

سنتز و شناسایی نانوکامپوزیت پلیمری قالب مولکولی حساس به دما بر پایه پلی-N-ایزوپروپیل آکریل آمید بر سطح گرافن اکسید برای بارگیری و رهایش کنترل شدهی داروی دوپامین

سمیه اشرفزاده، بهاره حیدری، رؤیا صدقی*

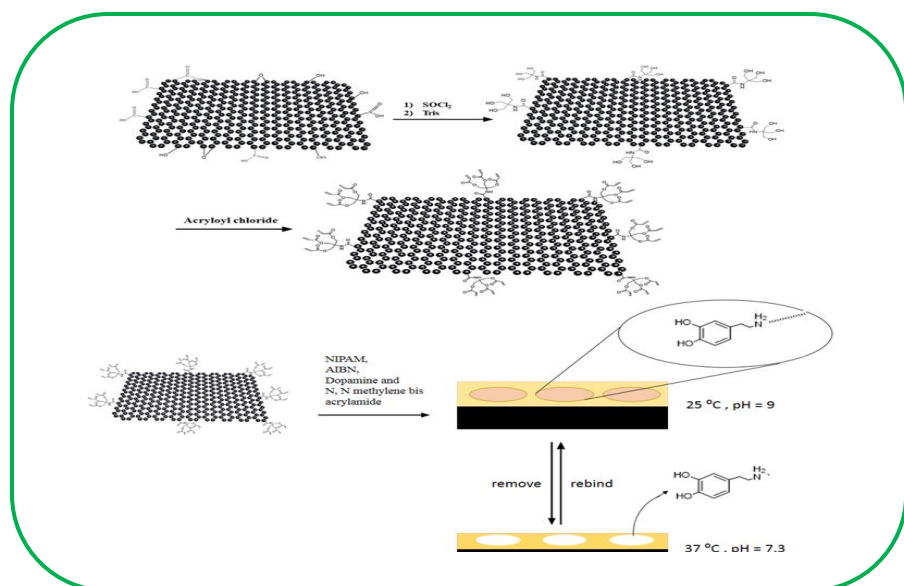
گروه شیمی پلیمر و مواد، دانشکده علوم شیمی و نفت، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ پذیرش: ۹ اسفند، ۱۴۰۲

تاریخ دریافت: ۲۰ دی، ۱۴۰۲

چکیده: این تحقیق سنتز موفق یک نانوکامپوزیت پلیمری پاسخگو به دما را ارائه می‌کند که به منظور جذب و رهایش کنترل شدهی داروی دوپامین طراحی شده است. این نانوکامپوزیت شامل یک لایه‌ی پلی-N-ایزوپروپیل آکریل آمید بر روی سطح نانوصفحات گرافن اکسید اصلاح شده می‌باشد. پلی-N-ایزوپروپیل آکریل آمید که به دلیل حساسیت به دما شناخته شده است، در اینجا نقشی اساسی در تسهیل دارورسانی دوپامین ایفا می‌کند. اصلاح گرافن اکسید شامل یک فرآیند دو مرحله‌ای با استفاده از هیدروکسی‌متیل آمینومتان و آکریلوئیل کلرید بود که گروه‌های عاملی آکريلات را روی سطح آن ایجاد کرد. در مرحله بعد، پلی-N-ایزوپروپیل آکریل آمید با روش قالب‌گیری مولکولی در حضور داروی دوپامین، از طریق پلیمریزاسیون رادیکالی روی سطح نانوصفحات گرافن اکسید عامل‌دار شده پلیمریزه شد. پس از حذف مولکول دوپامین از ساختار حاصل، یک پلیمر قالب مولکولی روی صفحات گرافن اکسید (GO@DA-MIP) به دست آمد. نانوکامپوزیت سنتز شده به وسیله‌ی طیف‌سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه، میکروسکوپ الکترونی روبشی و آنالیز پراش پرتو ایکس شناسایی شد. این تحقیق با مطالعه سینتیک و ایزوترم جذب دارو توسط نانوکامپوزیت و همچنین بررسی رهایش دارو در دماها و pHهای مختلف ادامه یافت. توانایی GO@DA-MIP در جذب انتخابی دوپامین در حضور آنالوگ این دارو نیز مورد بررسی قرار گرفت. نتایج کلی نشان‌دهنده‌ی پاسخگویی به دما در GO@DA-MIP متناسب با هدف دارورسانی دوپامین و تاثیر تسهیل‌کننده‌ی pH بر رهایش این دارو بود.

کلید واژه: پلیمر حساس به دما؛ پلیمر قالب مولکولی هوشمند؛ پلی-N-ایزوپروپیل آکریل آمید؛ رهایش کنترل شده؛ گرافن اکسید.



۱- مقدمه

دوپامین یک ترکیب آلی از دسته‌ی کتکول‌آمین‌ها است که نقش‌های مهمی، از جمله به‌عنوان انتقال‌دهنده‌ی عصبی برای عملکرد مغز در بدن به عهده دارد. این ماده از آمینواسید تیروزین مشتق شده و پیش‌ماده‌ای برای تولید اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین و هم‌چنین یکی از انتقال‌دهنده‌های عصبی اصلی در سیستم عصبی حرکات ارادی مغز است. بیماری‌های عصبی متعددی در رابطه با اختلال عملکرد دوپامین در سیستم عصبی وجود دارد که یکی از مهم‌ترین آن‌ها بیماری پارکینسون می‌باشد [۱]. پارکینسون یک اختلال عصبی است که علت آن تخریب نورون‌های دوپامینرژیک دستگاه عصبی می‌باشد. با این که این بیماری دومین بیماری شایع تخریب سیستم عصبی است که حدود یک درصد از افراد سال‌خورده‌ی بالای ۶۰ سال را مبتلا می‌کند، اما هنوز درمان قطعی برای این بیماری وجود نداشته و درمان دارویی مبتنی بر تجویز خوراکی دوپامین و داروهای دوپامینرژیک تنها با کاهش علائم بیماری همراه هستند. مشکلات متعددی برای اثرگذاری در تجویز خوراکی دوپامین وجود دارد که مهم‌ترین آن‌ها نیمه عمر کم این دارو در گردش خون، سرعت تخریب بالا و عوارض جانبی متعددی از جمله حالت تهوع، کاهش فشار خون و حرکت پریشی می‌باشد. اما با وجود تمام این مشکلات در حال حاضر تنها راه درمانی بیماری پارکینسون تجویز داروی دوپامین است که به‌خاطر بازده کم در رسیدن دارو به محل فعالیت آن، باید در دوزهای بالا مصرف شود که این خود باعث افزایش عوارض جانبی آن نیز خواهد شد [۲].

