



Semnan University

# Applied Chemistry Today

Journal homepage: <https://chemistry.semnan.ac.ir/>

ISSN: 2981-2437



## Research Article

# Design of thermo-sensitive molecularly imprinted polymers (MIP) and in vitro evaluation of controlled release of Eptifibatide drug

Sharif Kaamyabi<sup>a,\*</sup>, Negar Karimi Hajjishoreh<sup>b</sup>, Abolfazl Akbarzadeh<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Chemistry, Faculty of Basic Sciences, Farhangian University, Tehran, Iran

<sup>b</sup>Health Research Center, Chamran Hospital, Tehran, Iran

<sup>c</sup>Department of Medical Nanotechnology, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

## PAPER INFO

### Article history:

Received: 19/May/2023

Revised: 30/Jul/2023

Accepted: 17/Sep/2023

### Keywords:

Molecular Imprinted Polymer; Nanoparticles; Drug Delivery, Eptifibatide

## ABSTRACT

In this research, a nano polymer was fabricated via the molecular imprinted polymer (MINP) method to transport and control the release of the drug eptifibatide. N-isopropyl acrylamide (NIPAAM), N-vinylidene (NVP), and EGDMA have been used as a temperature-sensitive monomers and cross-linker, respectively. Moreover, by changing the percentage composition of monomers, the drug's potential adsorption, and temperature sensitivity were evaluated and optimized. The sample was examined and confirmed using nuclear magnetic resonance (<sup>1</sup>HNMR), differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA), scanning electron microscope (SEM), and Dynamic light scattering (DLS).

The results related to the in vitro drug eptifibatide demonstrated that the optimization of the nanopolymer composition percentage (MINP4) with has a direct impact on some characteristics such as proper response to ambient temperature, the ability to control response time, adequate size, critical dissolution temperature (LCST), and hydrophilicity of the polymer network. Therefore, due to increasing the half-life of eptifibatide, it could be a suitable carrier to deliver the drug molecules to the desired tissue. also, target selection, mastery of drug distribution control, and sensitivity to temperature are the main factors to enhance the efficiency of nano polymer for drug delivery.

DOI: <https://doi.org/10.22075/CHEM.2023.30691.2178>

© 2024 Semnan University.

This is an open access article under the CC-BY-SA 4.0 license. (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)

\*.Corresponding author: Assistant Professor of organic Chemistry. E-mail address: [sh.kam.1393.cfu.ac.ir](mailto:sh.kam.1393.cfu.ac.ir)

**How to cite this article:** Kaamyabi, S., & Akbarzadeh, A. (2024). Design of thermo-sensitive molecularly imprinted polymers (MIP) and in vitro evaluation of controlled release of Eptifibatide drug. *Applied Chemistry Today*, 19(71), 81-94. (in Persian)

## طراحی نانوپلیمر قالب مولکولی (MINP) حساس به دما و بررسی برون تنی رهش

## کنترل شده داروی اپتی فیبتاید

شریف کامیابی<sup>۱\*</sup>، نگار کریمی حاجی شوره<sup>۲</sup>، ابوالفضل اکبرزاده<sup>۳</sup><sup>۱</sup>گروه شیمی، پردیس شهید چمران، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران<sup>۲</sup>مرکز تحقیقات سلامت، بیمارستان شهید چمران، تهران، ایران<sup>۳</sup>گروه علوم فناوری نانو، دانشکده توسعه علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی، تبریز، ایران

اطلاعات مقاله	چکیده
دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۲/۲۹	در پژوهش حاضر، از روش پلیمر قالب مولکولی (MIP) در سنتز نانو پلیمر هیدروژلی برای حمل و کنترل رهش دارو اپتی فیبتاید استفاده شده است. نانو پلیمر با روش پلیمری شدن رادیکالی از مونومرهای $N$ -ایزوپروپیل آکریل آمید (NIPAAm)، $N$ -وینیل پیرولیدین (NVP) به عنوان مونومر حساس به دما و اتیلن گلیکول دی متاکریلات (EGDMA) به عنوان اتصال دهنده عرضی تهیه شده است. با تغییر ترکیب درصد مونومرها، توانایی جذب دارو و میزان حساسیت به دمای آنها ارزیابی و بهینه شد. نمونه‌ها با استفاده از رزونانس مغناطیسی هسته هیدورژن ( $^1H$ NMR)، دستگاه گرماسنج تفرقی (DSC)، آنالیز حرارتی (TGA)، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) و دستگاه اندازه‌گیری سایز نانوذره‌ها (DLS) بررسی و تایید شد.
بازنگری مقاله: ۱۴۰۲/۰۵/۰۸	مطالعات مربوط به برون تنی دارو اپتی فیبتاید نشان داد که ترکیب درصد مونومرهای نانو پلیمر سنتز شده (MINP4) با بهینه شدن خواص نانو پلیمر از جمله واکنش مناسب نسبت به دمای محیط، قابلیت کنترل زمان پاسخ دهی، اندازه مناسب، دمای انحلال بحرانی (LCST) مناسب‌تر و آبدوستی شبکه پلیمری همراه است. که این ویژگی‌ها موجب افزایش نیمه عمر دارو شده و به عنوان حامل مطمئن برای رساندن مولکول‌های دارو اپتی فیبتاید به بافت مورد نظر عمل می‌نماید بنابراین این سامانه برای کاربرد در دارو رسانی هوشمند و آهسته رهش به طور موثر و چشمگیری امیدوار کننده خواهد بود.
پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۰۶/۲۶	
کلمات کلیدی: پلیمر قالب مولکولی، نانوپلیمر، دارورسانی هدفمند، اپتی فیبتاید.	
DOI: <a href="https://doi.org/10.22075/CHEM.2023.30691.2178">https://doi.org/10.22075/CHEM.2023.30691.2178</a>	

This is an open access article under the CC-BY-SA 4.0 license. (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)

