

## بررسی اثرهای پادباکتری نمد نانوفیبری چندسازه پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدین حاوی داروی کلیندامایسین

سارا یوسفی مقدم<sup>۱</sup>، حکیمه زبیدی<sup>۲\*</sup>، ملک حکمتی<sup>۳</sup> و فاطمه السادات سیدی<sup>۴</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد شیمی آلی، مرکز تحقیقات مواد اولیه دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران.
۲. دانشیار گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران.
۴. دانشجوی دکتری شیمی آلی، مرکز تحقیقات مواد اولیه دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران.

دریافت: دی ۱۴۰۲ بازنگری: اسفند ۱۴۰۲ پذیرش: اسفند ۱۴۰۲



<https://doi.org/10.30495/JACR1.1402>

### چکیده

با توجه به گسترش و اهمیت نانوفیبرها در زمینه علوم دارویی و قابلیت استفاده از آن‌ها به‌عنوان بچ‌های پوستی حاوی داروهای موضعی، در این پژوهش، با افزودن کلیندامایسین به بسپارهای پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدین و سپس الکترورسی محلول بسپار، نانوفیبرهای حامل کلیندامایسین به‌دست آمد. نانوفیبرهای به‌دست‌آمده با طیف‌سنجی فرسرخ تبدیل فوریه (FTIR)، میکروسکوپ نیروی اتمی (AFM)، میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی (FESEM)، طیف‌سنجی تفکیک انرژی (EDS)، نگاشت عنصری و آزمون زاویه تماس بررسی شدند. بررسی ماهیت پیوند بین داروی کلیندامایسین با بستر پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدین با نظریه کوانتومی اتم در مولکول (QTAIM) انجام شد. اثرهای پادباکتری محلول بسپار الکترورسی‌نشده و نمدهای نانوفیبری به‌دست‌آمده بر سوبه‌های استاندارد باکتری‌های سودوموناس آئروجینوزا، آسیتوباکتر و استافیلوکوکوس اورئوس بررسی شد. برپایه نتیجه‌های به‌دست‌آمده باکتری سودوموناس آئروجینوزا در برابر محلول بسپار الکترورسی‌نشده و نیز نمد نانوفیبری کلیندامایسین مقاوم است. باکتری آسیتوباکتر در برابر محلول بسپار مقاوم است، ولی نانوفیبر کلیندامایسین بر آن اثر متوسطی دارد. نمد نانوفیبری کلیندامایسین و محلول بسپار الکترورسی‌نشده بر باکتری استافیلوکوکوس اورئوس بسیار موثر هستند. بنابراین، نمد نانوفیبری کلیندامایسین به‌عنوان چسب پوستی برای درمان عفونت‌های ناشی از باکتری استافیلوکوکوس اورئوس و آسیتوباکتر می‌تواند به‌کار رود. همچنین، محلول بسپار به‌عنوان یک محلول دارویی در درمان موضعی عفونت ناشی از باکتری‌های استافیلوکوکوس اورئوس می‌تواند مفید واقع شود.

واژه‌های کلیدی: نانوفیبر، کلیندامایسین، استافیلوکوکوس اورئوس، سودوموناس آئروجینوزا، آسیتوباکتر.

## مقدمه

اختصاص داده‌اند. این بسپار به‌عنوان پیچ پوستی مزیت‌هایی چون چسبندگی یکنواخت بر پوست، برداشتن آسان بدون تخریب بافت را دارد و به جرات می‌توان گفت به سرعت پوست آسیب دیده را بازسازی می‌کند [۱۷ و ۱۸]. پژوهشگرانی نانوالیاف چندسازه کلسیم آلژینات/پلی‌وینیل الکل را برای تولید زخم‌پوش پادباکتری سنتز کردند [۱۹]. در پژوهشی، نانوفیبر کیتوزان/پلی‌وینیل الکل و سریسین سنتز و اثر نیترات نقره در فعالیت پادباکتری آن بررسی شد [۲۰]. از نانوفیبرهای پلی‌وینیل الکل برای حمل کافئین<sup>۱</sup>، ریوفلاوین<sup>۲</sup>، سیپروفلاکسین<sup>۳</sup>، سیکلودکسترین<sup>۴</sup>، سرم آلبومین و کتوپروفن نیز استفاده شده است [۲۱ تا ۲۵]. افزون‌برآن، از نانوفیبرهای پلی‌وینیل الکل در دارورسانی داروهای کورکومین<sup>۵</sup>، [۲۶] دونپزیل<sup>۶</sup>، [۲۷] و کراتوز<sup>۷</sup> [۲۸] نیز استفاده شده است. داروی کلیندامایسین<sup>۸</sup> یک پادزیست باکتریواستاتیک از خانواده لینکوزامید است و از بیوسنتز پروتیین با باکتری جلوگیری می‌کند. از این دارو برای عفونت گوش میانی، عفونت‌های استخوانی یا مفصلی، بیماری التهابی لگن، گلودرد، سینه‌پهلو و غیره استفاده می‌شود. فرم موضعی آن برای درمان آکنه و فرم واژینال آن برای عفونت‌های زنان کاربرد دارد. فرم خوراکی و تزریقی آن به‌دلیل عوارض جانبی جدی، مصرف محدود دارد [۲۹ تا ۳۲]. در کارهای قبلی این گروه نانوفیبرهای پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدن (PVA/PVP) حاوی داروی بوپرونورفین تهیه و رهایش آن اندازه‌گیری شده است [۳۳]. نانوفیبر هسته-پوسته پلی‌کاپرولاکتون/زینین حامل اریترومایسین نیز به‌روش الکتروریسندگی تهیه و ویژگی‌های پادباکتری آن نیز بررسی شده است [۳۴]. همچنین، بهینه‌سازی تهیه و الکتروریسندگی

نانوفیبرها<sup>۱</sup> از گروه مواد تک بعدی هستند که به‌دلیل قطر بسیار کوچک سطح گسترده‌ای دارند. این مواد تخلخل بسیار زیادی دارند که موجب پیوندهای بینابین زیادی می‌شود. این ویژگی خاص نانوفیبرها و همچنین، ویژگی بسیار که برای تهیه نانوفیبر به‌کار می‌رود، نانوفیبرها را تبدیل به فراورده‌های مطلوب برای استفاده در کاربردهای پیشرفته کرده است [۱]. روش‌های متنوعی برای تولید نانوفیبرها وجود دارد که شامل الکتروریسندگی، سنتز بر پایه الگو، جدایی فاز، خودارایی و دمش در ماده مذاب هستند که روش الکتروریسندگی به‌دلیل ساده‌بودن، ارزان‌بودن، امکان تولید از مواد متفاوت و قابلیت صنعتی‌شدن از دیگر روش‌ها بیشتر به‌کار می‌رود [۲ و ۳]. نانوفیبرهای تولیدشده به‌روش الکتروریسندگی به‌دلیل آسانی روش و قابلیت صنعتی‌شدن در صنایع و حوزه‌های متفاوت از جمله مهندسی بافت، صافش، حسگرها و صنایع غذایی کاربرد دارند [۴ تا ۸]. در سال‌های اخیر استفاده از نانوفیبرهای بسپار در دارورسانی هدفمند، رهایش واپایش‌شده دارو، پوشش زخم و پیچ پوستی بسیار چشمگیر بوده است [۹ تا ۱۲]. انواع متفاوتی از بسپارهای سنتزی وجود دارند که با روش الکتروریسندگی تبدیل به نانوفیبر مربوط می‌شوند که برای مثال، می‌توان به پلی‌کاپرولاکتون<sup>۲</sup>، پلی‌وینیل الکل (PVA<sup>۳</sup>) و ژلاتین<sup>۴</sup> اشاره کرد [۱۳ تا ۱۵]. پلی‌وینیل الکل زیست‌سازگار، زیست تخریب‌پذیر، ارزان‌قیمت و قابل انحلال در آب و بسیار آب-دوست است. برپایه مطالعه‌های انجام‌شده غشاهای آب‌دوست نسبت به آب‌گریز اثرهای بهتری در درمان‌های پوستی دارند [۱۶]. تهیه صنعتی نانوفیبرهای پلی‌وینیل الکل با هزینه کم و سازگار با محیط‌زیست است. از این‌رو، جایگاه پژوهشی مهمی را در سامانه حامل دارو به‌ویژه در زمینه پیچ پوستی به خود

|               |                     |                         |                          |
|---------------|---------------------|-------------------------|--------------------------|
| 1. Nanofibers | 2. Polycaprolactone | 3. Poly (vinyl alcohol) | 4. Gelatin               |
| 5. Caffeine   | 6. Riboflavin       | 7. Ciprofloxacin        | 8. $\beta$ -cyclodextrin |
| 9. Curcumin   | 10. Donepezil       | 11. Keratose            | 12. Clindamycin          |

افزوده شد تا بدین وسیله محلول ۱۰ درصد حاوی ۵۰:۵۰ از پلی وینیل الکل: پلی وینیل پیرولیدین به دست آید. پس از شفاف شدن محلول مذکور، مقدار ۰/۰۱ گرم پودر کلیندامایسین به آن افزوده شد و سی دقیقه دیگر با سرعت قبلی چرخید در حالی که دمای بشر نزدیک دمای اتاق بود. محلول پلی وینیل الکل/ پلی وینیل پیرولیدین حاوی داروی کلیندامایسین به دست آمده از مرحله پیشین به داخل سرنگ کشیده و در شرایط الکترورسی قرار داده شد. شرایط لازم شامل ولتاژ برابر با ۲۰ کیلوولت، فاصله نازل تا جمع کننده برابر با ۱۲ سانتی متر، سرعت تزریق محلول برابر با ۱ میلی لیتر بر ساعت و جمع کننده در حالت خاموش بود. در مدت ۱۲ ساعت، ۱۲ میلی لیتر از کل محلول الکترورسی شد. برای جلوگیری از هرگونه برهم کنش، ورقه آلومینیمی حاوی نانوفیبر با محیط کشت و باکتری و نیز تقلیل مقدار خطا، نانوفیبر بر پارچه تترن الکترورسی و نمد بسیار مورد نظر ساخته شد.