اخیراً فناوری نانو نشان داده است که قادر به ارائه‌ی ابزارهای مفید و با ارزشی برای تشخیص و درمان بیماری‌ها در زمینه‌های مختلف پزشکی از جمله اختلالات عصبی می‌باشد. استفاده از نانوذرات در دارورسانی دارای مزایای گوناگونی است که باعث از میان برداشتن محدودیت‌های داروهای سنتی می‌شود. افزایش فراهمی زیستی و نیمه عمر دارو، ایجاد رهایش تدریجی و دارورسانی اختصاصی به بافت هدف از جمله‌ی این مزایا هستند [۲].

پلیمرهای قالب مولکولی سنتزی امروزه یکی از زمینه‌های جالب در علوم شیمی و فناوری نانو هستند. قالب‌گیری پلیمرها

در سطوح مولکولی در واقع ایجاد جایگاه‌ها یا حفره‌هایی دائمی در ساختار پلیمر شبکه‌ای است، که این حفره‌ها باعث ایجاد خاصیت پذیرندگی در پلیمر نسبت به مولکول یا گروهی از مولکول‌های خاص خواهد شد. ایجاد این حفره‌ها به‌وسیله سنتز پلیمر با حضور مولکولی خاص در محیط واکنش انجام می‌پذیرد. این مولکول که پلیمر در اطراف آن شبکه‌ای می‌شود همان مولکول قالب است و بعد از تشکیل پلیمر آن را از ساختار شبکه خارج می‌کنند که حاصل آن ایجاد حفره‌ها یا جایگاه‌هایی با خاصیت انتخاب‌پذیری در شبکه پلیمری است. این جایگاه‌ها توانایی پذیرش مولکول قالب را براساس اندازه، شکل و شاید مهم‌تر از همه گروه‌های عاملی در ساختار آن‌ها، دارند که باعث افزایش قدرت شناسایی مولکول قالب به‌وسیله‌ی پلیمر می‌شود. این پلیمرها به‌عنوان پلیمرهای قالب مولکولی (MIP) شناخته شده‌اند.

در دهه‌های گذشته با الهام از پاسخ گیاهان در طبیعت به تغییرات محیطی، گروه جدیدی از مواد پاسخگو به محیط معرفی شدند که هر کدام با توجه به ماهیت ساختاری خود قادر به پاسخگویی به تغییرات دمایی [۴-۶]، رطوبتی [۷]، نوری [۸] و [۹] میدان الکتریکی [۱۰]، حلال [۱۱]، میدان مغناطیسی [۱۲] و یا pH [۱۳-۱۵] هستند. در میان این مواد و در گروه مواد پاسخگو به تغییرات دمایی، پلی-N-ایزوپروپیل آکریل‌آمید (PNIPAM) پلیمری است که بیشترین تحقیقات را به‌خود اختصاص داده است [۱۶-۲۰]. در زنجیره PNIPAM دو گروه آب‌دوست آمیدی و آب‌گریز ایزوپروپیل وجود دارد که در دماهای بالاتر از پایین‌ترین دمای بحرانی محلول (LCST) این پلیمر (۳۲ °C)، برهم‌کنش‌های آب‌گریز گروه ایزوپروپیل غالب بوده و باعث شکل‌گیری ساختار کروی در زنجیر پلیمر می‌شود [۲۱ و ۲۲]. برعکس در دماهای پایین‌تر از LCST به‌دلیل افزایش برهم‌کنش‌های آب‌دوست، پلیمر متورم شده و حجم زنجیره‌های آن افزایش می‌یابد [۲۳].

یکی از مسائل مورد توجه در سیستم‌های دارورسانی، نسبت سطح به حجم در حامل دارویی است که می‌تواند بر مقدار بارگیری و جذب دارو توسط حامل تاثیرگذار باشد. جذب بیشتر باعث رهایش تدریجی دارو در مدت زمان بیشتری خواهد شد. گرافن، آرایش دوبعدی منظم و تک‌لایه‌ای از اتم‌های کربن در شبکه‌ی بلوری است که اگر چه به تازگی شناخته شده است اما

مسئله باعث تسهیل رهائش دارو در شرایط محیطی خون می-شود.

نهایتاً طراحی کلی نانوکامپوزیت به منظور جذب انتخابی و رهائش کنترل شده‌ی داروی دوپامین انجام گردید و پس از شناسایی ساختار حاصل به وسیله روش‌های مختلف، عملکرد آن نیز در جذب و رهائش کنترل شده و انتخابی دوپامین مورد بررسی قرار گرفت تا به توان این سیستم پیشنهادی را در جهت افزایش فراهمی زیستی دوپامین و رهائش تدریجی آن معرفی کرد.

۲- روش های تجربی و تئوری

۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاه‌های مورد نیاز

مواد شیمیایی مورد استفاده در این پژوهش شامل پتاسیم پرسولفات، تیونیل کلرید، فسفر پنتا اکسید، آکریلوییل کلرید، تریس (هیدروکسی متیل) آمینومتان، تری اتیل آمین، آزوبیس ایزو بوتیرونیتریل (AIBN)، دی متیل فرم آمید، متیلن بیس-آکریل آمید و NIPAM از محصولات شرکت مرک و سولفوریک اسید (۹۸٪) محصول شرکت امرتات شیمی می‌باشد.

از دستگاه طیف‌سنج مادون قرمز تبدیل فوری (FT-IR) مدل BOMEN MB-series با استفاده از قرص‌های KBr برای شناسایی و اثبات گروه‌های عاملی محصولات سنتزی استفاده شد.

بررسی الگوی پراش پرتوی ایکس برای آنالیز بلورشناسی مواد با استفاده از دستگاه پراش پرتو ایکس XD-3A همراه با تابش $Cu K\alpha$ استفاده گردید.