## ۱- مقدمه

سامانه‌های دارورسانی مهندسی شده باعث افزایش اثربخشی دارو برای درمان بیماری‌ها شده و همزمان میزان برهمکنش دارو را با نقاط سالم بدن به حداقل می‌رساند، این هدف را می‌توان با اصلاح زیست فراهمی<sup>□</sup> و کنترل سرعت انتشار عامل به دست آورد [۱]. نانوکامپوزیت‌های حاوی یک پلیمر یا کوپلیمر با نانوذره‌های پراکنده شده در ماتریس پلیمری از جمله موادی هستند که شرایط کاهش سمیت و افزایش ایمنی را فراهم می‌کنند [۲]. البته این نانوکامپوزیت‌ها، به شکل‌های مختلفی (از جمله: پلاکت، لیاف و کروی) باید حداقل یک بعد در محدوده نانومتر داشته باشند. نانوذره‌های مغناطیسی پلیمری برای چندین دهه

<sup>a</sup> bioavailability

در انواع مواد با کارایی بالا در دارورسانی هدفمند و یا عامل دار شدن با داروها استفاده شده‌اند [۳] که در صورت طراحی شیمی مناسب، ایمنی خوبی را از خود نشان می‌دهد، با این حال، چندین مطالعه، به ویژه در داخل بدن، نشان از برخی پیامدهای مضر استفاده از نانوذره‌ها مغناطیسی دارد [۴].

با الهام از برهم‌کنش بیولوژیکی "آنتی ژن-آنتی بادی" و گسترش فناوری جدید برای تولید نسل نو از نانو حفره‌های کاربردی که عملکرد اختصاصی در شناسایی مولکول‌های دارو داشته و دارای چندین جایگاه برای مولکول‌های دارو می‌باشند، روش‌های قالب مولکولی پیشنهاد شده است [۵]، حامل‌های سنتزی با این روش که به (MIP) معروف هستند با روش‌های شیمیایی سنتز می‌شوند و به دلیل دارا بودن ویژگی‌های قالب چون اندازه، شکل، گروه‌های عاملی، توانایی شناسایی مولکول‌های خاص را دارند [۶]، این پلیمرها (MIP)، در صورتی که مورفولوژی و اندازه ذره‌های قابل قبولی داشته باشند می‌توانند به وسیله گروه‌های عاملی با مولکول‌های هدف از طریق نیروهای الکترواستاتیکی، پیوند هیدروژنی و غیره... برهم‌کنش داشته و نمونه زیستی واقعی بارگذاری شده در پلیمر قالب مولکولی را شناسایی و تشخیص دهند [۷]، علاوه بر این سنتز آسان، کم هزینه بودن، تکرار پذیری عالی و پایداری در شرایط سخت، راحتی تهیه در مقیاس بزرگ از امتیازاتی بوده که بر اساس آنها، پلیمرهای قالب مولکولی بسیار مورد توجه قرار گرفته و بطور گسترده‌ای در زمینه‌های تشخیص پزشکی، بررسی مواد غذایی و نظارت بر محیط زیست استفاده می‌شوند [۸ و ۹]، تا کنون، نمونه‌های مختلف از جمله آفت‌کش‌ها و داروهای دامپزشکی، آلاینده‌های محیطی، فلزهای سنگین، به روش قالب مولکولی با مونومرهای شیمیایی و از طریق راهبردهای پلیمری شدن توده‌ای<sup>b</sup>، پراکندگی<sup>c</sup> و درجا<sup>d</sup> و غیره ... با موفقیت انجام شده و توسعه یافته‌اند [۱۰].

با این حال گسترش تحقیقات در پروتئین‌ها و ژن‌ها با توجه ساختار پیچیده آنها، گستردگی عملکرد فیزیولوژی و تغییر ساختار<sup>e</sup> به هنگام شکل‌گیری پلیمر قالب مولکولی همچنین شکستن اتصالات محکم پس از قالب‌گیری با چالش‌هایی روبرو است [۱۱]. در راستای گسترش ظرفیت مناسب پلیمرهای قالب مولکولی در علوم زیستی و شناسایی هدف‌های پروتئینی ویژه، از نانوذره پلی آکریل آمید برای قالب‌گیری پروتئین‌های کمتر آبدوست جهت تهیه مشتقی از پلیمر فلئورسانس سبز<sup>f</sup> (GFP) استفاده شده است که با اضافه کردن محلول آبی مونومرهای و پروتئین هدف به مخلوط حلال غیرقطبی، به روش میکرو امولسیون سنتز شده‌اند [۱۲].

<sup>b</sup> Bulk polymerization

<sup>c</sup> Dispersion polymerization

<sup>d</sup> in situ polymerization

<sup>e</sup> Denaturation

<sup>f</sup> Green fluorescence protein

مطالعه‌های مکرری بر روی پروتئین گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی<sup>g</sup> (EGFR) که جهش در ژن آن باعث رشد و تقسیم بیش از حد سلول‌های و در نهایت سرطانی شدن می‌شود، انجام شده‌است، در تحقیقی که با استفاده از یک پلیمر هسته - پوسته با نقاط کربنی و اصلاح سطحی شده با پالمیتیک اسید به عنوان پلیمر قالب مولکولی برای شناسایی پروتئین (EGFR) طراحی شد، داده‌های حاصل از آن نشان داد که نخست جهت تصویر برداری تومور مناسب بوده و در مراحل بعدی برای دارو رسانی نیز قابل استفاده است [۱۳].

در پژوهشی جهت بارگذاری دارو دوکسوروبیسین، نانوذره‌ای به صورت پلیمر قالب مولکولی با هدف قرار دادن آنتی ژن C125 طراحی شد که هدایت دارو با موفقیت در شرایط آزمایشگاهی صورت گرفت [۱۴]، مشابه آن نانوذره هسته - پوسته با هسته نقطه کوانتومی گرافن اکسید و پوسته پلیمر قالب مولکولی حساس به نور با موفقیت برای دارو رسانی دوکسوروبیسین در باکتری‌ها استفاده شده است [۱۵ و ۱۶].

