌های نانولوله‌های کربنی صندلی می‌باشد [21].

برای ارزیابی پایداری دو کمپلکس دارو-نانولوله کربنی، ابتدا ساختارهای دو کمپلکس توسط روش $Dmol^3$ بهینه‌سازی و سپس انرژی جذب (E_{ads}) سامانه‌های مورد بررسی با رابطه زیر محاسبه گردید:

$$E_{ads} = E_{CNT-drug} - (E_{CNT} + E_{drug}) \quad (1)$$

دارو قرار می‌گیرند، از سمی بودن آن‌ها کاسته می‌شود. مهم‌ترین هدف این پژوهش، این است که آیا نانولوله کربنی می‌تواند به‌عنوان یک حسگر در شناسایی داروی مورد نظر به‌کار برده شود یا خیر؟ این بررسی با استفاده از روش‌های نظری امکان استفاده از نانولوله‌های کربنی به‌عنوان حامل دارو برای داروهایی که در درمان دیابت مصرف می‌گردند را مورد بررسی قرار می‌دهد.

روش محاسباتی

تمام محاسبات بر اساس کد $Dmol^3$ در پایه نظریه تابعی چگالی DFT انجام گرفت [16]. چگالی الکترونی در کد $Dmol^3$ با جمله‌های چگالی‌های جزئی اتم‌های مرکزی و چندقطبی‌ها بسط داده شده‌اند که می‌تواند محاسباتی شبیه پتانسیلی و الکترونی را انجام دهند. مجموعه پایه دوگانه‌دستی با تابع d برای همه الکترون‌ها استفاده گردید. سری پایه DND، شامل یک تابع عددی برای هر اوربیتال اتمی اشغال شده و یک سری از تابع‌ها برای اوربیتال‌های اتمی ظرفیتی به اضافه یک تابع d قطبش‌پذیر بر روی همه اتم‌ها می‌باشد. این مجموعه پایه می‌تواند با مجموعه پایه *31G-6 گوسین مطابق باشد. کیفیت بالای این مجموعه‌های پایه، اثرهای انطباق مجموعه پایه را به حداقل می‌رساند و توصیف اصلاح شده‌ای از قطبش‌پذیری مولکولی را ارائه می‌دهد. تابع چگالی با تقریب شیب تعمیم یافته همراه با پتانسیل همبستگی تعویض (GGA-PW91) ارائه گردید [17]. نانولوله کربنی تک‌دیواره (7،7) با فرمول شیمیایی $C_{196}H_{28}$ ، دارای طول پیوندی 1/42 آنگستروم، قطر 9/49 و طول 17/22 آنگستروم می‌باشد و بررسی‌ها نشان می‌دهد که سطح جذب، بستگی به قطر نانولوله و سطح انرژی دارد که با افزایش قطر کاهش می‌یابد [19 و 20].

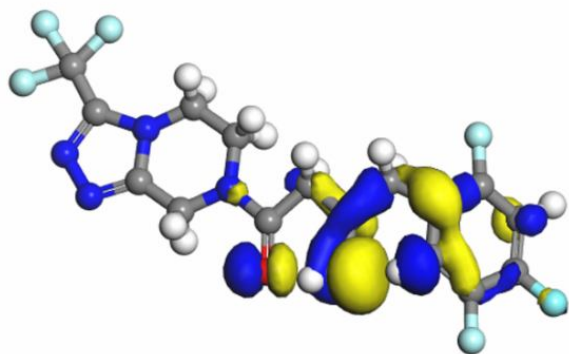
نتایج و بحث

به‌منظور بررسی واکنش‌پذیرترین مولکول، با استفاده از ساختار داروها، توصیفگرهای مولکولی محاسبه، و یافته‌ها در جدول 1 آورده شده‌است. به منظور بررسی گاف انرژی ساختارها، سطوح انرژی هومو و لومو آنها مورد بررسی قرار گرفت (شکل 1). همان‌طور که در شکل 1 مشاهده می‌شود، سطوح انرژی هومو، بالاترین میزان انرژی اوربیتال اشغال شده مولکول و محل هسته‌دوست در مولکول سیتاگلیپتین، شامل نیتروژن آمینی و گروه کتونی می‌باشد و در مولکول پیوگلیتازون، بیشتر در حلقه گوگردی گسترده شده‌است. هرچه سطح هومو بالاتر باشد، ثبات گونه کمتر و بر همکنش آن بهتر خواهد بود. در نتیجه، با توجه به داده‌های جدول 1، مولکول سیتاگلیپتین، بالاترین سطح انرژی هومو را نسبت به داروی پیوگلیتازون دارد. بنابراین، بر همکنش شدیدتری خواهد داشت. سطوح انرژی لومو و محل‌های الکترون‌دوستی در مولکول سیتاگلیپتین در اطراف گروه آمینی و در مولکول پیوگلیتازون در اطراف اتم گوگرد پخش شده‌اند. هومو بالا به منزله پایداری مولکول و بر همکنش کمتر می‌باشد. با توجه به جدول 1، سیتاگلیپتین، پایین‌ترین مقدار لومو را دارد و می‌تواند نسبت به گونه دیگر فعال‌تر باشد و بر همکنش بیشتری دارد. همچنین، گاف سطوح انرژی هومو-لومو نقش مهمی در واکنش-پذیری و بر همکنش مولکول دارند. محاسبات نشان داد که سیتاگلیپتین