مطالعه‌ی مورفولوژی سطح در مواد سنتز شده توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) مدل KYKY-EM3200 انجام شد.

طیف‌سنجی فرابنفش-مرئی (UV-Vis)، با استفاده از دستگاه Shimadzu 2100 در محدوده طول موج ۲۰۰ تا ۷۰۰ nm انجام شد.

۲-۲- سنتز گرافن اکسید

برای سنتز GO از روش اصلاح شده‌ی هامر استفاده شد [۲۸]. برای این کار ۵ g از پودر گرافیت با مخلوط ۲۵ mL سولفوریک اسید غلیظ، ۵ g پتاسیم پرسولفات و ۵ g از فسفر پنتا اکسید برای ۶ ساعت در دمای $80^{\circ}C$ تحت رفلکس و

توانسته کاربردهای زیادی در طیف وسیعی از علوم مختلف از فیزیک کوانتومی گرفته تا زیست‌مواد و نانوداروها پیدا کند. علاوه بر خواص ویژه‌ی فیزیکی، گرافن دارای خواص مهمی مانند زیست‌سازگاری و نسبت سطح به حجم بالا می‌باشد که باعث شده تا این ماده گزینه‌ی خوبی برای استفاده در سیستم‌های دارورسانی و زیست‌پزشکی باشد [۲۴]. مقدار مساحت ویژه‌ی گرافن در حدود 2600 متر مربع بر گرم تخمین زده شده است که از تمام مواد شناخته شده تا کنون، بیشتر می‌باشد [۲۵]. گرافن اکسید (GO) شکل اکسید شده‌ی گرافن می‌باشد که به وسیله اکسایش شدید پودر گرافیت سنتز می‌شود. این ماده با داشتن گروه‌های عاملی اکسیژن‌دار مختلف بر روی سطح و لبه‌های صفحات خود توانایی زیادی برای اصلاح دارد [۲۶] و [۲۷].

در این پژوهش سعی بر سنتز نانوکامپوزیت پلیمری قالب-گیری شده حساس به محرک‌های طبیعی بوده تا مطابق با شرایط دمایی و pH خون، قادر به رهائش تدریجی داروی دوپامین باشد. به این منظور ابتدا GO سنتز شده و دو مرحله اصلاح بر روی آن انجام شد تا در نهایت گروه‌های عاملی آن با گروه‌های آکریلات جایگزین شوند. در مرحله اول GO به وسیله-ی تیونیل کلرید و تریس (هیدروکسی متیل آمینو) متان و در مرحله دوم به وسیله‌ی آکریلوییل کلرید اصلاح شد و در پایان با ظهور گروه‌های وینیلی در صفحات، قابلیت پلیمریزاسیون در سطح گرافن ایجاد شد. پوشش پلیمری قالب‌گیری شده با دوپامین بر روی نانوصفات GO اصلاح شده با استفاده از مونومر N-ایزوپروپیل آکریل آمید و اتصال‌دهندی عرضی متیلن بیس آکریل آمید ایجاد شد تا علاوه بر به وجود آوردن خاصیت حساسیت به دما در پلیمر، گروه‌های دارای نیتروژن آن باعث افزایش برهم‌کنش‌های میان دارو و بستر پلیمر شود. استفاده از پلی-N-ایزوپروپیل آکریل آمید (PNIPAM) باعث می‌شود که در دماهای بالاتر از LCST این پلیمر (۳۲ درجه‌ی سانتی‌گراد)، حلالیت آن در آب کاهش یافته و متعاقباً با انقباض پلیمر، رهائش دارو افزایش یابد.

از سوی دیگر، ایجاد خاصیت حساسیت به pH در واقع بر پایه‌ی خاصیت بازی و میزان pK_a داروی دوپامین بوده است. با توجه به pK_a ی داروی دوپامین که برابر با ۸/۹۳ می‌باشد، در pH خون یعنی در حدود ۷/۳، با جذب پروتون و ایجاد بار مثبت در دوپامین، برهم‌کنش بین دارو و پلیمر ضعیف‌تر می‌شود. این

۲-۴- تهیهی GO اصلاح شده با گروه عاملی وینیل

این مرحله با استفاده از GO اصلاح شده با تریس (هیدروکسی متیل آمینو) متان در مرحله قبلی، انجام شد. به این صورت که مقدار 0.35 g از این ماده در 17 mL حلال دی متیل فراماید به وسیلهی حمام اولتراسونیک و به همراه ایجاد اتمسفر نیتروژن، به طور کامل پراکنده شد. سپس ظرف واکنش در حمام یخ قرار داده شده و همراه با هم زدن مقادیر 1 mL از آکریلوئیل کلرید و 1 mL تری اتیل آمین به آن اضافه شد. بعد از مدتی که دمای واکنش به دمای محیط رسید، مخلوط به مدت 18 ساعت هم زده شد. بعد از اتمام واکنش، محصول بعد از صاف شدن و شسته شدن با اتانول، در دمای محیط خشک شد. در انتها محصول به کمک آنالیزهای FT-IR و SEM شناسایی شد.

۲-۵- سنتز نانوکامپوزیت قالب گیری شده با دوپامین بر پایهی GO اصلاح شده با گروه های وینیلی (-GO@DA) (MIP)

نانوکامپوزیت حساس به دما و pH با ایجاد لایه ی پلیمری قالب گیری شده با مولکول دوپامین، بر سطح نانوصفحات GO اصلاح شده، به روش پلیمریزاسیون رادیکالی آزاد سنتز شد. به این منظور ابتدا مقدار 120 mg از نمک دوپامین هیدروکلرید را در مقداری از محلول بافر فسفات حل کرده و سپس حجم آن به 10 mL رسانده شد و pH محلول به میزان ۹ تنظیم شد. 0.4 g از GO اصلاح شده و 5 mL حلال استونیتریل در بالن ته-گرد 100 mL به محلول اولیه اضافه و در حمام التراسونیک قرار داده شد تا GO به طور کامل در حلال پراکنده شود. سپس مقادیر 0.56 g مونومر NIPAM و 0.92 g از اتصال دهنده ی عرضی متیلن بیس آکریل آمید به مخلوط واکنش اضافه شده و به مدت ۲ ساعت در دمای محیط هم زده شد. در مرحله ی بعد گاز نیتروژن به مدت ۲۰ دقیقه به منظور حذف اکسیژن از محیط واکنش به داخل محلول دمیده شد. بعد از این زمان دمای واکنش به $70\text{ }^\circ\text{C}$ رسانده شده و 0.06 g از آغازگر AIBN در 5 mL استونیتریل حل شده و به واکنش اضافه شد. مخلوط واکنش تحت شرایط رفلاکس و اتمسفر نیتروژن به مدت یک ساعت هم زده شد تا رسوب محصول در ته ظرف تشکیل شد. محصول بعد از صاف و خشک شدن، برای خروج مولکول دوپامین و ایجاد جایگاه های اتصال خالی در بستر پلیمر، در