در مجموع مطالعات نشان می‌دهد که نانو پلیمرهای قالب مولکولی شناساگر پپتید با اندازه زیر ۱۰۰ نانو متر نه تنها جایگزینی برای گیرنده‌های سلولی هستند بلکه به عنوان نانو حامل‌های ویژ برای دارو رسانی نیز کاربرد دارند که در این مطالعه نانو پلیمر قالب مولکولی (MINP) حساس به دما با ویژگی فیزیکوشیمیایی خاص برای بررسی برون تنی و رهش کنترل شده داروی اپتی فیباتاید با ترکیب درصد بهینه مونومرهای و اتصال دهنده عرضی جهت امکان سنجی آن در دارو رسانی هدفمند تهیه شده است.

## ۲- بخش تجربی

### ۲-۱- مواد شیمیایی مورد استفاده

n-هگزان، استونیتریل، بنزن، کلروفرم، بافر فسفات (PBS)، تری اتیل آمین، آزوبیس ایزوبوتیرونیتریل (AIBN)، N-ایزوپروپیل اکریل آمید (NIPAAm)، دارو اپتی فیباتاید<sup>h</sup>، اتیلن گلیکول دی متیل اکریلات (EGDMA)، N-وینیل پیرولیدون (NVP)، متانول، استیک اسید، آمونیوم پرسولفات (APS)، تترا متیل اتیلن دی آمین (TEMED) که از شرکت‌ها مرک آلمان، فلوکا و یا سیگما آلدریج تهیه و استفاده شدند. محلول‌های با استفاده از آب مقطر دوبار تقطیر و یون زدایی شده، تهیه شدند.

### ۲-۲- دستگاه‌های مورد استفاده

دستگاه انکوباتور (IPP55plus) ساخت کمپانی (Mettler Star) آلمان، دستگاه گرماسنج تفرقی (DSC) (Mettler Star)، دستگاه آنالیز جرم سنجی گرمایی (TGA Bahr STA-503)، دستگاه اندازه‌گیری سایز نانوذره‌ها (DLS) (Zetasizer Nano Z) ساخت شرکت Malvern، رزناس مغناطیس هسته هیدروژن (<sup>1</sup>H NMR) به وسیله (Avance 400MHZ Bruker) طیف‌سنج بروکر ثبت شد. تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی به وسیله دستگاه (SEM VEGA2 TESCAN) ساخت شرکت بروکر

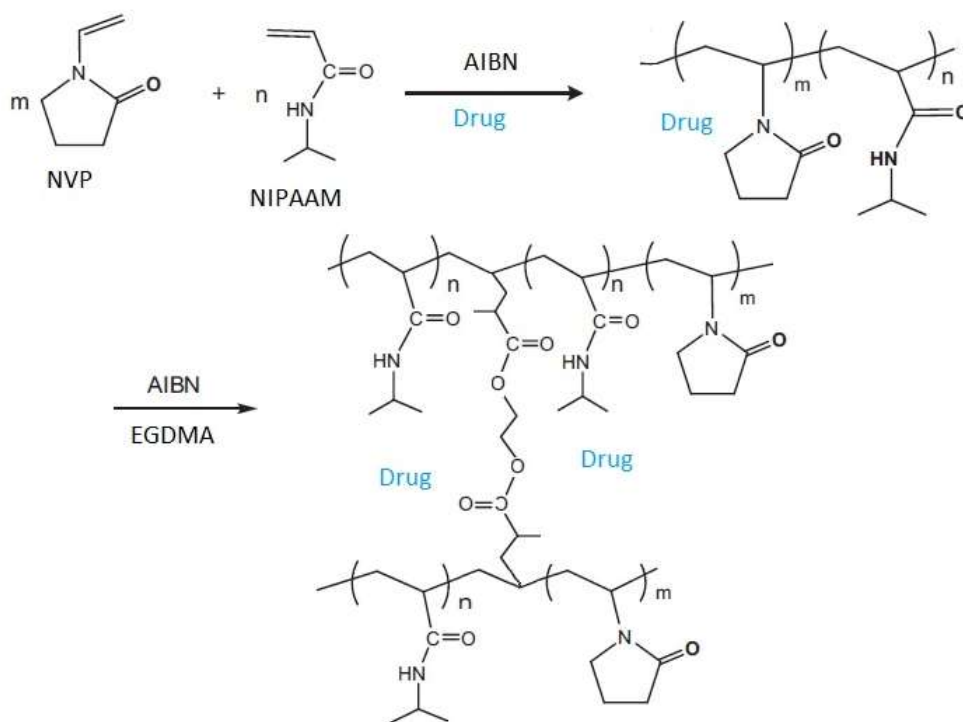
<sup>g</sup> Epidermal growth factor receptor

<sup>h</sup> Eptifibatide drug

کشور چک انجام شد. pH محلول‌های در  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  با دستگاه دیجیتال (WTW Metrohm 827) ساخت کشور سوئیس اندازه‌گیری شد. برای پراکندن کردن نانوذره‌ها از دستگاه اولتراسونیک مدل 4D با نام (Euronda) ساخت کشور ایتالیا استفاده شد. جذب نوری مرئی-فرابنفش به وسیله دستگاه UV-Vis Array Spectrophotometer ثبت شد. بررسی شرایط و امکان رهش دارو کامپوزیت سنتز شده در شرایط شبیه سازی شده به پلاسما بدن، به وسیله امکانات مرکز تحقیقات سلامت انجام شد.