جدول 1. بررسی توصیفگرهای مولکولی جهانی در فاز جهانی گاز

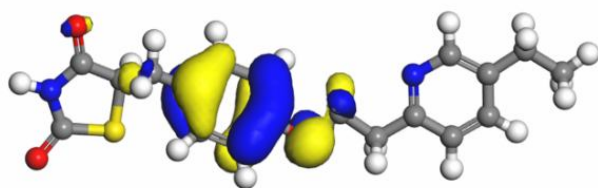
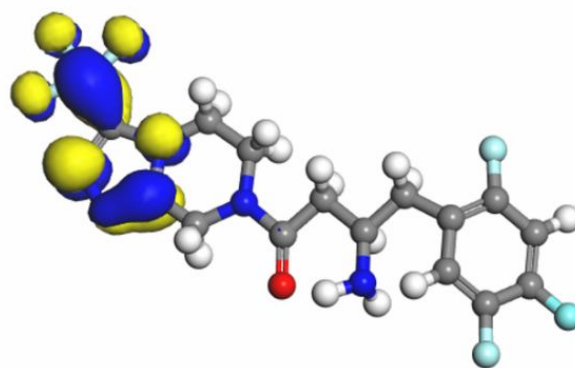
توصیفگرهای مولکولی	سیناگلیپتین	پیوگلیتازون
HOMO (eV)	-5/393	-5/595
LUMO (eV)	-4/740	-3/088
$\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$ (eV)	0/653	2/507
(eV) $I = -E_{HOMO}$	3/393	5/595
$A = -E_{LUMO}$ (eV)	4/740	3/088
$\eta = \frac{I - A}{2}$ (eV)	0/326	1/254
$X = \frac{I + A}{2}$ (eV)	5/067	4/346
$\sigma = \frac{1}{\eta}$ (eV ⁻¹)	3/063	0/798
$\omega = \frac{X^2}{2\eta}$ (eV)	39/309	7/518
μ (D)	5/891	7/185

HOMO

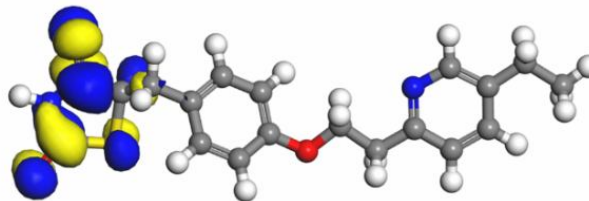


(الف)