#### تهیه محیط کشت جامد مولر هیتتون آگار

ابتدا مقدار ۳۸ گرم از پودر جامد مولر هیتتون آگار در یک ارلن ریخته و ۱ لیتر آب به آن افزوده شد. سپس، روی شعله به طور مداوم گرمادهی و تکان داده شد تا محیط کشت همگن شود. پس از آن، به مدت ۲۰ دقیقه در دم فشار با دمای ۱۲۱ درجه سلسیوس سترون شد. پس از رسیدن به دمای اتاق، ماده مذکور داخل پلیت های سترون ریخته و در گرم خانه با دمای ۳۷ درجه سلسیوس به مدت ۲۴ ساعت قرار داده شدند.

#### آزمون تک کلنی برای تهیه باکتری های استافیلوکوکوس اورئوس، آسیتوباکتر، سودوموناس آئروجینوزا

برای هر کدام از باکتری های مذکور سه پلیت به صورت تک کلنی کشت شد، بدین صورت که ابتدا لوپ با شعله آتش سترون و با آن از محیط کشت باکتری یک جزء کوچک برداشته و بر روی یک پلیت منتقل شد. چندین پلیت حاوی محیط کشت با این روش آماده شد. سپس، پلیت ها در داخل گرم خانه با دمای ۳۷ درجه سلسیوس به مدت ۲۴ ساعت قرار داده شدند.

نانوفیبرهای پلی وینیل الکل حاوی کلیندامایسین و اندازه گیری مقدار رهایش آن انجام شده است [۳۵]. در ادامه کارهای پیشین و با توجه به اهمیت استفاده از کلیندامایسین در فرم پیچ، ماسک یا چسب پوستی برای درمان عفونت های موضعی مانند جوش و آکنه، در این پژوهش، نانوفیبرهای چندسازه پلی وینیل الکل/ پلی وینیل پیرولیدین حامل داروی کلیندامایسین به روش الکترورسی تهیه و اثر بخشی آن بر سویه های استاندارد سودوموناس آئروجینوزا، آسیتوباکتر<sup>۱</sup> و استافیلوکوکوس اورئوس بررسی شد.

### بخش تجربی

#### مواد

مواد و حلال های به کار رفته در مرحله ساخت نانوفیبر شامل کلیندامایسین، پلی وینیل الکل، پلی وینیل پیرولیدین همگی با خلوص آزمایشگاهی و ساخت شرکت سیگما بودند. باکتری های استفاده شده در آزمون میکروبی شامل استافیلوکوکوس اورئوس، آسیتوباکتر و سودوموناس آئروجینوزا از مرکز ذخایر ژنتیکی و زیستی ایران تهیه شدند. سرم کاراندام شناسی<sup>۲</sup> و محیط کشت مولر هیتتون آگار نیز در آزمایشگاه تهیه شدند.

#### تهیه نمد نانوفیبری پلی وینیل الکل/ پلی وینیل پیرولیدین حاوی داروی کلیندامایسین

پلی وینیل الکل به عنوان بستر بسیار برای ساخت نمد استفاده شد. برای تهیه محلول ابتدا ۲۰ میلی لیتر آب یون زدوده در یک بشر ریخته و بر گرمکن مجهز به همزن مغناطیسی تا دمای ۵۰ درجه سلسیوس گرمادهی شد. سپس، یک گرم از پودر پلی وینیل الکل کم کم در بشر ریخته و تا همگن شدن هم زده شد. پس از شفاف شدن محلول پلی وینیل الکل، گرم کن خاموش و پس از سرد شدن، یک گرم پلی وینیل پیرولیدین به آن

1. Acinetobacter

2. Physiology

برای مشاهده قطر هاله عدم رشد، سه تکه از پارچه سترون شده حاوی نمذ نانوفیبری به ابعاد ۱×۱ بر محیط کشت قرار داده و دوباره در داخل گرمخانه ۳۷ درجه سلسیوس به مدت ۲۴ ساعت قرار گرفت و سپس قطر هاله عدم رشد اندازه گیری شد.

#### آماده سازی تعلیقه میکروبی ۰/۵ مک فارلند

مقداری سرم زیستی را داخل لوله آزمایش سترون ریخته و پس با کمک یک سوپ مقدار کمی از محیط کشت به داخل لوله آزمایش انتقال داده و حل شد. کدورت تعلیقه به دست آمده با کدورت محلول ۰/۵ درصد مک فارلند استاندارد مقایسه شد.

#### کشت چمنی پلیت های دیگر

سوپ سترون در تعلیقه میکروبی فرو برده و اضافه محلول با فشار دادن سوپ به دیواره لوله آزمایش گرفته شد. سپس، در سطح پلیت سه مرتبه در زاویه ۶۰ درجه کشت چمنی شد. پس از آن، سوپ در قسمت داخلی پلیت چرخانده شد تا تمام محیط کشت آلوده به باکتری شود.

#### آزمایش تعیین حساسیت به پادزیست

شش پلیت به طور چمنی کشت داده شدند. برای هر پلیت چهار دیسک پادزیستی متفاوت در نظر گرفته شد. هر دیسک می بایست حدود یک چهارم از مساحت پلیت را اشغال می کرد. پلیت ها داخل گرمخانه با دمای ۳۷ درجه سلسیوس به مدت ۲۴ ساعت قرار داده شدند. سپس، قطر هاله عدم رشد بر حسب میلی متر با خط کش اندازه گیری و مقدار حساسیت باکتری نسبت به پادزیست به صورت حساس، نیم حساس و مقاوم گزارش داده شد.

#### محتویات پلیت ها

پلیت ۱: باکتری سودوموناس آئرو جینوزا / دیسک های جنتامایسین-پنی سیلین-کلیندامایسین-نیتروفوران توئین  
پلیت ۲: باکتری سودوموناس آئرو جینوزا / دیسک های

سیپروفلوکساسین-آموکسی سیلین-آزیترومایسین-ایمی پنم  
پلیت ۳: باکتری استافیلوکوکوس اورئوس / دیسک های

جنتامایسین-ونکومایسین-آموکسی سیلین-کلیندامایسین  
پلیت ۴: باکتری استافیلوکوکوس اورئوس / دیسک های

پنی سیلین-تترا سایکلین-مروپنم-سفتو تاکسیم  
پلیت ۵: باکتری آسیتوباکتر / دیسک های

سیپروفلوکساسین-آزیترومایسین-آموکسی سیلین-ایمی پنم  
پلیت ۶: باکتری آسیتوباکتر / دیسک های جنتامایسین-

کلیندامایسین-پنی سیلین-نیتروفوران توئین  
آزمون های  $MIC^1$  و  $MBC^2$  بر محلول بسیار کلیندامایسین  
الکترورسی نشده

پیش از شروع آزمون باکتری های استافیلوکوکوس اورئوس، آسیتوباکتر، سودوموناس آئرو جینوزا به طور جداگانه کشت و در گرمخانه قرار داده شدند. ابتدا با نمونه بردار به مقدار ۱۰۰ لاندا از محیط کشت برات برداشته و با آن، پلیت ۹۶ خانه (۸ ردیف و هر ردیف شامل ۱۲ خانه) به قرار زیر پر شد:

دو ردیف برای گونه استافیلوکوکوس اورئوس، دو ردیف برای گونه آسیتوباکتر، دو ردیف برای گونه سودوموناس آئرو جینوزا و دو ردیف از پلیت خالی باقی ماند. ردیف های ۷ تا ۱۰ با محلول بسیاری کلیندامایسین الکترورسی نشده با غلظت های متفاوت پر شدند و خانه های ۱۱ و ۱۲ بدون محلول بسیار باقی ماندند.