### ۳-۲- سنتز نانو پلیمر قالب مولکولی (MINP)

در یک بالن ۲۵۰ ml سه دهانه با جو نیتروژن و مجهز به همزن مغناطیسی، کندانسور رفلاکس و دو کیف شیردار که یکی شامل محلول آزوبیس ایزوبوتیرونیتریل AIBN (۱۴mg) به عنوان آغازگر و دیگری شامل (۱/۵ ml) اتصال دهنده عرضی EGDMA، در استونیتریل می‌باشند، ۲۰ mg دارو اپتی فیبتاید در ۳۰ ml از مخلوط کلروفرم و استونیتریل در حمام یخ با اولتراسونیک همگن شد و به بالن اضافه شد سپس مخلوط مونومرهای NIPAAAM (۱۰۰ mg)، خالص سازی شده با تبلور مجدد در مخلوط بنزن/n-هگزان) و NVP (۷۰ mg) اضافه شد و همزمان محلول AIBN و EGDMA به صورت قطره قطره به ظرف واکنش افزوده و هم زده شد تا پلیمری شدن انجام شود شکل (۱). مخلوط تا حدود دمای  $60^\circ\text{C}$  حرارت داده شد و انجام واکنش حدود ۸ ساعت با همزدن مداوم کامل شد [۱۷].



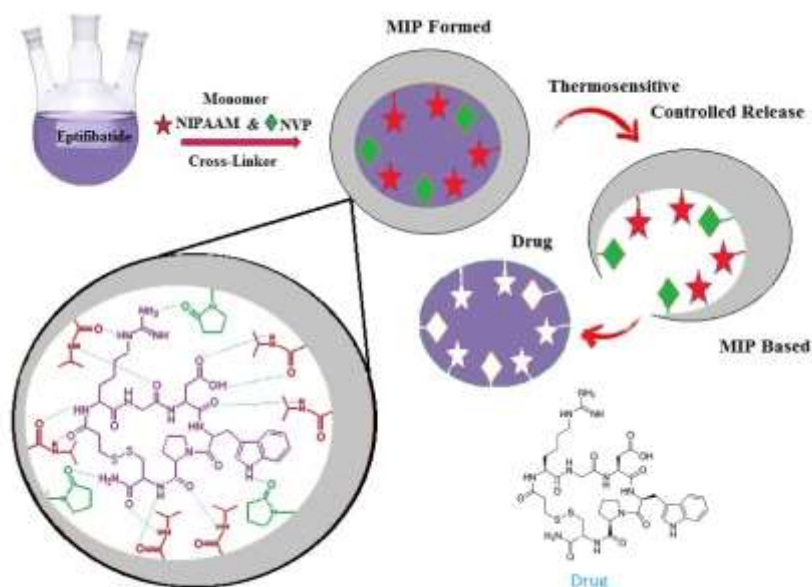
شکل ۱. شمای واکنش پلیمری شدن و ایجاد اتصال عرضی

نظر به اینکه میزان بارگیری، گزینش پذیری و حساسیت پلیمرهای قالب مولکولی به میزان و نسبت مونومرها بستگی دارد لذا به منظور تهیه بهترین نانو پلیمر قالب مولکولی، نسبت های مختلفی از مونومرها و به صورت جدول زیر استفاده و بهینه سازی شدند.

جدول ۱. نسبت ترکیب پلیمرهای قالب مولکول سنتز شده

MINP5	MINP4	MINP3	MINP2	MINP1	
۴	۳	۲	۱	۰	N-وینیل پیرولیدون
۴	۴	۴	۴	۴	N-ایزوپروپیل اکریل آمید

پس از تکمیل فرآیند پلیمری شدن، ذرات پلیمری با مخلوط از محلول متانل و استیک اسید (10/90، v/v، %) شسته شدند تا دارو از حفره های MINP خارج شده و جدا شود شکل (۲) سپس نانو پلیمر در آون خلاء به مدت ۱۲ ساعت در دمای ۵۰°C درجه خشک شد.



شکل ۲. سنتز نانو پلیمر قالب مولکول MINP

## ۲-۴- تهیه هیدروژل حساس به دما

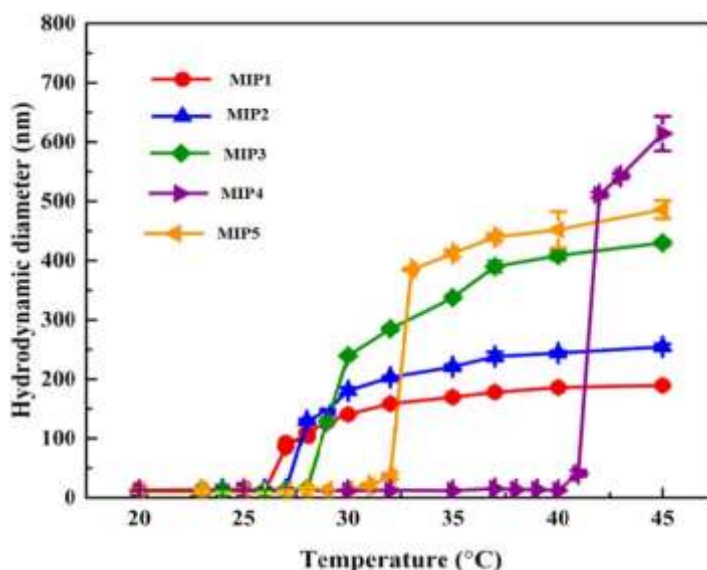
۱g از MINP4 ساخته شده در مرحله قبل را در مقداری از محلول بافر فسفات (PBS) حل کرده و حجم آن به ۱۰ml رسانده می شود سپس ۰/۲۲۸g آمونیوم پرسولفات (APS) و ۰/۱۱۶g تترامتیل اتیلن دی آمین (TEMED) با آب دوبار تقطیر به حجم ۱۰ ml رسانده شده و با محلول اولی مخلوط و در داخل انکوباتور به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ °C قرار داده می شود تا هیدروژل آماده شود.