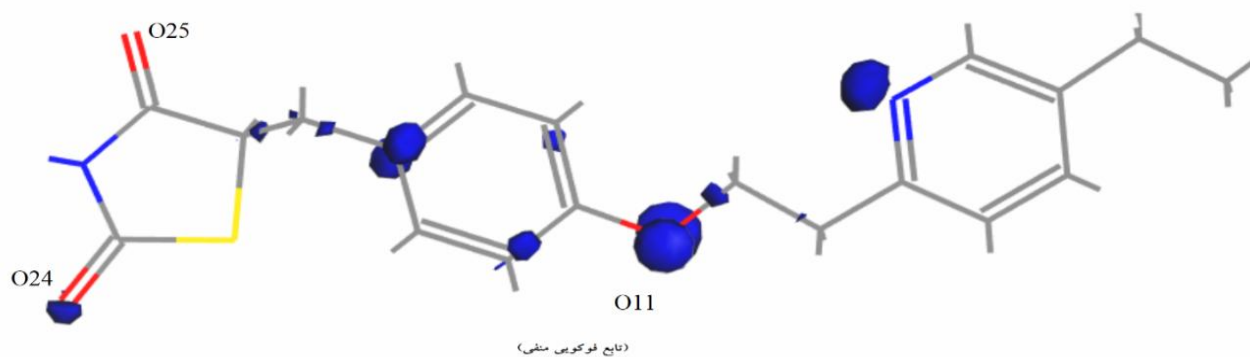
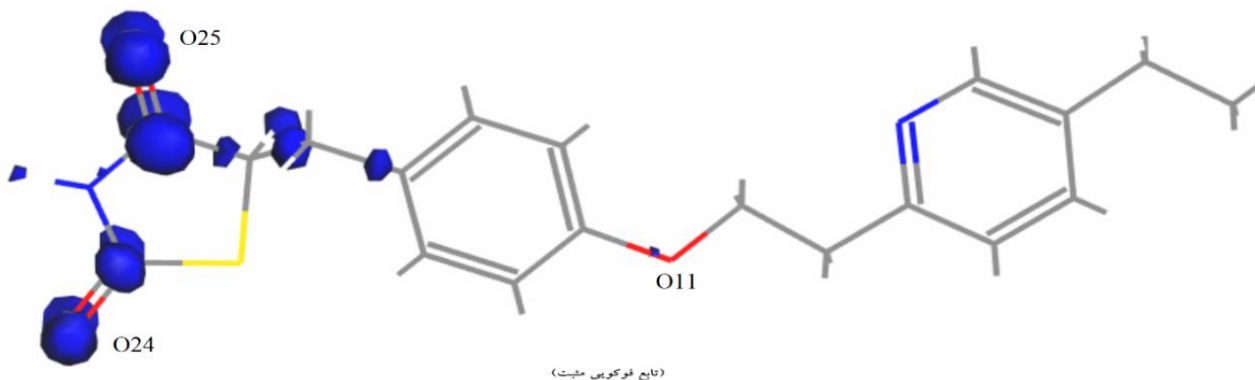
LUMO



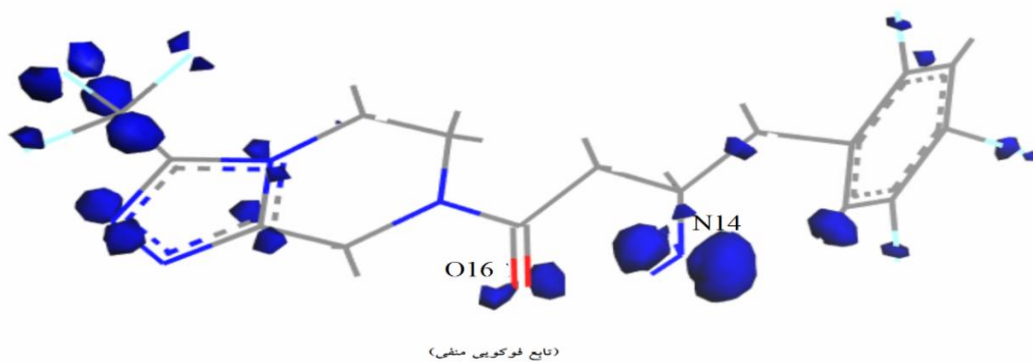
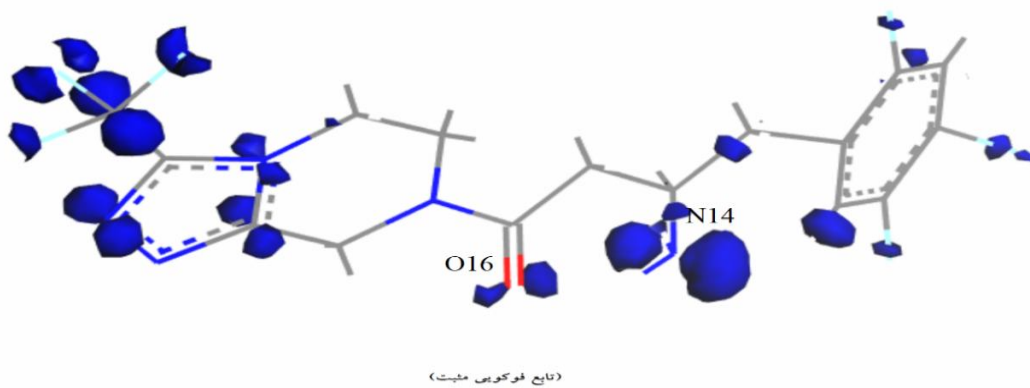
(ب)



شکل 1. سطوح انرژی هومو و لومو ترکیبهای دارویی (الف) سیناگلیپتین و (ب) پیوگلیتازون.



شکل 2. تابع های فوکویی ساختار پیوگلیتازون.