هم زدن واکنش داده شد. بعد از ۶ ساعت و سرد شدن تا دمای محیط، مخلوط به وسیله 1 L آب مقطر در حمام یخ رقیق شد. محصول به دست آمده از این مرحله بعد از صاف شدن و چندین بار شسته شدن با آب مقطر برای خروج کامل اسید باقی مانده، به مدت یک شب در آون خشک شد. پودر گرافیت پیش اکسید شده از مرحله ی اول در داخل حمام یخ به 250 mL سولفوریک اسید غلیظ اضافه شد. بعد از پراکنده شدن کامل پودر در اسید، 30 g پتاسیم پرمنگنات در مدت ۳۰ دقیقه کم کم به آن اضافه شد. مخلوط حاصل به مدت ۴ ساعت در دمای $35\text{ }^\circ\text{C}$ هم زده شد. بعد از این مدت مخلوط با 500 mL آب مقطر در حمام یخ رقیق شده و برای ۲ ساعت دیگر هم زده شد. سپس مخلوط دوباره با اضافه کردن $1/5\text{ L}$ آب مقطر دوباره رقیق شده و در آخر بعد از اضافه شدن 40 mL هیدروژن پراکسید به آن به رنگ طلایی در آمد که نشان دهنده ی به دست آمدن محصول بود. GO به دست آمده با محلول 0.1 mol/L هیدروکلریک اسید شسته شده و بعد از خنثی شدن اسیدیته ی آن به وسیله ی شست و شوی مکرر با آب مقطر، صاف و خشک شد. با استفاده از آنالیزهای FT-IR، SEM، TGA و XRD سنتز صحیح محصول اثبات شد.

۲-۳- سنتز GO اصلاح شده با تریس (هیدروکسی متیل آمینو) متان

0.25 g از GO در 10 mL حلال دی متیل فرم آمید به وسیله ی حمام اولتراسونیک به مدت ۳۰ دقیقه، به طور کامل پراکنده شد. سپس مخلوط به دست آمده به مدت ۲۴ ساعت در دمای $65\text{ }^\circ\text{C}$ با 5 mL تیونیل کلرید تحت هم زدن و رفلاکس واکنش داده شد. بعد از گذشت ۲۴ ساعت مقدار 0.125 g از تریس (هیدروکسی متیل آمینو) متان و 1 mL تری اتیل آمین و 15 mL از حلال دی متیل فرم آمید به واکنش اضافه شده و شرایط رفلاکس و هم زدن برای ۲۴ ساعت دیگر ادامه داده شد. بعد از این زمان گرافن اصلاح شده با گروه آمید حاصل، صاف شده و با دی متیل فرم آمید و استون چندین بار شسته شده و در آخر خشک شد. محصول به دست آمده به وسیله طیف سنجی FT-IR شناسایی شد.

الزامی می‌باشد. به این منظور محلول‌های استاندارد دوپامین با غلظت‌های ۴۰، ۶۰، ۸۰، ۱۰۰ و ۱۲۵ در محلول بافر فسفات ساخته شد. سپس جذب آن‌ها در طول موج ۲۸۰ nm به وسیله دستگاه UV-Vis اندازه‌گیری شد. بعد از رسم منحنی جذب بر حسب غلظت دوپامین، منحنی خطی به دست آمد که معادله‌ی خط آن در مراحل بعدی برای به دست آوردن غلظت دوپامین مورد استفاده قرار گرفت.

۲-۱-۶-۲- مطالعه‌ی سینتیک جذب داروی دوپامین توسط GO@DA-MIP

برای بررسی سینتیک در فرآیند جذب دوپامین توسط GO@DA-MIP، از روش جذب ناپیوسته استفاده شد. مقدار ۵ mg از GO@DA-MIP را در حجم ۵۰ mL از محلول‌های ۵۰ و ۸۰ ppm از دوپامین قرار داده و در بازه‌های زمانی ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ دقیقه میزان جذب در آن‌ها اندازه‌گیری شد. بر اساس مقادیر جذب به دست آمده، غلظت دارو در محلول در بازه‌های زمانی مورد نظر محاسبه شده و ظرفیت‌های جذب نیز به دست آمد. با استفاده از نتایج به دست آمده زمان بهینه‌ی جذب مشخص شده و همچنین سینتیک جذب با دو مدل سینتیک مرتبه‌ی اول و مرتبه‌ی دوم مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت [۳۰].

۲-۱-۶-۳- مطالعه‌ی ایزوترم جذب دوپامین توسط GO@DA-MIP

به منظور بررسی مکانیسم جذب و اثر غلظت اولیه‌ی دارو بر میزان جذب آن توسط GO@DA-MIP، از دو مدل ایزوترم جذب لانگمویر و فروندلیش استفاده شد [۳۱]. در این اندازه‌گیری ۵۰ mL از محلول‌های دوپامین با غلظت‌های ۴۰، ۵۰، ۶۰، ۷۰ و ۸۰ ساخته شده و ۵ mg از GO@DA-MIP در آن‌ها به مدت ۱۵ دقیقه هم‌زده شد تا عمل جذب انجام شود. سپس جاذب به وسیله‌ی سانتریفیوژ از محلول جدا شده و ظرفیت جذبی با اندازه‌گیری میزان جذب محلول در طول موج ۲۸۰ nm در دستگاه UV-Vis محاسبه شد. نتایج غلظت بهینه‌ی ۷۰ ppm را برای جذب مشخص کرد.