در سه لوله آزمایش مقداری سرم زیستی ریخته و به هر کدام یکی از سه باکتری را که روز قبل کشت داده شده بود، با لوپ انتقال داده و خوب هم زده شد. پس از آن، کدورت هر یک با محلول ۰/۵ مک فارلند مقایسه شد. برای تهیه محلول ۰/۵ مک فارلند به نسبت یک به بیست (۱۹۰۰ لاندا سرم زیستی، ۱۰۰ لاندا باکتری)، در سه لوله آزمایش از محلول ۰/۵ مک فارلند انتقال داده شد. سپس، با نمونه بردار مقدار ۱۰۰ لاندا از لوله های آزمایش سری اول محلول برداشته، خوب هم زده و کدورت آن

1. Minimal inhibitory concentration (MIC)

2. Minimum bactericidal concentration (MBC)

با میکروسکوپ نیروی اتمی (AFM<sup>۳</sup>)، میکروسکوپ NT-MDT مدل TD150، به کار گرفته شد و نمونه‌های نمد تهیه شده از نانوفیبر در ابعاد ۲ در ۲ سانتی متر بریده شدند. دستگاه دیو نایزر Youglin مدل max aqua ساخت کره جنوبی، دم فشار ۱۰ لیتری ریحان طب مدل دیجیتال ساخت ایران و گرمخانه MEMMERT مدل IN ۱۱۰ ساخت آلمان به کار گرفته شد.

نرم‌افزارهای به کار گرفته شده

برای اندازه‌گیری قطر نانوفیبرها از روی تصویر میکروسکوپ الکترونی روشی گسیل میدانی، نرم‌افزار measurement microstructure و برای بررسی چگونگی توزیع و میانگین قطرهای هر سطح، نرم‌افزار Origin به کار گرفته شد. ماهیت پیوند بین داروی کلیندامایسین و بستر پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدین با نظریه کوانتومی اتم در مولکول (QAIM<sup>۴</sup>) و به کارگیری نرم‌افزارهای Gaussian09 و Aim 2000 بررسی شد.

### نتیجه‌ها و بحث

آزمون رسانندگی الکتریکی محلول پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدین/کلیندامایسین

رسانندگی الکتریکی محلول‌های پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدین با و بدون دارو به ترتیب اعداد ۳/۲ و ۱/۷ ms را نشان دادند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که افزودن کلیندامایسین به محلول، رسانندگی آن را تا ۱/۵ ms افزایش می‌دهد. به دلیل قطبیت کلیندامایسین، رسانندگی محلول پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدین/دارو بیشتر از محلول پلی‌وینیل الکل/پیرولیدین بود. عدددهای به دست آمده در بازه مناسب برای الکترورسی است.

با کدورت ۰/۵ مک فارلند یک به بیست استاندارد مقایسه شد. در صورت مشاهده کدورت مشابه، مقدار ۱۰ لاند از هر لوله در خانه ۱ تا ۱۱ مربوط به آن گونه باکتری ریخته و پلیت برای ۲۴ ساعت در گرمخانه قرارداد شده. خانه ۱۲ در تمام ردیف‌ها فقط حاوی محیط کشت براث به عنوان شاهد بود. پس از گذشت ۲۴ ساعت پلیت حاوی ۹۶ خانه از گرمخانه خارج و هر ردیف زیر نور چراغ بررسی شد. آخرین خانه از هر ردیف گونه باکتری که شفاف است MIC و خانه کدر پس از خانه شفاف MBC بود.

دستگاه‌های مورد استفاده و آزمون‌های انجام شده

الکترورسیندگی محلول‌های حاضر با دستگاه الکترورسی مدل ۹۱۰۰ ساخت شرکت فناوران نانومقیاس (FNM Ltd.) ایران انجام گرفت. این دستگاه الکترورسی خودکار، قابلیت تنظیم همه شرایط مربوط به الکترورسی (ولتاژ ۱ تا ۳۰ کیلوولت)، سرعت تزریق ۰/۱ تا ۱۰۰ میلی‌متر بر ساعت)، سرعت چرخش جمع‌کننده (۱ تا ۱۰۰۰ دور بر دقیقه) و فاصله نازل تا جمع‌کننده (۱ تا ۲۰ سانتی‌متر) به صورت واپایش شونده) را داشت. اندازه‌گیری قابلیت رسانندگی جریان الکتریکی محلول‌های بسیار حاوی دارو با آزمون رسانندگی الکتریکی با دستگاه (AZ ساخت تایوان) انجام گرفت و نتیجه‌های آن ثبت شد. ریخت‌شناسی سطحی نانوفیبرها با میکروسکوپ الکترونی روشی گسیل میدانی (FESEM) مدل SIGMA VP, Zeiss ساخت آلمان انجام شد. بدین منظور، نمدهای تهیه شده در ابعاد ۱ در ۱ سانتی‌متر بریده شد. سپس، با طیف‌سنجی تفکیک انرژی پرتو ایکس (EDS<sup>۱</sup>) و نگاشت، تجزیه عنصری انجام شد. برای بررسی ساختار مولکول‌ها و برهم‌کنش‌های شیمیایی و اثبات حضور دارو در داخل نانوفیبرهای تهیه شده، طیف‌سنج فروسرخ تبدیل فوریه Shimadzu مدل S-۸۴۰۰ ساخت ژاپن به کار گرفته شد. آزمون زاویه تماس<sup>۲</sup> نمونه‌ها با دستگاه Contact Angle (Microscope Veho USB) انجام شد. برای بررسی نمونه‌ها

1. Energy dispersive X-ray spectroscopy

2. Contact angel

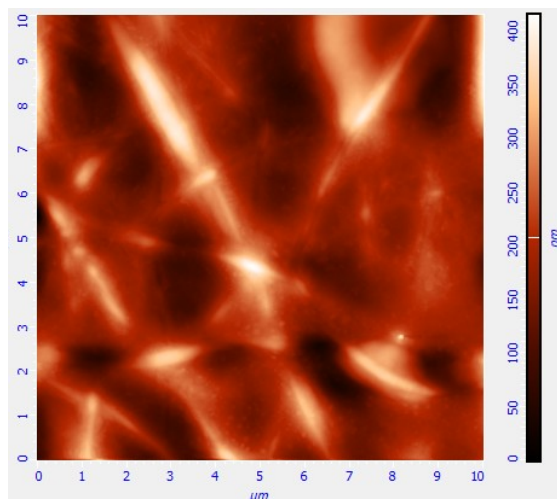
3. Atomic Force Microscopy (AFM)

4. Quantum theory of atoms in molecules (QAIM)

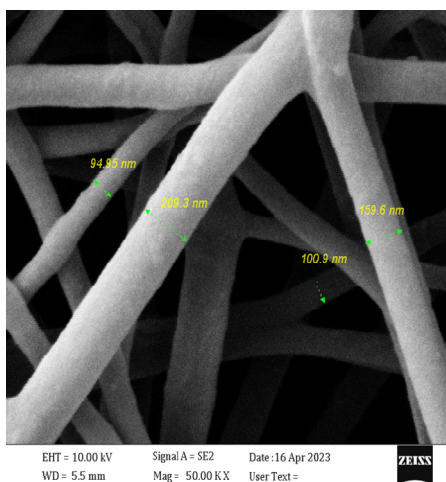
بررسی اثرهای یادباکتري نمد نانوفیبری چندسازه پلی وینیل ...

بررسی تصویر FESEM نانوفیبرها

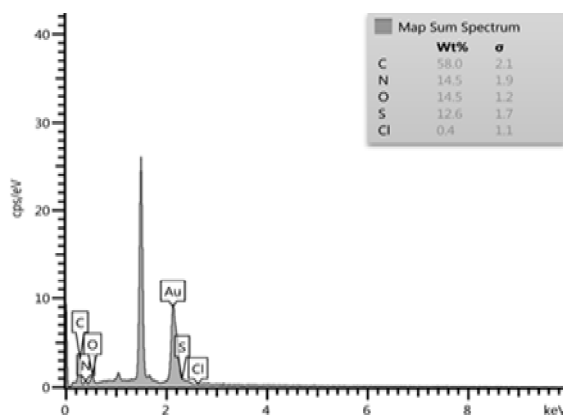
شکل ۱ تصویر FESEM نمد نانوفیبری تهیه شده به روش الکتروریسندگی پلی وینیل الکل/پلی وینیل پیرولیدن/کلیندامایسین را نشان می دهد. همان گونه که مشاهده می شود، نانوفیبرهای به دست آمده بدون گره و چسبندگی هستند. بنابراین، غلظت های دارویی به کاررفته گران روی کافی برای تهیه یک کیف تیلور مناسب را دارند و نانوفیبرهای همگن با موفقیت ساخته شده اند. توزیع قطر نانوفیبرهای یادشده در گستره ۳۰ تا ۲۳۰ نانومتر و میانگین قطر آن ها ۱۰۹ نانومتر بود.