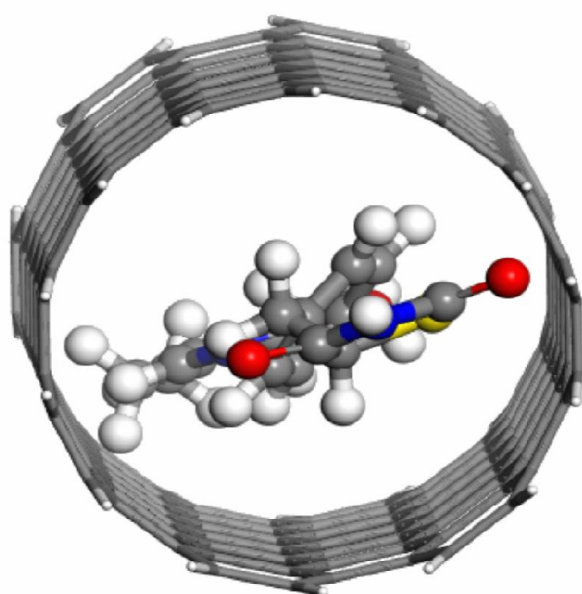


شکل 3. تابع های فوکویی ساختار سینتاکلیپتین.

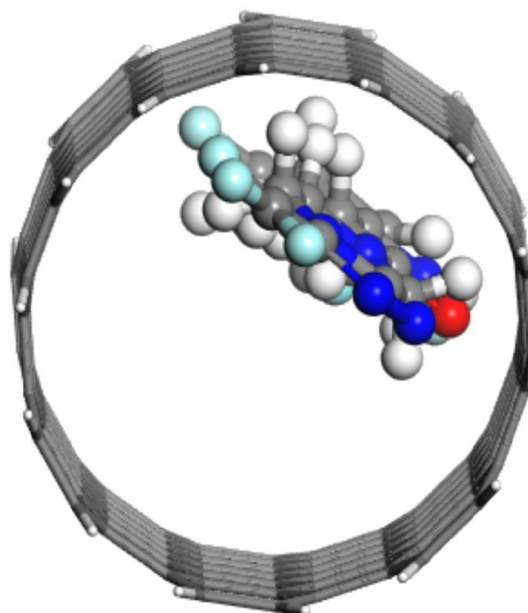
جدول 2. انرژی‌های کل و انرژی‌های جذب سامانه‌های مورد مطالعه

مولکول	E_{total} (hartree)	E_{total} (drug-SWCNT) (hartree)	E_{ads} (hartree)	E_{ads} (kcal mol ⁻¹)
سیتاگلیپتین	-1566/1146	-9052/7053	-0/0666	-41/7664
پیوگلیتازون	-1469/2820	-8955/8693	-0/0631	-39/6022
نانولوله کربنی	-7486/5241	-	-	-

(تکدیواره (7و7))



(ب)



(الف)

شکل 4. الگوی برهمکنش نانولوله کربنی با (الف) سیتاگلیپتین و (ب) پیوگلیتازون.

نتیجه‌گیری

ساختار نانولوله‌های کربنی تک دیواره بر اساس گروه فضایی‌اش رسم و محاسبه‌های کوانتومی انجام گرفت. سپس، فرایند جذب ترکیب‌های دارویی سیتاگلیپتین و پیوگلیتازون توسط نانولوله کربنی (7,7) با استفاده از روش GGA مورد بررسی قرار گرفت. ناحیه‌های واکنش‌پذیر این ترکیب‌ها شامل محل‌های حمله الکترون‌دوستی و هسته‌دوستی این ترکیب‌ها با استفاده از تابع‌های فوکویی بر اساس تحلیل بار مولیکن بررسی شد. انرژی جذب داروها با نانولوله کربنی محاسبه‌شد. برهمکنش میان ترکیب‌های دارویی سیتاگلیپتین و پیوگلیتازون که برای درمان بیماری دیابت مصرف می‌شوند و کربن نانولوله کربنی تک دیواره (7,7) با

انرژی کل سامانه شامل دارو و نانولوله کربنی هست. همچنین، E_{CNT} ، انرژی کل نانولوله کربنی و E_{drug} ، انرژی کل دارو می‌باشد. انرژی‌های جذب برهمکنش ترکیب‌های دارویی سیتاگلیپتین و پیوگلیتازون در جدول 2 آمده است، انرژی جذب سیتاگلیپتین از داروی پیوگلیتازون بیشتر است. مقدارهای انرژی‌های جذب، نشان می‌دهد که برهمکنش ترکیب‌های دارویی و نانولوله کربنی تک‌دیواره (7,7) مساعد و مطلوب می‌باشد. همچنین، فرایند جذب، به دلیل برهمکنش ضعیف میان دارو و نانولوله کربنی، فرایند جذب شیمیایی می‌باشد. همچنین، منفی بودن مقدارها نشان‌دهنده گرمازا بودن جذب است. آرایش برهمکنش ترکیب‌های دارویی سیتاگلیپتین و پیوگلیتازون با نانولوله کربنی تک‌دیواره (7,7) با پایین‌ترین انرژی حاصل گردید که در شکل 4 آمده است.