سوکسوله با مخلوط ۹ به ۱ حلال‌های متانول و استیک اسید شسته شد. به وسیله‌ی شدت جذب مشاهده شده در طیف‌های UV-Vis در طول موج ۲۸۰ nm (طول موج بیشینه جذب دوپامین در طیف UV-Vis) میزان دوپامین خروجی اندازه‌گیری و خروج کامل دارو به این صورت که بعد از شست و شو به مدت دو هفته در محیط وجود نداشت، بررسی شد و نهایتاً دوپامین در ساختار GO@DA-MIP مشخص گردید. ساختار محصول نهایی به وسیله‌ی روش‌های FT-IR، SEM، TGA و XRD شناسایی شد.

نانوکامپوزیت قالب‌گیری نشده (GO@DA-NIP) هم با همین روش سنتز شد، تنها با این تفاوت که داروی دوپامین در واکنش حضور نداشت.

۲-۶- بررسی و بهینه‌سازی عوامل مؤثر بر شناسایی، جذب و رهایش دوپامین به وسیله‌ی GO@DA-MIP

۲-۶-۱- بررسی جذب داروی دوپامین توسط GO@DA-MIP

ظرفیت جذب دوپامین با استفاده از روش جذب ناپیوسته تعیین گردید [۲۹]. به این منظور مقدار ۵ mg از GO@DA-MIP در محلول‌های دوپامین با غلظت‌های اولیه‌ی مشخص، در بازه‌های زمانی مشخص، هم‌زده شد تا جذب انجام شود. بعد از گذشت زمان مورد نظر GO@DA-MIP به وسیله سانتریفیوژ از محلول جدا شده و میزان غلظت نهایی دوپامین در محلول‌های باقی‌مانده اندازه‌گیری شد. با استفاده از مقدارهای غلظت اولیه و نهایی و قرار دادن آن‌ها در رابطه شماره ۱ مقدار ظرفیت جذبی برای GO@DA-MIP مشخص شد.

$$Q = \frac{(C_0 - C_f)V}{M} \quad \text{رابطه (۱)}$$

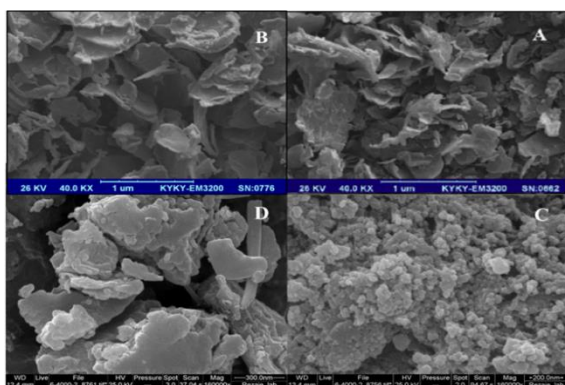
در این رابطه مقادیر Q ، C_0 ، C_f ، V و M به ترتیب مربوط به ظرفیت جذبی، غلظت اولیه و غلظت نهایی دوپامین، حجم محلول و جرم جاذب GO@DA-MIP می‌باشند.

۲-۱-۶-۲- منحنی کالیبراسیون دوپامین

برای اندازه‌گیری غلظت دوپامین در آزمایشات مربوط به جذب و رهایش دارو، از طیف‌سنجی UV-Vis استفاده شده است. در اولین قدم رسم منحنی کالیبراسیون دوپامین با استفاده از میزان جذب برای محلول‌های استاندارد دوپامین

۳-۱-۳- تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی

برای بررسی مورفولوژی سطح و اندازه‌ی ذرات از تصاویر SEM استفاده شد. قسمت A و B در شکل ۴ به ترتیب مربوط به GO و GO وینیل شده می‌باشند. در تصویر صفحات نازک و ورقه ورقه شده‌ی GO با ضخامت نانومتری قابل مشاهده می‌باشد. تصویر گرافن اکسید اصلاح شده با گروه‌های وینیل در قسمت B نیز نشان می‌دهد که بعد از اصلاح سطح صفحات گرافنی با کمی تغییرات، یک سطح صاف‌تر و یکپارچه‌تر شده که در بعضی لایه‌ها دارای لبه‌های ضخیم‌تر از GO می‌باشد. تصاویر C و D شکل ۴ نیز به ترتیب مربوط به GO@DA- MIP و GO@DA-NIP می‌باشد. تصویر C متعلق به ساختارهای کروی شکل در اندازه‌های حدود ۵۰ nm برای کامپوزیت قالب‌گیری شده است که نشان می‌دهد در اثر قالب‌گیری در این ماده مورفولوژی منظم و یک‌دستی شکل گرفته است. در حالی که در تصویر D مربوط به GO@DA-NIP واحدی نبوده و اندازه‌های ذرات نیز بزرگ‌تر از ذرات GO@DA-MIP است.

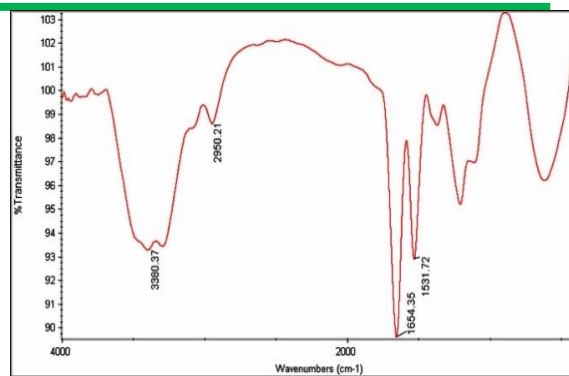


شکل ۴: تصاویر SEM مربوط به (A) GO، (B) GO وینیل‌شده، (C) GO@DA-MIP و (D) GO@DA-NIP