## ۳- بحث و نتیجه گیری

## ۳-۱- مطالعه ویژگی های حساسیت به دما و دمای (LCST) نانوپلیمر

خواص حرارتی نانوپلیمرهای قالب مولکولی سنتز شده مختلف با توجه به تغییر قطر هیدرودینامیکی پلیمرهای  $(D_{AH})^i$  در اثر حرارت قابل بررسی است، مطابق شکل (۳) با تغییر نسبت مونومرها در نانوپلیمرها سنتز شده، ابتدا تغییرات کم سپس با افزایش ناگهانی در  $(D_{AH})$  مشاهده می شود. در کمتر از دمای LCST نسبت تغییرات قطر نانوپلیمرهای مختلف در حدود ۱۰ نانومتر است که نشان می دهد این نانو ذره های قابلیت آبدار شدن دارند، آبدار شدن نانوپلیمرها در این مرحله ناشی از برهمکنش پیوند هیدروژنی آب و گروه های آبدوست از جمله پیوند های آمیدی و... است که مانع و تجمع و عامل پخش و حلالیت نانو پلیمرها است در نتیجه محلول نانوپلیمرها در طول دما LCST شفاف و زلال هستند با افزایش دما شفافیت خود را از دست داده و مات می شوند حرارت موجب افزایش چندین برابر  $(D_{AH})$  می شود که ناشی از کم آب شدن و جمع شدگی زنجیرها پلیمری توسط برهمکنش های آگریزی ایزوپروپیل می باشد، بنابراین LCST پلیمرهای حساس به حرارت به خوبی با تنظیم نسبت مونومر ها آگریز NIPAAM و آبدوست NVP قابل تنظیم است همانطور که انتظار می رود با افزایش بخش های NVP، LCST نانوپلیمر از محدوده  $25^{\circ}\text{C}$  تا  $40^{\circ}\text{C}$  بالا می رود. بدون شک NVP آب دوستی را افزایش می دهد و منجر به افزایش LCST می شود جالب اینکه، افزودن NVP نه تنها LCST نانوپلیمر را بهبود می بخشد بلکه تجمع بین مولکولی را نیز زمانی که دمای محیط بالاتر از LCST می رود افزایش می دهد که ناشی از پیوندهای آمیدی اضافی می باشد. [۱۸]

طی این پژوهش مناسب ترین نسبت مونومرها در نانوپلیمرها جهت LCST بهینه نانوپلیمر MINP4 است که در نمودار قابل مشاهده است.

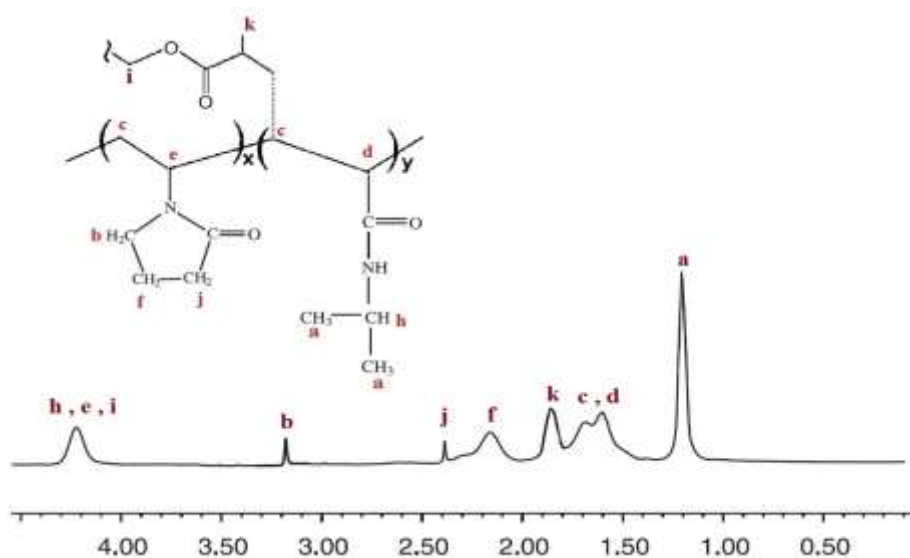


شکل ۳. نمودار میانگین تغییرات قطر هیدرودینامیکی نانو پلیمر ها نسبت به دما در آب DI

<sup>i</sup> Diameter average hydrodynamic

## ۳-۲- مطالعه طیف رزونانس مغناطیس هسته (1H NMR)

طیف رزونانس مغناطیس هسته (1H NMR) در حلال D<sub>2</sub>O اندازه‌گیری شد. همان‌طور که در شکل (۴) دیده می‌شود پیک ناحیه ۱/۲۱ppm مربوط به گروه‌های متیل NIPAAm [۱۹]، پیک ۳/۱۵ppm مربوط به هیدروژن متیلن متصل به اتم N در NVP است [۲۰] که تشکیل کوپلیمر را تایید می‌کند و پیک ناحیه ۱/۶۸ppm مربوط به رزونانس هیدروژن‌ها متیلن زنجیره اصلی پلیمر و پیک ناحیه ۱/۹ppm برای هیدروژن متیلن اتصال دهنده عرضی (EGDMA) است، هیدروژن متیلن حلقه‌های پیرولیدون در ناحیه ۲/۱۵ppm و ۲/۳۹ppm رخ می‌دهد و متیلن گروه ایزوپروپیل و متیلن متصل به حلقه پیرولیدون در پیک‌های ۴/۲۵ppm قابل تشخیص است. نسبت‌های ترکیب مونومرها (NVP/NIPAAm : mol/mol) از سطح زیر پیک‌های a و b قابل تخمین می‌باشد.