شکل ۲ تصویر AFM نانوفیبرهای پلی وینیل الکل/پلی وینیل پیرولیدن/کلیندامایسین



شکل ۱ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی نمد نانوفیبری پلی وینیل الکل/پلی وینیل پیرولیدن/کلیندامایسین



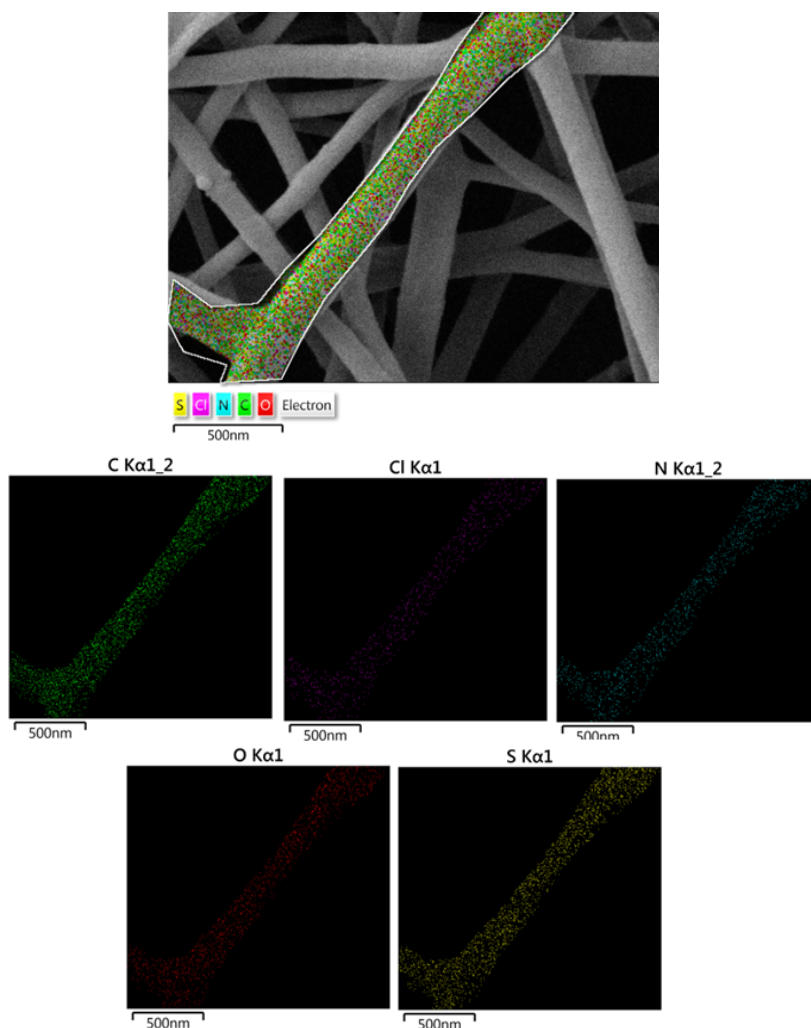
شکل ۳ طیف EDS و تجزیه عنصری نانوفیبرهای پلی وینیل الکل/پلی وینیل پیرولیدن/کلیندامایسین

آنالیز میکروسکوپ نیروی اتمی نانوفیبرهای پلی وینیل الکل/پلی وینیل پیرولیدن/کلیندامایسین برای بررسی سختی و ابعاد سه بعدی نانویی، نمد نانوفیبری پلی وینیل الکل/پلی وینیل پیرولیدن/کلیندامایسین، با میکروسکوپ نیروی اتمی (AFM) بررسی با دقت نانومتری از سطح نمونه (محورهای X - Y) و آنگسترومی در جهت Z انجام گرفت که نتیجه های آن در شکل ۲ نشان داده شده است.

## زیادی و همکاران

که در شکل‌های ۳ و ۴ مشاهده می‌شود، نمونه نانوفیبری حاوی عناصر C، N، O، S و Cl به ترتیب با درصد ترکیب وزنی ۵۸/۰، ۱۴/۵، ۱۴/۵، ۱۲/۶ و ۰/۴ است. بنابراین، همه عنصرهای موجود در بسپارها و دارو شناسایی شده است. حضور عناصر S و Cl شاهد خوبی بر حضور دارو در داخل نانوفیبرها است.

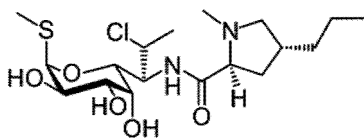
تجزیه عنصری نانوفیبرهای پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدین/کلیندامایسین برای تعیین عنصرهای موجود در نانوفیبرهای پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدین/کلیندامایسین، طیف‌سنجی تفکیک انرژی (EDS) و نگاشت عنصری به کار گرفته شد. همان‌گونه



شکل ۴ نگاشت عنصری نانوفیبرهای پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدین/کلیندامایسین

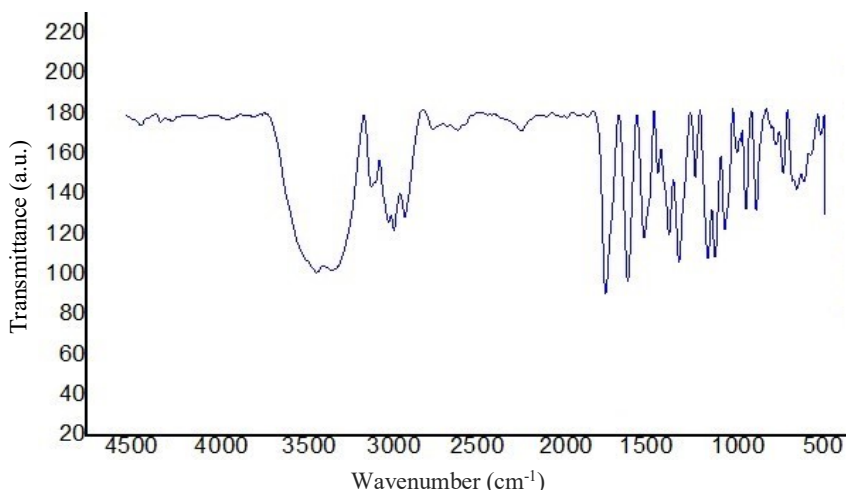
ساختار گسترده مولکولی و طیف FTIR داروی کلیندامایسین به ترتیب در شکل‌های ۵ و ۶ آورده شده‌اند.

طیف FTIR نانوفیبرهای پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدین/کلیندامایسین



شکل ۵ ساختار مولکولی کلیندامایسین

همان گونه که مشاهده می شود، ارتعاش های کششی مربوط به پیوندهای O-H و N-H در ناحیه جذبی  $3377 \text{ cm}^{-1}$  و ارتعاش های کششی مربوط به پیوندهای C-H در ناحیه جذبی  $2925$  تا  $2995 \text{ cm}^{-1}$  و  $1683 \text{ cm}^{-1}$  C=O آمیدی در C-N و  $1460$  و  $1313 \text{ cm}^{-1}$  S-CH به ترتیب در ناحیه های جذبی پدیدار شده اند.

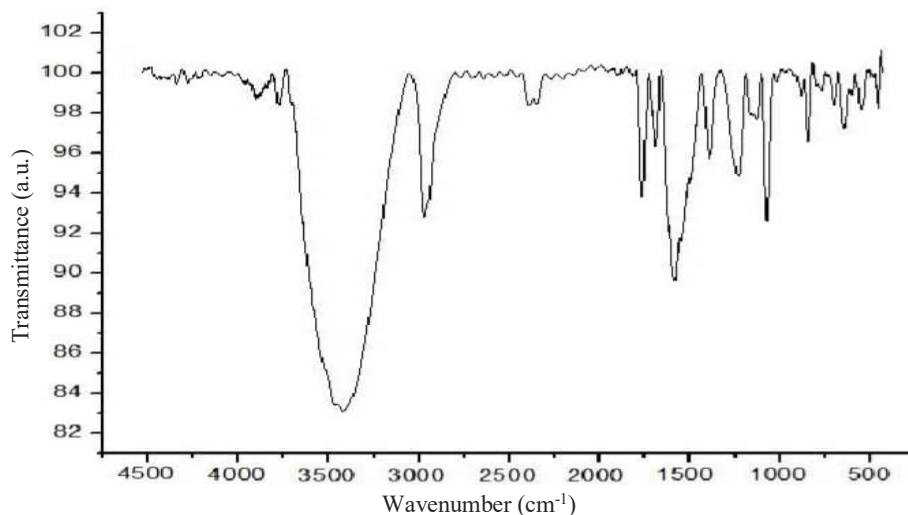


شکل ۶ طیف FTIR داروی کلیندامایسین

پیرولیدین اثر مخرب بر دارو نداشته و موجب آب کافت یا تغییر در ساختار نشده است؛ همان طور که الکترورسی هیچ تاثیری بر ساختار مولکولی ندارد که به عنوان یک نکته مثبت در نظر گرفته می شود. در مقایسه با طیف FTIR دارو، لرزش های مربوط به دارو به موج کمتر تغییر یافته است که نشان دهنده پیوند بین مولکولی مناسب دارو با بستر بسیار است. افزون بر آن، ارتعاش های کششی مربوط به بسپارهای PVA و PVP در ناحیه های جذبی  $1043$ ،  $1245$  و  $1731 \text{ cm}^{-1}$  در ارتباط با پیوندهای C-N، C-O، C=O نشان دهنده وجود بسیار است.