۳-۲- ارزیابی عملکرد نانوکامپوزیت‌های GO@DA-

MIP در جذب و رهایش دوپامین

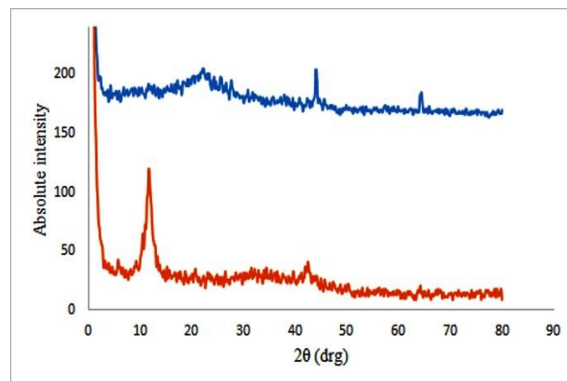
در این مرحله عملکرد نانوکامپوزیت‌های پلیمری قالب مولکولی GO@DA-MIP در جذب و رهایش داروی دوپامین مورد مطالعه قرار گرفته است. ابتدا اثر زمان بر میزان جذب دارو توسط GO@DA-MIP با بررسی سینتیک فرآیند جذب به



شکل ۲: طیف مادون قرمز مربوط به GO@DA-MIP

۳-۱-۲- آنالیز پراش پرتوی ایکس

برای بررسی ساختار بلورین مواد سنتز شده در مراحل مختلف از طیف حاصل از آنالیز پراش پرتوی ایکس در ناحیه‌ی 2θ از صفر تا 80° استفاده گردید. مطابق با الگوی پراش شکل ۳ قسمت a که مربوط به پراش پرتوی ایکس GO می‌باشد دو پیک در ناحیه‌ی 2θ برابر با $11/22^\circ$ و $42/48^\circ$ دیده شد که پیک اول بر اثر وجود فاصله میان صفحات گرافنی و پیک دوم به دلیل نظم کوتاه‌برد در توده‌های صفحات گرافنی ایجاد شده‌اند. سایر نواحی طیف نیز تایید کننده‌ی ساختار بلورین و منظم صفحات GO می‌باشند [۳۳]. نتایج حاصل از آنالیز XRD نانوکامپوزیت‌های GO@DA-MIP نیز در نمودار b شکل ۳ آورده شده است. براساس این نتایج می‌توان گفت پهن‌شدگی طیف، نشان دهنده‌ی ایجاد لایه‌ی آمورف پلیمری است. به دلیل پوشیدگی کامل سطح GO با پلیمر پیک‌های مربوط به آن در طیف قابل مشاهده نمی‌باشد. در ناحیه‌ی 2θ برابر با 44° و 64° نیز دو پیک تیز قابل مشاهده است که این دو پیک به دلیل برخورد اشعه با قسمت نگه‌دارنده‌ی نمونه در دستگاه پدید آمده است [۳۴].



شکل ۳: الگوی پراش اشعه ایکس از (a) GO و (b) GO@DA-MIP

می‌توان نتیجه گرفت که زمان بهینه‌ی جذب ۱۵ دقیقه می‌باشد. قبل از ۱۵ دقیقه با گذشت زمان و افزایش تماس میان دارو و بستر جذب، میزان جذب افزایش می‌یابد اما بعد از این زمان جایگاه‌های اتصال قابل دسترس پر شده و گذشت زمان تأثیری بر مقدار جذب ندارد.

۳-۲-۱-۱- بررسی مدل‌های سینتیک شبه مرتبه‌ی اول و سینتیک شبه مرتبه‌ی دوم

سرعت برهم‌کنش‌ها در فرآیند جذب را می‌توان با استفاده از مدل‌های سینتیکی بررسی کرد. در این قسمت نیز داده‌های حاصل از اندازه‌گیری‌های جذب دوپامین توسط GO@DA-MIP با دو مدل سینتیک شبه مرتبه‌ی اول و شبه مرتبه‌ی دوم مورد بررسی قرار گرفت.

در سینتیک شبه مرتبه اول سرعت جذب متناسب با تعداد جایگاه‌های اتصال اشغال نشده به وسیله‌ی مولکول‌های جذب شونده در نظر گرفته می‌شود. مدل شبه مرتبه‌ی اول را می‌توان با معادله ۲ نشان داد:

$$\ln(Q_{eq} - Q_t) = \ln Q_{eq} - K_1 t \quad (2)$$

در این معادله، Q_t و Q_{eq} (mg/g) به ترتیب مربوط به مقادیر ماده‌ی جذب شده در زمان تعادل و در زمان t و K_1 با واحد (L/min) ثابت سرعت جذب شبه مرتبه‌ی اول می‌باشند. با رسم منحنی $\ln(Q_{eq} - Q_t)$ بر حسب زمان در غلظت‌های اولیه مختلف از جذب شونده می‌توان مقادیر K_1 و Q_{eq} را از معادله‌ی به دست آمده از منحنی محاسبه کرد. معادله‌ی ذکر شده برای سیستم‌های جذب مایع در جامد و براساس اندازه‌گیری ظرفیت جذبی جذب است که در آن فرض شده که سرعت تغییرات جذب با تفاوت در غلظت اشباع و مقدار جذب متناسب است. این مدل تنها برای زمانی صدق می‌کند که فرآیند جذب بسیار سریع رخ می‌دهد [۳۰].

مدل سینتیک شبه مرتبه‌ی دوم برای سیستم‌هایی که فرآیند جذب در آن به صورت شیمیایی است به کار گرفته می‌شود. معادله‌ی سرعت در این مدل به شکل معادله ۳ نشان داده می‌شود.

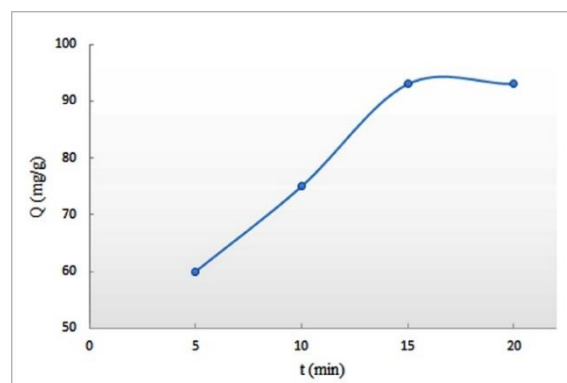
$$\frac{t}{Q_t} = \frac{1}{K_2 Q_{eq}^2} + \frac{t}{Q_{eq}} \quad (3)$$

در این معادله نیز Q_t و Q_{eq} (mg/g) به ترتیب مقدار ماده جذب شده در زمان تعادل و در زمان t و K_2 (g mg⁻¹ min) می‌باشد.