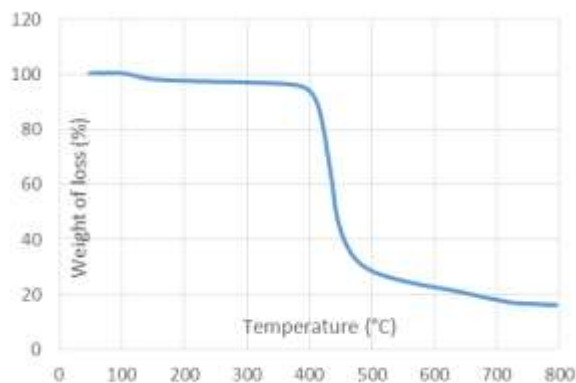


شکل ۴. طیف رزونانس مغناطیس هسته (1H NMR)

## ۳-۳- مطالعه آنالیز جرم سنجی گرمایی (TGA)

پایداری حرارتی پلیمرها از کاهش وزن هنگام گرم کردن تخمین زده می‌شود که منجر به تشکیل فراورده‌های فرار می‌شود، بررسی آنالیز جرم سنجی گرمایی نمونه ۵ mg از نانو پلیمر به عنوانی تابعی از دما در محدوده دمایی محیط تا ۸۰۰°C انجام شد. همان‌طور که در شکل (۵) مشاهده می‌شود تخریب حرارتی از دمای ۱۰۰°C شروع شده و کاهش وزن دمای بالاتر از ۱۰۰°C حدود ۵ درصد می‌باشد که به دلیل دادن مولکول‌های آب جذب شده می‌باشد، همان‌گونه که در منحنی مشخص است یک مرحله با کاهش وزن ۹۱/۵ درصد (۴/۷۵۷mg) در محدوده ۴۰۰ تا ۴۵۰ صورت گرفته که به دلیل تجزیه نانو پلیمر به مونومرها است.

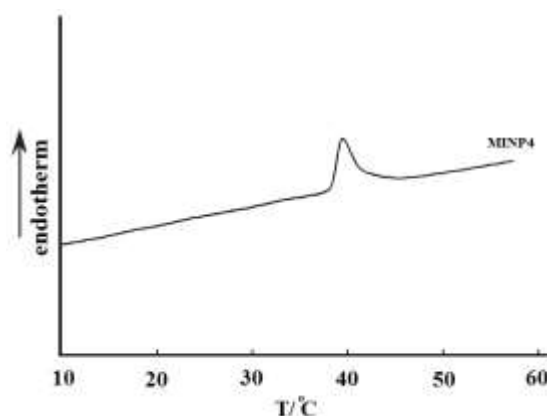




شکل ۵. نمودار آنالیز جرم سنجی گرمایی

#### ۳-۴- مطالعه گرماسنجی (DSC)

نمونه‌های هیدروژل تهیه شده از نانوپلیمرهای سنتز شده جهت تعیین دمای انحلال بحرانی (LCST) در کنار نمونه مرجع درون دستگاه قرار داده شد، در این آزمون نمونه حرارت داده شده با نمونه مرجع مقایسه می‌شود، میزان حرارت اعمال شده به نمونه‌ها برحسب درجه حرارت رسم می‌گردد، همانطور که در شکل (۶) مشاهده می‌شود دمای (LCST) برای نمونه هیدروژلی MINP4 در حدود  $39^{\circ}\text{C}$  با وجود EDGMA که منجر به کاهش دمای جمع شوندگی در پلیمر شده است، می‌باشد که به وسیله پیک گرماگیر قابل مشاهده است. پیک گرماگیر در این محدود حاکی از ایجاد تغییر فاز ناشی از حضور پلیمر حساس به دما است که در دمای زیر  $39^{\circ}\text{C}$  ویژگی آبدوستی و در دمای بالاتر ویژگی آبگریزی سطح را نشان می‌دهد و همچنین نشانگر حضور NVP, NIPAAM و انجام موفق فرایند پلیمریزاسیون نیز می‌باشد.

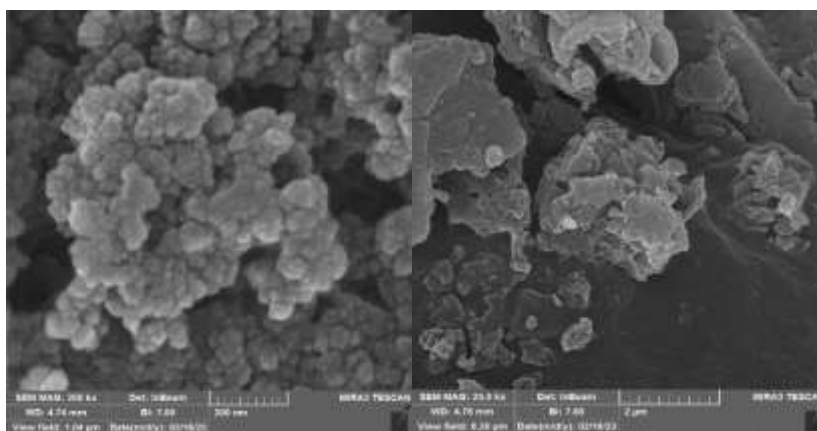


شکل ۶ نمودار دما برحسب حرارت

#### ۳-۵- مطالعه (مورفولوژی) میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)

بررسی ساختار میکروسکوپی نانو پلیمر MINP4 وجود ذرات کروی شکل با توزیع یکسانی را ثابت می‌کند. وجود ابعاد حدود ۴۵ تا ۶۵ نانومتر برای ذره‌های پلیمر قالب مولکولی و مورفولوژی یکنواخت در شکل (۷) گویا این واقعیت است و از آنجای که

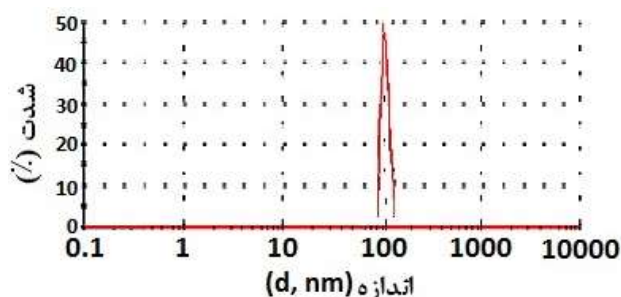
مورفولوژی کروی و ابعاد حامل‌های دارو، نقش بسیار مهمی در دارو رسانی هدفمند دارند تهیه نانوپلیمرهای قالب مولکولی با ابعاد کمتر از ۱۰۰ نانومتر حائز اهمیت است.