طیف FTIR نمد نانوفیبری تهیه شده پلی وینیل الکل/پلی وینیل پیرولیدین حاوی داروی کلیندامایسین در شکل ۷، ارایه شده است. ارتعاش های کششی ارتعاش های کششی مربوط به پیوندهای O-H و N-H در ناحیه جذبی  $3390 \text{ cm}^{-1}$  و ارتعاش های کششی مربوط به پیوندهای C-H در ناحیه جذبی  $2937 \text{ cm}^{-1}$  و C=O آمیدی در  $1660 \text{ cm}^{-1}$  C-N و S-CH به ترتیب در ناحیه های جذبی  $1440$  و  $1311$  پدیدار شده اند. وجود ارتعاش های کششی پیوندهای S-CH/ C-N/C-H حضور دارو در ساختار نانوفیبر را اثبات می کند. به بیان دیگر، مخلوط کردن پلی وینیل الکل و پلی وینیل





شکل ۷ طیف فروسرخ نمذ نانوفیبری پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدن/کلیندامایسین

(BCP) از جمله  $\rho_{BCP}$ ,  $\nabla^2 \rho_{BCP}$ ,  $G_{BCP}$ ,  $V_{BCP}$  و  $H_{BCP}$  با نظریه کوانتومی اتم در مولکول محاسبه شد. وجود نقاط بحرانی پیوند بین داروی کلیندامایسین و بستر پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدن (شکل ۹) شواهدی برای برهم‌کنش بین دارو و نانوحامل بسپار است. عامل‌های توپولوژی کمپلکس کلیندامایسین با بستر پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدن (جدول ۱) ( $\nabla^2 \rho > 0$  و مقدار چگالی بار  $\rho > 0$ ) نشان‌دهنده وجود برهم‌کنش‌های هیدروژنی است [۳۶ تا ۳۹].

در پیوند هیدروژنی  $\rho$  و  $\nabla^2 \rho$  باید در گستره ۰/۰۲۴ تا ۰/۱۵ a.u. باشد و هرچه  $\rho$  بیشتر و  $\nabla^2 \rho$  مثبت‌تر باشد پیوند هیدروژنی قوی‌تر است. پیوند هیدروژنی O87-H61 نسبت به سایر پیوندها بیشترین مقدارهای  $\rho$  (۰/۰۴۱۵۸۴۵۸) و  $\nabla^2 \rho$  (۰/۱۷۲۸۸۳۳۱۷) را دارد. پس نسبت به سایر پیوندها قوی‌تر است. در کمپلکس کلیندامایسین با بستر پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدن با توجه به نتیجه‌های ارائه‌شده در جدول ۱ و بررسی برهم‌کنش‌های دارو با نانوحامل، وجود پیوند هیدروژنی در کمپلکس دارو-نانوحامل اثبات می‌شود و چون  $\nabla^2 \rho > 0$  و مقدار چگالی بار بیش از ۰/۰۰۶ تا ۰/۱۷۲ است، نشان‌دهنده

آزمون زاویه تماس سیال با سطح نانوفیبرهای پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدن/کلیندامایسین

نمذ نانوفیبری تهیه‌شده برای تعیین زاویه تماس سیال با سطح و میزان آبدوستی، تحت آزمون زاویه تماس قرارگرفت و زاویه تماس سیال با سطح نانوفیبری مقدار ۳۴ درجه گزارش شد. با توجه به اینکه آزمون زاویه تماس برای شناسایی مقدار آبدوستی بر روی نمذ نانوفیبری پلی‌وینیل الکل/کلیندامایسین انجام پذیرفته و مقدار ۳۳ درجه به‌دست آمده بود [۳۵]، نانوفیبرهای پلی‌وینیل الکل/کلیندامایسین و نانوفیبرهای پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدن/کلیندامایسین در مقدار آبدوستی تفاوت چندانی نداشتند. این مقدار از آبدوستی حد متوسطی از آبدوستی است که برای پیچ پوستی رهاکننده دارو مناسب است.

بررسی ماهیت پیوند بین داروی کلیندامایسین با بستر پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدن با به‌کارگیری نظریه کوانتومی اتم در مولکول

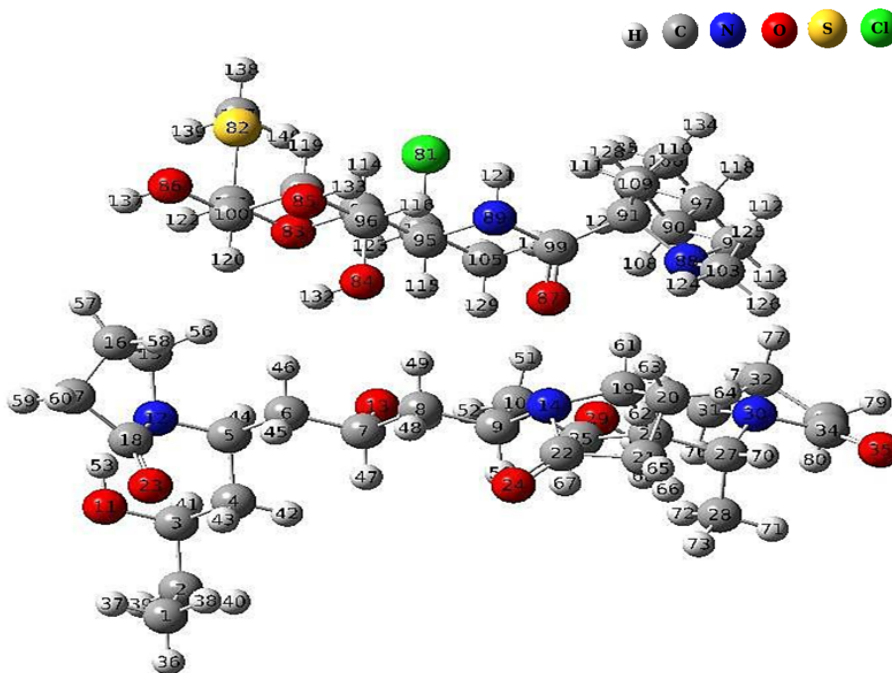
برای بررسی ماهیت پیوند و برهم‌کنش بین داروی کلیندامایسین و بستر پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدن (شکل ۸) مقادیر مؤلفه‌های توپولوژی در نقاط بحرانی پیوند

بررسی اثرهای یادباکتری نمذ نانوفیبری چندسازه پلی وینیل ...

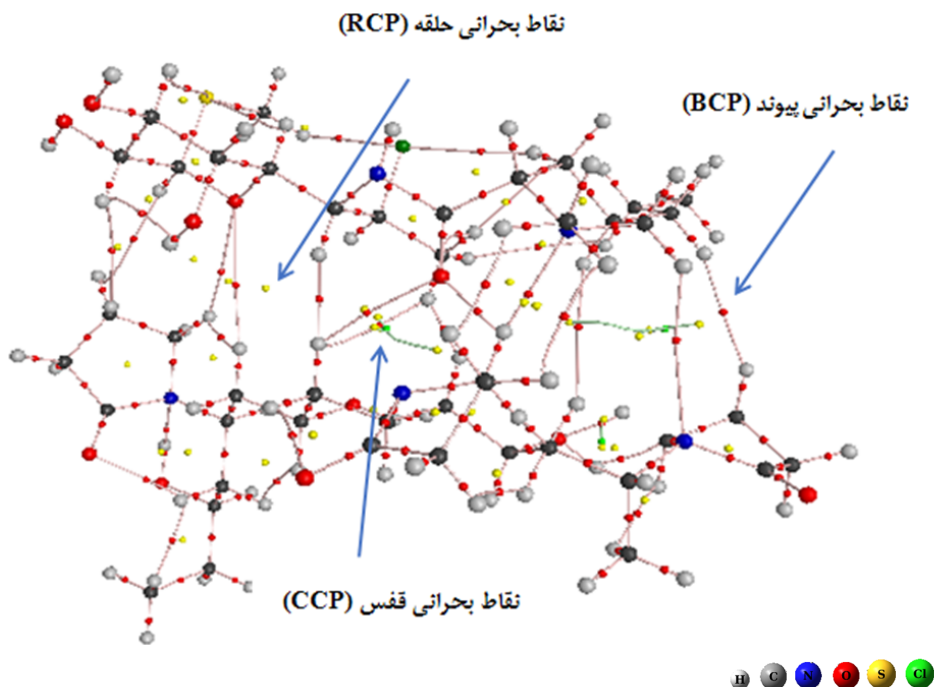
برهم کنش های هیدروژنی قوی بین داروی کلیندامایسین و بستر پلی وینیل الکل / پلی وینیل پیرولیدین است.