وسیله‌ی دو مدل سینتیک شبه مرتبه‌ی اول و شبه مرتبه‌ی دوم ارزیابی شده است. در قسمت دوم تاثیر غلظت اولیه بر فرآیند جذب دارو و ظرفیت جذبی پلیمر با استفاده از دو مدل ایزوترم لانگمویر و فروندلیش بررسی شده است. هم‌چنین عملکرد انتخابی GO@DA-MIP در جذب دوپامین و دیگر آنالوگ‌های ساختاری آن و در انتها نیز چگونگی رهایش دارو توسط آن مورد مطالعه قرار گرفته است.

۳-۲-۱-۲- بررسی سینتیک جذب دوپامین توسط GO@DA-MIP

یکی از بررسی‌های مهم در زمینه‌ی جذب، مطالعه‌ی سینتیک جذب است که رابطه‌ی زمان با مقدار جذب را تشریح کرده و مسیر انجام واکنش و زمان رسیدن به تعادل را بیان می‌کند. به منظور بررسی سینتیک در این مطالعه با استفاده از ۵ mg از بستر GO@DA-MIP در محلول ۵۰ ppm از دوپامین در محلول بافر فسفات با pH برابر ۹، ظرفیت جذب در بازه‌های زمانی ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ دقیقه اندازه‌گیری شد. نتایج این اندازه‌گیری در نمودار شکل ۵ نشان داده شده است. لازم به ذکر است که جذب دارو در pH بالاتر از pK_a داروی دوپامین انجام شده است تا دوپامین در حالت خنثی قادر به برهم‌کنش بیشتر با جایگاه‌های اتصال در بستر پلیمر باشد.



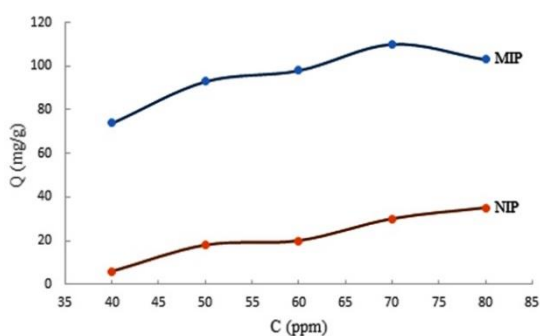
شکل ۵: تأثیر زمان بر میزان جذب دوپامین توسط GO@DA-MIP

همان‌طور که در نمودار قابل مشاهده می‌باشد ظرفیت جذب با افزایش زمان جذب تا ۱۵ دقیقه افزایش پیدا می‌کند و بعد از آن به تعادل می‌رسد، به طوری که تا ۲۰ دقیقه افزایشی در مقدار جذب به وجود نمی‌آید و بیشترین مقدار جذب اندازه‌گیری شده در زمان ۱۵ دقیقه و برابر با ۹۳ می‌باشد. با توجه به این مسئله

۳-۲-۱-۲- بررسی اثر غلظت اولیه بر میزان جذب دوپامین توسط GO@DA-MIP

به منظور مطالعه‌ی بیشتر مکانیسم جذب دوپامین توسط GO@DA-MIP، اثر غلظت اولیه بر میزان جذب بررسی و با مدل‌های ایزوترم جذب لانگمویر و فروندلیش مطابقت داده شد. با استفاده از مقدار ۵ mg از بستر GO@DA-MIP در محلول-های دوپامین در بافر فسفات با pH برابر ۹ و با غلظت‌های اولیه‌ی متفاوت از ۴۰ تا ۸۰ ppm، میزان جذب اندازه‌گیری شد. نتایج به‌دست آمده در نمودار شکل ۷ نشان داده شده است.

همان‌طور که در نمودار مشخص است، با افزایش غلظت اولیه‌ی دارو میزان جذب نیز افزایش پیدا کرده است اما بعد از غلظت ۷۰ ppm با افزایش غلظت، میزان جذب دیگر افزایش نداشته است. به همین خاطر می‌توان گفت که غلظت بهینه برای جذب ۷۰ ppm می‌باشد که در آن جذب به بالاترین میزان خود یعنی ۱۱۰ mg.g⁻¹ رسیده است. در ابتدا با افزایش غلظت، میزان برهم‌کنش بین دارو و جایگاه‌های اتصال بیشتر شده که در نتیجه‌ی آن ظرفیت جذب نیز بیشتر می‌شود. اما بعد از غلظت ۷۰ ppm دیگر سطح ویژه و جایگاه‌های اتصال در بستر پلیمر اشباع شده‌اند که این مسئله موجب به تعادل رسیدن فرآیند جذب شده است.

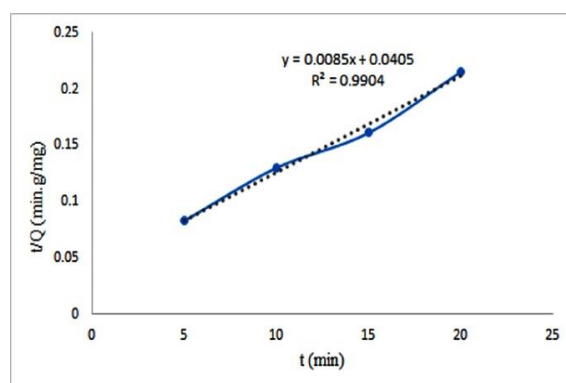


شکل ۷: اثر غلظت اولیه بر میزان جذب دوپامین توسط GO@DA-MIP و GO@DA-NIP

در آزمایش مشابهی این اندازه‌گیری‌ها با استفاده از بستر نانوکامپوزیت‌های قالب‌گیری نشده‌ی GO@DA-NIP نیز انجام شد که نتایج نشان‌دهنده‌ی ظرفیت جذب بسیار کمتر این ماده برای جذب دوپامین می‌باشد. علت این امر را می‌توان به عدم حضور مولکول قالب در فرآیند پلیمریزاسیون و تشکیل نشدن جایگاه‌های اتصال مکمل با ساختار دارو نسبت داد.