شکل ۷. تصاویر SEM مربوط به مورفولوژی کروی

### ۳-۶- مطالعه اندازه نانوذره‌ها (DLS)

بررسی اندازه ذره‌های نانوپلیمرتهپیه شده در اتانول اندازه گیری شد، اندازه گیری سه بار تکرار شد و میانگین اندازه‌ها همانطور که در شکل (۸) نشان داده شده است ۹۹/۲۵ نانومتر بود.



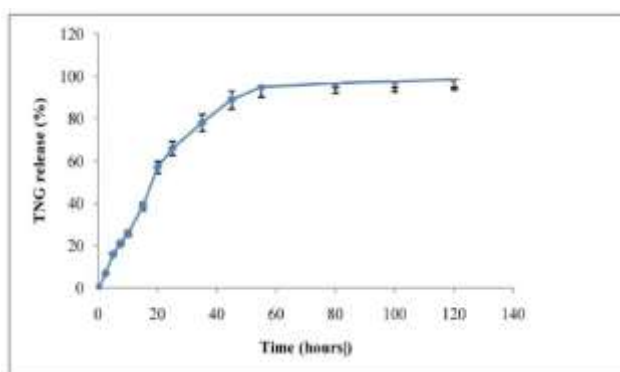
شکل ۸. توزیع اندازه ذره‌های نانوپلیمری

### ۳-۷- آزمایش‌های (in-vitro) در محیط بافری (release)

در شکل (۹) نمودار برون تنی داروی اپتی فیباتید در محلول بافر دی هیدروژن فسفات (pH=۷/۴) در زمان‌های مختلف نشان داده شده است. در اندازه‌گیری ظرفیت جذب نانوپلیمرهای ساخته شده مطابق جدول (۱) مشخص شد که پلیمر MINP4 به علت نسبت مناسب مونومرها بیشترین ظرفیت جذب (۸۷٪) را داشته و از طرفی خواص حرارتی مناسبی را دارا می‌باشد. لذا رهش داروی نانوپلیمر قالب مولکولی MINP4 مورد بررسی قرار گرفت، برای انجام ۴۰ mg نمونه داروی قالب مولکولی شده را در ۳۰ ml محلول بافر (۰/۵ مولار) (۰/۱۵ مول سدیم دی هیدروژن فسفات و ۰/۳۵ مول سدیم هیدروژن فسفات با تنظیم pH=۷/۴) در انکوباتور شیکردار در دمای ۳۷°C قرار داده شد و در فواصل زمانی معین ۳ ml از بخش شفاف محلول نمونه برداری

کرده و همان موقع ۳ml محلول بافر جایگزین گردید. مقدار داروی آزاد شده در نمونه ها را با بررسی طیف UV و رسم منحنی کالیبراسیون اندازه گیری شد.

همین طور که مشخص است نانوحامل به صورتی کاملاً آهسته و طی ۱۲۰ ساعت ۹۷ درصد از اپتی فیباتید را آزاد کرده است هر چند که سرعت اولیه رهش بواسطه جذب سطحی است، اختلاف مشاهده شده در پروفایل رهش نانوپلیمر MINP4 نسبت به موارد گزارش شده قبلی [۲۱] می تواند ناشی از وجود سایت های اختصاصی در حفرات نانوپلیمر قالب مولکولی MINP4 و برهمکنش مولکول هدف و گروه های عاملی مونومرها باشد که در حامل های دیگر وجود نداشت.



شکل ۹. بررسی پروفایل رهش دارو

#### ۴- نتیجه گیری

نانوپلیمر قالب مولکولی MINP4 طی این تحقیق به آسانی سنتز و ویژگی های فیزیکی شیمیایی آن مورد بررسی قرار گرفت بر اساس داده های به دست آمده، نانوپلیمر با دارا بودن پایداری، دمای LCST مناسب، افزایش آب دوستی، ابعاد نانومتری حائز اهمیت، حلالیت در آب، افزایش نیروی بین مولکولی، تورم بسیار بالا، واکنش سریع تر نسبت به دمای خارجی، قابلیت کنترل توسط عوامل محیطی می تواند پاسخگوی بسیاری از چالش های موجود در دارورسانی هدفمند باشد.

وجود نیروی های بین مولکولی موثر، جذب حداکثری دارو و حمل آن را بهبود داده و نانوپلیمر قالب مولکولی ساخته شده را برای حمل دارو اپتی فیباتید بسیار مساعد کرده است، نتایج آزمایش های (in-vitro) نشان داد که پروفایل رهش دارو نسبت به موارد گزارش شده قبلی بعلاوه وجود سایت های اختصاصی در حفرات نانوپلیمر قالب مولکولی به طور قابل ملاحظه ای بهبود یافته است، وجود زنجیره های (NVP) باعث می شود که هیدروژل ها مانند تونل هایی عمل کنند که به مولکول های آب اجازه عبور می دهند و در نتیجه انتشار را سرعت می بخشند و از طرفی ترکیب درصد مناسب مونومرهای نانوپلیمر را برای هیدرولیز انتخابی و رسیدن دارو به بافت هدفمند می سازد. در نتیجه در ارتقاء کیفیت دارو رسانی بسیار حائز اهمیت خواهد بود.

## ۵- تقدیر و تشکر

نویسنده از آزمایشگاه مرکز تحقیقات سلامت دفاعی و معاونت محترم پژوهش مرکز از بابت همکاری صمیمانه قدرانی و تشکر می نماید.