جدول ۱ عامل های توپولوژی نقاط بحرانی پیوند بر حسب a.u. (بدست آمده از QTAIM) در کمپلکس کلیندامایسین با بستر پلی وینیل الکل / پلی وینیل پیرولیدین

| $\rho(BCP)$<br>a.u. | $L(BCP)$<br>a.u. | $\nabla^2\rho(BCP)$<br>a.u. | $V(BCP)$<br>a.u. | $G(BCP)$<br>a.u. | $H(BCP)$<br>a.u. | $-E_{loc}$<br>(kJ/mol) | $\frac{ V(r) }{G(r)}$ | $\epsilon$  | Bond     |
|---------------------|------------------|-----------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------------|-----------------------|-------------|----------|
| 0.0102832           | -0.01647019      | 0.0688077                   | -0.00630209      | 0.01161114       | 0.005059         | 0.0031760              | -0.056673             | 0.91198134  | O82-H81  |
| 0.0102934           | -0.01701376      | 0.07000000                  | -0.00733184      | 0.01242031       | 0.005088         | 0.00376842             | -0.0904709            | 1.013093173 | O82-H86  |
| 0.00522222          | -0.005474089     | 0.021898309                 | -0.003317831     | 0.004392211      | 0.0010783        | 0.001608916            | -0.0547026            | 0.481008769 | O87-H49  |
| 0.04108408          | -0.042220829     | 0.172883317                 | -0.039509474     | 0.041491051      | 0.017306         | 0.01989737             | -0.082870             | 0.10074901  | O87-H11  |
| 0.00346816          | -0.002877119     | 0.011008477                 | -0.001400578     | 0.002177198      | 0.0007109        | 0.000727639            | -0.7198120            | 0.820017010 | H122-H07 |
| 0.00880721          | -0.00807070      | 0.02650281                  | -0.00776770      | 0.01107173       | 0.003803         | 0.00388388             | -0.7192703            | 1.971174994 | H120-H08 |
| 0.0126921           | -0.01109991      | 0.044799177                 | -0.008664237     | 0.00987014       | 0.001207         | 0.004332119            | -0.8781012            | 0.01648111  | H110-H49 |
| 0.00406041          | -0.00407274      | 0.018300088                 | -0.002374037     | 0.003470501      | 0.0011011        | 0.001187019            | -0.7831670            | 4.103724004 | H129-H49 |
| 0.03769119          | -0.023401474     | 0.093700899                 | -0.029076113     | 0.02689044       | 0.009124         | 0.01278837             | -0.9700044            | 0.077077094 | H129-H01 |
| 0.01894370          | -0.014058762     | 0.08310001                  | -0.014138192     | 0.014308727      | 0.002201         | 0.007093467            | -0.867608             | 0.243062069 | N88-H11  |
| 0.001269461         | -0.001927058     | 0.004771033                 | -0.000483188     | 0.000838888      | 0.0003050        | 0.000241809            | -0.0769811            | 0.081934714 | H113-N20 |
| 0.0177174           | -0.01793672      | 0.07174201                  | -0.007104799     | 0.009474181      | 0.0023193        | 0.0030774              | -0.7001998            | 0.440979791 | H124-H13 |
| 0.009087070         | -0.009410611     | 0.037772720                 | -0.004801473     | 0.00713077       | 0.0022821        | 0.0024207              | -0.7800998            | 1.109970380 | H126-H6  |
| 0.01269461          | -0.01927058      | 0.004771033                 | -0.000483188     | 0.000838888      | 0.0003050        | 0.0002418              | -0.0769811            | 0.081934714 | H108-H19 |
| 0.002824918         | -0.002317220     | 0.009200881                 | -0.000987678     | 0.001600194      | 0.0006720        | 0.0004938              | -0.0980160            | 0.0046402   | H117-H77 |



شکل ۸ کمپلکس کلیندامایسین با بستر پلی وینیل الکل / پلی وینیل پیرولیدین



شکل ۹ نقاط بحرانی پیوند در کمپلکس کلیندامایسین با بستر پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدین

قطر هاله عدم رشد برای دیسک‌های پادزی‌نگاره<sup>۱</sup> و مقدار حساسیت برپایه آزمون پادزی‌نگاره و بررسی قطر هاله رشد (جدول ۲)، بهترین پادزیست برای درمان عفونت‌های ناشی از باکتری سودوموناس آئروجینوزا، ای‌می‌پنم و سیپروفلوکساسین است و جنتامایسین در رتبه بعدی قرار دارد. پنی‌سیلین، نیتروفوران-توئین، آزیترومایسین، آموکسی‌سیلین بی‌اثر هستند و داروی کلیندامایسین اثربخشی متوسطی دارد. پس می‌توان نتیجه گرفت کلیندامایسین بر سویه منفی باکتری مذکور اثر متوسطی دارد و زمانی که با محلول بسپار الکتروریسی می‌شود اثر خود را از دست می‌دهد. بنابراین، پیچ پوستی حاوی کلیندامایسین برای درمان مشکل‌های پوستی درگیر با باکتری سودوموناس آئروجینوزا کاربردی ندارد.

آزمون نمود نانوفیبری بر سه سویه استفاده شده برپایه شکل ۱۰، تصویرهای مربوط به بررسی هاله عدم رشد هر کدام از سویه‌ها بر نمود نانوفیبر مشاهده می‌شود. بر پلیت حاوی سودوموناس آئروجینوزا استاندارد هیچ هاله‌ای مشاهده نمی‌شود (شکل ۱۰-الف). بنابراین، نمود نانوفیبر کلیندامایسین بر این سویه بی‌اثر است. قطر هاله عدم رشد استافیلوکوکوس اورئوس ۳۵ (شکل ۱۰-ب) و برای آسینوباکتر ۱۷ میلی‌متر است (شکل ۱۰-ج). به بیان دیگر، اثر نمود نانوفیبری کلیندامایسین بر سویه استاندارد استافیلوکوکوس اورئوس حدود دو برابر اثر بخشی بر سویه استاندارد آسینوباکتر است. پس تا حدودی می‌توان نتیجه گرفت که اثر بخشی نانوفیبر کلیندامایسین بر باکتری‌های گرم مثبت بیشتر از گرم منفی است.

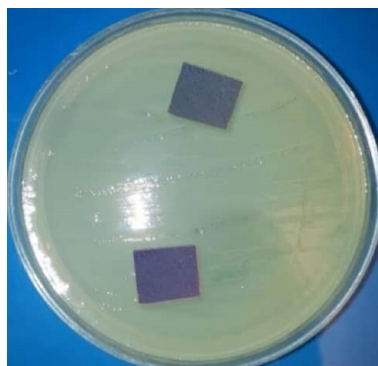
جدول ۲ اثر داروهای متفاوت بر باکتری سودوموناس  
اُتروچینوزا

| مقدار حساسیت | قطر هاله عدم رشد (میلی متر) | نوع دیسک پادزی نگاره |
|--------------|-----------------------------|----------------------|
| حساس         | ۱۵                          | جتنامایسین           |
| مقاوم        | مشاهده نشد                  | پنی سیلین            |
| نیم حساس     | ۱۷                          | کلیندامایسین         |
| مقاوم        | مشاهده نشد                  | نیتروفوران توپین     |
| حساس         | ۲۵                          | سیپروفلوکساسین       |
| حساس         | ۲۰                          | ایمی پنم             |
| مقاوم        | ۶                           | آزیترومایسین         |
| مقاوم        | مشاهده نشد                  | آموکسی سیلین         |

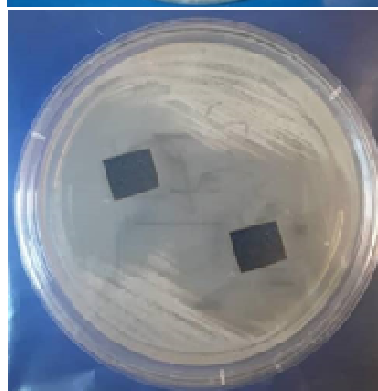
بر پایه نتیجه‌های به دست آمده (جدول ۳)، نتیجه نانوفیبر بسیار کلیندامایسین بر باکتری گرم مثبت استافیلوکوکوس اورئوس اثر بخشی مشابه پنی سیلین دارد (شکل ۱۰ و ۳۵ میلی متر). در نتیجه نانوفیبر بسیار کلیندامایسین برای درمان عفونت‌های پوستی ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس کارآمد خواهد بود.