- P.J. Sadler, J. Sloan, A.V. Xavier, S.C. Tsang, *Inorg. Chim. Acta* 272 (1998) 261.
- 8) A. Bianco, M. Prato, *Adv. Mater.* 15 (2003) 1765.
 - 9) Z. Liu, K. Chen, C. Davis, S. Sherlock, Q. Cao, X. Chen, H. Dai, *Cancer Res.* 68 (2008) 6652.
 - 10) G. Pastorin, W. Wu, S. Wieckowski, J.P. Briand, K. Kostarelos, M. Prato, A. Bianco, *Chem. Commun.* 11 (2006) 1182.
 - 11) M. Kia, M. Golzar, K. Mahjoub, A. Soltani, *Superlattices Microstruct.* 62 (2013) 251.
 - 12) N. Saikia, R.C. Deka, *Comput. Theor. Chem.* 964 (2011) 257.
 - 13) M. Gallo, A. Favila, D. Glossman-Mitnik, *Chem. Phys. Lett.* 447 (2007) 105.
 - 14) E.C. Anota, G.H. Cocolletzi, *Physica E Low Dimens. Syst. Nanostruct.* 56 (2014) 134.
 - 15) M.S. Hoseininezhad-Namin, P. Pargolghasemi, S. Alimohammadib, A. Shokuhi Rad, L. Taqavi, *Physica E Low Dimens. Syst. Nanostruct.* 90 (2017) 204.
 - 16) X. Lu, F. Tian, X. Xu, N. Wang, Q. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003) 10459.
 - 17) B. Delley, *J. Chem. Phys.* 113 (2000) 7756.
 - 18) J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* 77 (1996) 3865.
 - 19) H. Akbarzadeh, M. Abbaspour, S. Salemi, *New J. Chem.* 40 (2016) 310.
 - 20) F. Tournus, J.-C. Charlier, *Phys. Rev. B* 71 (2005) 165421.
 - 21) Y. Wang, Z. Xu, *RSC Adv.* 6 (2016) 314.
- استفاده از روش نظریه تابعی چگالی و کد $Dmol^3$ مورد بررسی قرار گرفت. مولکول‌های دارو به صورت کووالانی در داخل دیواره نانولوله کربنی قرار می‌گیرند. سنج‌های شیمی کوانتومی نانولوله کربنی خالص و سامانه‌های برهمکنشی، نشان می‌دهند که واکنش‌پذیری سامانه‌های کمپلکسی در مقایسه با نانولوله کربنی خالص افزایش می‌یابد. انرژی‌های جذب منفی، نشان داد که برهمکنش مناسب میان دارو و دارو برقرار می‌گردد. همچنین، فرایند جذب می‌تواند شیمیایی ضعیف باشد. بر اساس یافته‌های این پژوهش، نانولوله کربنی تک‌دیواره (7،7) می‌تواند به‌عنوان حامل دارویی مناسب در داروسازی ترکیب‌های سیتاگلیپتین و پیوگلیتازون مورد استفاده قرار گیرد.
- سپاسگزاران**
- از دانشگاه پیام نور که ما را در انجام این پژوهش یاری کرده‌اند، سپاسگزاران می‌شود.
- مراجع**
- 1) R. Keith, J.R. White Jr, *J. Am. Pharm. Ass.* 42 (2002) 602.
 - 2) G.L. Plosker, *Drugs* 74 (2014) 223.
 - 3) L.J. Scott, *Drugs* 77 (2017) 209.
 - 4) S. Wittayalerpanya, S. Chompootaweep, N. Thaworn, *J. Med. Assoc. Thai.* 89 (2006) 2116.
 - 5) R. Singh, G. Sumana, R. Verma, S. Sood, K. Sood, R.K. Gupta, B. Malhotra, *Thin Solid Films* 519 (2010) 1135.
 - 6) B.S. Wong, S.L. Yoong, A. Jagusiak, T. Panczyk, H.K. Ho, W.H. Ang, G. Pastorin, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 65 (2013) 1964.
 - 7) J.J. Davis, M.L. Green, H.A.O. Hill, Y.C. Leung,