## ۶-مراجع

- [1] Rosen, B. M., Wilson, C. J., Wilson, D. A., Peterca, M., Imam, M. R., Percec, V. (2009). Dendron-mediated self assembly, disassembly, and self-organization of complex systems. *Chem Rev*, 109, 6275–540.
- [2] Kaamyabi, Sh. (2021). Synthesis and characterization of gold coated iron oxide nanoparticles for use in hyperthermia. *Applied Chemistry*, 16(61), 71-84. (in persian)
- [3] Rezanejade Bardajee, Gh., Monfared, A., & Rezaei, M. R. (2021). Synthesis and Characterization of a magnetic multi walled carbon nanotubes nanocomposite hydrogel based on poly ((2-dimethylamino) ethyl methacrylate) grafted onto sodium alginate. *Applied Chemistry*, 16(61), 9-24. (in persian)
- [4] Sun, Z., Worden, M., Thliveris, J. A., et al. (2016). Biodistribution of negatively charged iron oxide nanoparticles (IONPs) in mice and enhanced brain delivery using lysophosphatidic acid (LPA). *Nanomedicine*, 12(7), 1775–1784.
- [5] Wulff, G., Gross, T., Schonfeld, R. (1997). Enzyme Models Based on Molecularly Imprinted Polymers with Strong Esterase Activity. *Angew Chem Int Ed*, 36, 1962.
- [6] Chen, L. X., Wang, X. Y., Lu, W. H., Wu, X. Q., Li, J. H. (2016). Molecular imprinting: perspectives and applications. *Chem Soc Rev*, 45, 2137.
- [7] Li, Q. J., Ling, B. P., Jiang, L. D., Ye, L. (2018). A paradigm shift design of functional monomers for developing molecularly imprinted polymers. *Chem Eng J*, 350, 217.
- [8] Jalili, R., Khataee, A., Rashidi, M. R., Razmjou, A. (2020). Detection of penicillin G residues in milk based on dual-emission carbon dots and molecularly imprinted polymers. *Food Chem*, 314, 126172.
- [9] Esmailpour, M., Larimi, A., Ghahramanfar, M., & Faghihi, M. (2022). Ethylenediaminetetraacetic acid coated  $Fe_3O_4@SiO_2$  nanocomposite: An effective adsorbent for the removal of copper ions from aqueous system. *Applied Chemistry*, 17(65), 45-54.
- [10] Seo, S. D., Kang, K. C., Jeong, J. W., Lee, S. M., Lee, J. D., Kim, D. H. (2020). Preparation and Characterization of Poly Methyl Methacrylate/Clay Nanocomposite Powders by Microwave-Assisted In-Situ Suspension Polymerization. *J Nanosci Nanotechnol*, 20, 4193.
- [11] Luo, J., Huang, J., Cong, J. J., Wei, W., Liu, X. Y. (2017). Double Recognition and Selective Extraction of Glycoprotein Based on the Molecular Imprinted Graphene Oxide and Boronate Affinit. *ACS Appl Mater Interfaces*, 9, 7735.

- [12] Zeng, Z., Hoshino, Y., Rodriguez, A., Yoo, H., Shea, K. J. (2010). Synthetic Polymer Nanoparticles with Antibody-like Affinity for a Hydrophilic Peptide. *ACS Nano*, 4, 199–204.
- [13] Zhang, Y., Li, S., Ma, X. T., He, X. W., Li, W. Y., Zhang, Y. K. (2020). Carbon dots-embedded epitope imprinted polymer for targeted fluorescence imaging of cervical cancer via recognition of epidermal growth factor receptor. *Microchim Acta*, 187, 228.
- [14] Han, S., Su, L., Zhai, M., Ma, L., Liu, S., Teng, Y. (2019). A molecularly imprinted composite based on graphene oxide for targeted drug delivery to tumor cells. *J Mater Sci*, 54, 3331–3341.
- [15] Xu, Y., Hu, X., Guan, P., Du, C., Tian, Y. Ding, S., Li, Z., Yan, C. (2019). A novel controllable molecularly imprinted drug delivery system based on the photothermal effect of graphene oxide quantum dots. *J Mater Sci*, 54, 9124–9139.
- [16] Ferdose, R., Zirak, M., & Saraei, M. (2022). Cellulose Nanofibers/SiO<sub>2</sub> Nanocomposite: Preparation, Characterization and pH-Controlled Doxorubicin Delivery Properties. *Applied Chemistry*, 17(65), 91-100.
- [17] Li, C., Ma, Y., Niu, H. and Zhang, H. (2015). Hydrophilic Hollow Molecularly Imprinted Polymer Microparticles with Photo- and Thermoresponsive Template Binding and Release Properties in Aqueous Media. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 7, 27340–27350.
- [18] Ebrahimi, E., Khandaghi, A. A., Valipour, F., Babaie, S., Asghari, F., Motaali, S., Abbasi, E., Akbarzadeh, A., Davaran, S. (2016). In vitro study and characterization of doxorubicin-loaded magnetic nanoparticles modified with biodegradable copolymers. *Artificial cells nanomedicine and biotechnology*, 44, 550-558
- [19] Badiger, M. V., Rajamohanam, P. R., Kulkarni, M. G., Ganapathy, S., Mashelkar, R. A. (1991). Proton MASS-NMR: a new tool to study thermoreversible transition in hydrogel. *Macromolecules*, 24(1), 106–11.
- [20] Erdemi, H., Bozkurt, A. (2004). Synthesis and characterization of poly (vinylpyrrolidone-co vinylphosphonic acid) copolymers. *Eur Polym J*, 40(8), 1925–9.
- [21] Li, G., Guo, L., Chang, X., Yang, M. (2012). Thermo-sensitive chitosan based semi-IPN hydrogels for high loading and sustained release of anionic drugs. *Int J Biol Macromol*, 50(4), 899–904.