جدول ۳ اثر داروهای متفاوت بر باکتری  
استافیلوکوکوس اورئوس

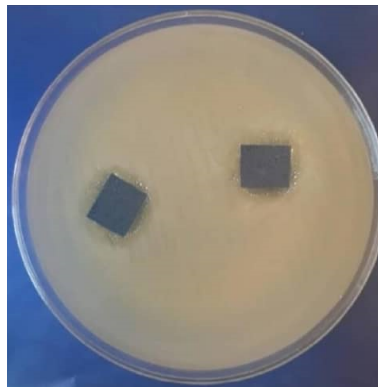
| میزان حساسیت | قطر هاله عدم رشد (میلی متر) | نوع دیسک پادزی نگاره |
|--------------|-----------------------------|----------------------|
| حساس         | ۳۸                          | پنی سیلین            |
| حساس         | ۲۵                          | تتراسایکلین          |
| مقاوم*       | ۲۰                          | سفوناکسیم            |
| مقاوم        | مشاهده نشد                  | مروپنم               |
| حساس         | ۱۵                          | جتنامایسین           |
| مقاوم        | ۱۴                          | ونکومایسین           |
| حساس         | ۲۰                          | آموکسی سیلین         |
| حساس         | ۳۵                          | کلیندامایسین         |



الف



ب



ج

شکل ۱۰ هاله عدم رشد باکترهای سودوموناس اُتروچینوزا (الف)، استافیلوکوکوس اورئوس (ب) و آسینتوباکتر (ج) بر نمذ نانوفیبری پلی وینیل الکل/پلی وینیل پیرولیدین/کلیندامایسین

جدول ۵ نتیجه‌های کمی آزمون‌های میکروبی

| MBC<br>(درصد) | MIC<br>(درصد) | تعداد کلنی‌ها |           | سویه                 |
|---------------|---------------|---------------|-----------|----------------------|
|               |               | برای MIC      | برای MBC  |                      |
| ندارد         | ندارد         | مشاهد نشد     | مشاهد نشد | سودوموناس آئروجینوزا |
| ۶۴٪           | ۱۰٪           | ۶۴            | ۱۰        | استافیلوکوکوس اورئوس |
| مشاهد نشد     | مشاهد نشد     | مشاهد نشد     | ۸         | آسیتوباکتر           |

### نتیجه‌گیری

در این پژوهش نانوفیبرهای پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدین حاوی داروی کلیندامایسین به روش الکتروریسندگی از مخلوط بسیار تهیه شد. برپایه تصویرهای میکروسکوپ الکترونی روشی گسیل میدانی، نانوفیبرهای پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدین/کلیندامایسین با ریخت صاف و بدون گره و با اندازه میانگین ۱۰۹ نانومتر به دست آمد. طیف EDS و نگاشت عنصری نمونه نانوفیبری نشان‌دهنده حضور عناصر C, N, O, S و Cl در نمونه بود. بررسی ماهیت پیوند بین داروی کلیندامایسین با بستر پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدین با نظریه کوانتومی اتم در مولکول نشان‌دهنده برهم‌کنش‌های هیدروژنی قوی بین داروی کلیندامایسین و بستر پلی‌وینیل الکل/پلی‌وینیل پیرولیدین بود. طیف‌سنجی فرسرخ تبدیل فوریه وجود داروی کلیندامایسین در نانوفیبرهای به دست آمده و عدم تغییر ساختار دارو در حین الکتروریسندگی را تایید کرد. برپایه آزمون‌های پادبakterی صورت گرفته، به‌طور مطمئن باکتری سودوموناس آئروجینوزا نسبت به محلول بسیار کلیندامایسین الکتروریسندگی شده و نشده مقاوم است. باکتری آسیتوباکتر به محلول بسیار الکتروریسی نشده مقاوم، ولی به نانوفیبر بسیار حساس بود. محلول بسیار کلیندامایسین الکتروریسی شده و نشده بر استافیلوکوکوس اورئوس اثربخش بود. با توجه به نتیجه‌های به دست آمده، نانوفیبرهای بسیار کلیندامایسین هم به صورت محلول و هم پیچ پوستی در درمان عفونت‌های پوستی کارآمد هستند.

آسیتوباکتر به بسیاری از پادزیست‌ها مقاوم است که نتیجه‌های آزمون هم این مطلب را تایید می‌کند (جدول ۴). کلیندامایسین به این باکتری اثر متوسطی دارد، ولی نانوفیبر بسیار حاوی کلیندامایسین اثر خوبی دارد و هاله عدم رشد به نسبت خوبی را نشان می‌دهد (شکل ۱۰، ۱۷ میلی‌متر). بنابراین، برای بسیاری از عفونت‌های پوستی ناشی از آسیتوباکتر می‌تواند کاربرد داشته باشد.

جدول ۴ اثر داروهای متفاوت بر باکتری

### آسیتوباکتر

| نوع دیسک پادزی‌نگاره | قطر هاله عدم رشد (میلی‌متر) | میزان حساسیت |
|----------------------|-----------------------------|--------------|
| جنتامایسین           | مشاهده نشد                  | مقاوم        |
| پنی‌سیلین            | مشاهده نشد                  | مقاوم        |
| کلیندامایسین         | ۱۷                          | نیمه‌حساس    |
| نیتروفوران‌توبین     | مشاهده نشد                  | مقاوم        |
| سیپروفلوکساسین       | مشاهده نشد                  | مقاوم        |
| آزیترومایسین         | مشاهده نشد                  | مقاوم        |
| ایمی‌پنم             | مشاهده نشد                  | مقاوم        |
| آموکسی‌سیلین         | مشاهده نشد                  | مقاوم        |

نتیجه‌های آزمون MBC و MIC بر محلول بسیار کلیندامایسین الکتروریسی نشده

با توجه به نتیجه‌های انجام آزمون MBC و MIC (جدول ۵)، محلول‌های بسیار الکتروریسی شده و الکتروریسی نشده حاوی کلیندامایسین اثری روی باکتری سودوموناس آئروجینوزا ندارند، ولی اثرگذاری خوبی بر باکتری استافیلوکوکوس اورئوس دارند.

مراجع

- [1] Li Y, Dong T, Li Z, Ni S, Zhou F, Alimi OA, Chen S, Duan B, Kuss M, Wu S. Review of advances in electrospinning-based strategies for spinal cord regeneration. *Mater Today Chem.* 2022;24:100944. doi: **10.1016/j.mtchem.2022.100944**
- [2] Han WH, Wang MQ, Yuan JX, Hao CC, Li CJ, Long YZ, Ramakrishna S. Electrospun aligned nanofibers: A review. *Arab J Chem.* 2022;15(11):104193. doi: **10.1016/j.arabjc.2022.104193**
- [3] Kanjwal MA, Ghaferi AA. Hybrid nanofibers opportunities and frontiers – A review. *J Environ Chem Eng.* 2022;10(6):108850. doi: **10.1016/j.jece.2022.108850**
- [4] Sakpal D, Gharat S, Momin M. Recent advancements in polymeric nanofibers for ophthalmic drug delivery and ophthalmic tissue engineering. *Biomater Adv.* 2022;141:213124. doi: **10.1016/j.bioadv.2022.213124**
- [5] Kumar R, Badogu K, Kour K, Farooq S, Singh R. Hydrogel-Nanofiber composites for tissue reconstruction applications: A state of the art review. In: Hashmi MSJ, editor. *Encyclopedia of Materials: Plastics and Polymers.* Amsterdam: Elsevier; 2022. p. 306-316.
- [6] El-Aswar EI, Ramadan H, Elkik H, Taha AG. A comprehensive review on preparation, functionalization and recent applications of nanofiber membranes in wastewater treatment. *J Environ Manag.* 2022;301:113908. doi: **10.1016/j.jenvman.2021.113908**
- [7] Min T, Zhou L, Sun X, Du H, Zhu Z, Wen Y. Electrospun functional polymeric nanofibers for active food packaging: A review. *Food Chem.* 2022;391:133239. doi: **10.1016/j.foodchem.2022.133239**
- [8] Yan J, Su Q, Xiao W, Wu Z, Chen L, Tang L, Zheng N, Gao J, Xue H. A review of nanofiber membranes for solar interface evaporation. *Desalination,* 2022;531:115686. doi: **10.1016/j.desal.2022.115686**
- [9] Braghirolli DI, Steffens D, Pranke P. Electrospinning for regenerative medicine: A review of the main topics. *Drug Discov. Today.* 2014;19(6):743-753. doi: **10.1016/j.drudis.2014.03.024**
- [10] Balusamy B, Celebioglu A, Senthamizhan A, Uyar T. Progress in the design and development of “fast-dissolving” electrospun nanofibers based drug delivery systems-A systematic review. *J Control Release.* 2020;326:482-509. doi: **10.1016/j.jconrel.2020.07.038**
- [11] Wu S, Dong T, Li Y, Sun M, Qi Y, Liu J, Kuss MJ, Chen S, Duan B. State-of-the-art review of advanced electrospun nanofiber yarn-based textiles for biomedical applications. *Appl Mater Today.* 2022;27:101473. doi: **10.1016/j.apmt.2022.101473**
- [12] Ghafoor B, Aleem A, Najabat MA, Mir M. Review of the fabrication techniques and applications of polymeric electrospun nanofibers for drug delivery systems. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2018;48:82-87. doi: **10.1016/j.jddst.2018.09.005**
- [13] Aynali F, Balci H, Doganci E, Bulus E. Production and characterization of non-leaching antimicrobial and hydrophilic polycaprolactone based nanofiber mats. *Eur Polym J.* 2021;149:110368. doi: **10.1016/j.eurpolymj.2021.110368**
- [14] Houang ZM, Zhang YZ, Ramakrishna S, Lim CT. Electrospinning and mechanical characterization of gelatin nanofibers. *Polymer.* 2004;45(15):5361-5368. doi: **10.1016/j.polymer.2004.04.005**
- [15] Hulupi M, Haryadi H. Synthesis and characterization of electrospinning PVA nanofiber-crosslinked by glutaraldehyde. *Mater Today: Proc.* 2019;13:199-204. doi: **10.1016/j.matpr.2019.03.214**

- [16] Aslam M, Kalyar MMA, Zulfigar AR. Polyvinyl alcohol: A review of research status and use of polyvinyl alcohol based nanocomposites. *Polym Eng Sci.* 2018;58(12):2119-2132. doi: **10.1002/pen.24855**
- [17] Yu H, Xu X, Chen X, Hao J, Jing X. Medicated wound dressings based on poly(vinyl alcohol)/poly(*N*-vinyl pyrrolidone)/chitosan hydrogels. *J Appl Polym Sci.* 2006;101(4):2453-2463. doi: **10.1002/app.23344**
- [18] Sill TJ, Von Recum HA. Electrospinning: Applications in drug delivery and tissue engineering. *Biomater.* 2008;29:1989-2006. doi: **10.1016/j.biomaterials.2008.01.011**
- [19] Tarun K, Gobi N. Calcium alginate/PVA blended nanofibre matrix for wound dressing. *Indian J Fibre & Textile Res.* 2012; 37:127-132.
- [20] Hadipour-Goudarzi E, Montazer M, Latifi M, Ghare Aghaji AA. Electrospinning of chitosan/sericin/PVA nanofibers incorporated with in situ synthesis of nano silver. *Carbohydr Polym.* 2014;113:231-239. doi: **10.1016/j.carbpol.2014.06.082**
- [21] Li X, Kanjwal MA, Lin L, Chronakis IS. Electrospun polyvinyl-alcohol nanofibers as oral fast-dissolving delivery system of caffeine and riboflavin. *Colloids Surf B: Biointerfaces.* 2013;103:182-188. doi: **10.1016/j.colsurfb.2012.10.016**
- [22] Mabrouk M, Mostafa AA, Oudadesse H, Mahmoud AA, El-Gohary MI. Effect of ciprofloxacin incorporation in PVA and PVA bioactive glass composite scaffolds. *Ceram Inter.* 2013;40(3):4833-4845. doi: **10.1016/j.ceramint.2013.09.033**
- [23] Zhang W, Chen M, Diao G. Electrospinning  $\beta$ -cyclodextrin/poly(vinyl alcohol) nanofibrous membrane for molecular capture. *Carbohydr Polym.* 2011;86(3): 1410-1416. doi: **10.1016/j.carbpol.2011.06.062**
- [24] Won JJ, Nirmala R, Navamathavan R, Kim HY. Electrospun core-shell nanofibers from homogeneous solution of poly(vinyl alcohol)/bovine serum albumin. *Int J Biol Macromol.* 2012;50(5):1292-1298. doi: **10.1016/j.ijbiomac.2012.04.007**
- [25] Kenawy ER, Abdel-Hay F, El-Newehy MH, Wnek GE. Controlled release of ketoprofen from electrospun poly(vinyl alcohol) nanofibers. *Mater Sci Eng.* 2007;459(1-2):390-396. doi: **10.1016/j.msea.2007.01.039**
- [26] Sun XZ, Williams GR, Hou XX, Zhu LM. Electrospun curcumin-loaded fibers with potential biomedical applications. *Carbohydr Polym.* 2013;94(1):147-153. doi: **10.1016/j.carbpol.2012.12.064**
- [27] Nagy ZK, Nyúl K, Wagner I, Molnár K, Marosi Gy. Electrospun water soluble polymer mat for ultrafast release of Donepezil HCl. *Express Polym Lett.* 2010;4(12):763-772. doi: **10.3144/expresspolymlett.2010.92**
- [28] Wang J, Hao S, Luo T, Zhou T, Yang X, Wang B. Keratose/poly(vinyl alcohol) blended nanofibers: Fabrication and biocompatibility assessment. *Mater Sci Eng: C.* 2017;72:212-219. doi: **10.1016/j.msec.2016.11.071**
- [29] Sanki UK, Mandai BK, Chandrakala V. Comparative pharmacokinetics study of two different clindamycin capsule formulations: A randomized, two-period, two-sequence, two-way crossover clinical trial in healthy volunteers. *Arzneimittel-forschung.* 2011;61(9):538-543. doi: **10.1055/s-0031-1296241**
- [30] Oertel R, Schubert S, Muhlbauer V, Buttner B, Marx C, Kirch W. Determination of clindamycin and its metabolite clindamycin sulfoxide in diverse sewage samples. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2014;21(20):11764-11769. doi: **10.1007/s11356-013-2333-2**
- [31] Raney PM, Tenover FC, Carey RB, MCGowan JE, Pater JB. Investigation of inducible clindamycin and telithromycin resistance in isolates of  $\beta$ -hemolytic streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis.*

- 2006;55(3):213-218. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.01.013
- [32] Mark G, Papich. Saunders handbook of veterinary drugs, Fourth ed. North Carolina: Elsevier; 2016.
- [33] Rahmani F, Ziyadi H, Baghali M, Luo H, Ramakrishna S. Electrospun PVP/PVA nanofiber mat as a novel potential transdermal drug-delivery system for buprenorphine: A solution needed for pain management. Appl Sci. 2021;11(6):2779-28000. doi: 10.3390/app11062779
- [34] Baghali M, Ziyadi H, Faridi Majidi R. Fabrication and characterization of core-shell TiO<sub>2</sub>-containing nanofibers of PCL-zein by coaxial electrospinning method as an erythromycin drug carrier. Polym Bull. 2021;79(3):1729-1749. doi: 10.1007/s00289-021-03591-3
- [35] Nadem S, Ziyadi H, Hekmati m, Baghali M. Cross-linked poly(vinyl alcohol) nanofibers as drug carrier of clindamycin. Polym Bull. 2020;77(11):5615-5629. doi: 10.1007/s00289-019-03027-z
- [36] Desiraju GR. Hydrogen Bridges in Crystal Engineering: Interactions without Borders. Acc Chem Res. 2002;35(7):565-573. doi: 10.1021/ar010054t
- [37] Bader RFW. Atoms in Molecular: A Quantum Theory. Oxford: Oxford University Press; 1990.
- [38] Bushmarinov IS, Lyssenko KA, Antipin M. Atomic energy in the 'Atoms in Molecules' theory and its use for solving chemical problems. Russ Chem Rev. 2009;78(4):283-292. doi: 10.1070/RC2009v078n04ABEH004017
- [39] Popelier PLA. Atoms in Molecules: An Introduction. Harlow: Prentice Hall, 2000.



## Investigating the antibacterial effects of polyvinyl alcohol/polyvinyl pyrrolidone composite nanofiber mat containing clindamycin

S. Yousefi Mogadam<sup>1</sup>, H. Ziyadi<sup>2,\*</sup>, M. Hekmati<sup>3</sup>, F. Seyedi<sup>4</sup>

1. M.Sc. Student of Organic Chemistry, Active Pharmaceutical Ingredients Research Center, Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Assistant Prof. of Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Chemistry, Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Associate Prof. of Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Chemistry, Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. PhD Student of Organic Chemistry, Active Pharmaceutical Ingredients Research Center, Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Abstract:** Due to the expansion and importance of nano fibers in the field of pharmaceutical sciences and the ability to use them as skin patches, in this study, nanofibers carrying clindamycin was obtained from adding pure clindamycin to poly(vinyl alcohol) and poly(vinyl pyrrolidone) polymers followed by electrospinning of polymeric solution. The obtained nanofibers were analyzed by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), atomic force microscope (AFM), scanning electron microscope (SEM), Energy dispersive X-ray spectroscopy (EDS), Element Mapping (EMPA), and contact angle analysis. The nature of the bond between clindamycin drug and poly(vinyl alcohol)/poly(vinyl pyrrolidone) substrate was investigated using the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM). Antibacterial effects of non-electrospun polymer solution and obtained nanofibers mats were investigated on standard strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* and *Staphylococcus aureus* bacteria. According to the obtained results, *Pseudomonas aeruginosa* bacteria was resistant to non-electrospun polymer solution and clindamycin nanofibrous mats. *Acinetobacter* bacteria was resistant to polymer solution, but clindamycin nanofiber had moderate effect on it. Clindamycin nanofibers mats and non-electrospun polymer solution were very effective against *Staphylococcus aureus* bacteria. Therefore, clindamycin nanofibrous mats can be used as transdermal patches to treat infections caused by *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter* bacteria. In addition, the polymer solution can be useful as a medicinal solution in the transdermal treatment of *Staphylococcus aureus* bacterial infections.

**Keywords:** Nanofiber, Clindamycin, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*.