ثابت سرعت تعادل در سینتیک شبه مرتبه‌ی دوم می‌باشند. با رسم منحنی t/Q بر حسب t و به‌دست آوردن معادله‌ی خطی منحنی حاصل، مقدار K_2 از عرض از مبدأ و Q_{eq} از شیب معادله قابل محاسبه می‌باشند [۳۰].

داده‌های به‌دست آمده در بررسی سینتیک جذب با هر دو مدل سینتیک شبه مرتبه‌ی اول و شبه مرتبه‌ی دوم مطابقت داده شد که نتایج بیان‌کننده‌ی تطابق بیشتر مدل سینتیک شبه مرتبه‌ی دوم با فرآیند جذب دوپامین به‌وسیله‌ی جاذب GO@DA-MIP می‌باشد. بعد از رسم منحنی t/Q_{eq} بر حسب t براساس معادله‌ی سینتیک شبه مرتبه‌ی دوم، معادله‌ی به‌دست آمده برای منحنی دارای ضریب همبستگی بیشتری نسبت به مقدار ضریب همبستگی به‌دست آمده از مدل سینتیک شبه مرتبه‌ی اول بود. این مسئله نشان می‌دهد که فرآیند جذب دوپامین توسط این جاذب از نوع جذب شیمیایی بوده و پدیده‌ی انتقال جرم در مرحله‌ی تعیین‌کننده‌ی سرعت نقش زیادی ندارد. نتایج حاصل از این بررسی در نمودار شکل ۶ و داده‌های جدول ۱ ارائه شده است.



شکل ۶: منحنی به‌دست آمده از تطابق معادله سینتیک شبه مرتبه دوم با داده‌های حاصل از جذب دوپامین توسط

جدول ۱: نتایج به‌دست آمده از تطابق معادله سینتیک شبه مرتبه دوم با داده‌های جذب دوپامین توسط GO@DA-MIP

	Experimental Q (mg/g)	Pseudo second order kinetics		
		Q_{eq} (mg/g)	K_2 (g.min ⁻¹ .mg ⁻¹)	R^2
GO@DA_MIP	93	117.6	0.0018	0.9904

مقدار K_1 نشان دهنده‌ی نوع ایزوترم می‌باشد، به این صورت که مقادیر $0 < K_1 < 1$ نشان دهنده‌ی جذب مطلوب، و مقادیر K_1 بیشتر از یک، K_1 برابر با یک و K_1 برابر صفر به ترتیب برای جذب‌های نامطلوب، جذب خطی و جذب برگشت‌ناپذیر به دست می‌آیند.

ایزوترم جذب فروندلیش برای سیستم‌هایی مناسب است که در آن‌ها جذب به صورت چند لایه بر روی سطح ناهمگن جاذب انجام می‌شود و در آن توزیع انرژی جذب در تمام سطح یکسان و به یک اندازه نمی‌باشد [۳۵ و ۳۶]. این مدل را می‌توان با معادله‌ی شماره ۵ بیان کرد:

$$\log Q_{eq} = \frac{1}{n_f} \log C_{eq} + \log K_f \quad (5) \text{ معادله}$$

که در آن Q_{eq} و C_{eq} به ترتیب ظرفیت جذبی و غلظت ماده‌ی جذب شونده در زمان تعادل و K_f و n_f به ترتیب نشان دهنده‌ی ثابت فروندلیش برای ظرفیت جذب و ثابت فروندلیش برای شدت جذب هستند. با رسم منحنی $\log Q_{eq}$ بر حسب $\log C_{eq}$ و محاسبه‌ی معادله‌ی نمودار، مقادیر K_f و $\frac{1}{n_f}$ را می‌توان به دست آورد.

در مدل فروندلیش مقدار $\frac{1}{n_f}$ بیان‌گر نوع جذب می‌باشد. اگر این مقدار برابر با صفر باشد، جذب برگشت‌ناپذیر، اگر بیشتر از یک باشد جذب نامطلوب و اگر این مقدار بین یک و صفر باشد جذب مطلوب می‌باشد.

برای شناسایی بیشتر مکانیسم جذب دوپامین توسط GO@DA-MIP نیز نتایج آزمایشات این قسمت با دو مدل ایزوترم جذب بررسی شد. بعد از تطابق داده‌های به دست آمده با هر دو مدل ایزوترم، مقدار ضریب همبستگی برای معادله‌ی مدل لانگمویر دارای مقدار بیشتری بود که این نشان دهنده‌ی کارایی بیشتر این مدل در تفسیر داده‌های تجربی می‌باشد. با توجه به این مسئله می‌توان گفت که جذب دوپامین توسط این جاذب به صورت جذب تک‌لایه بر روی سطحی هموژن انجام شده است. مقادیر به دست آمده از محاسبات و اندازه‌گیری‌ها در نمودار شکل ۸ و جدول ۲ آورده شده است.

۳-۲-۱-۳- بررسی ایزوترم جذب با استفاده از مدل‌های ایزوترم لانگمویر و فروندلیش

داده‌های به دست آمده از این آزمایش‌ها به وسیله‌ی ایزوترم‌های جذب تجزیه و تحلیل شدند تا درک دقیق‌تری از مکانیسم پدیده‌ی جذب حاصل گردد. اساساً تعیین ظرفیت جذبی مستلزم تحلیل اطلاعات ایزوترم‌های جذب می‌باشد. تعادل در فرآیند جذب زمانی رخ می‌دهد که غلظت ماده‌ی جذب شونده در توده محلول در توازن و تعادل دینامیک با مقدار همین غلظت در سطح مشترک بین ماده جاذب و محلول باشد و به همین علت، غلظت بعد از ایجاد تعادل ثابت باقی می‌ماند. ایزوترم جذب بر این فرض بنا شده که تمام جایگاه‌های اتصال در جاذب با یکدیگر برابر بوده و توانایی یک ذره برای اتصال به این جایگاه‌ها مستقل از امکان پر یا خالی بودن جایگاه‌های مجاور است [۳۱ و ۳۵، ۳۶]. استفاده از ایزوترم‌های جذب برای توصیف چگونگی برهم‌کنش ماده جذب شونده و جاذب و نیز برای بهینه‌سازی استفاده از جاذب الزامی می‌باشد. به همین منظور در اینجا نیز داده‌های جمع‌آوری شده با دو مدل ایزوترم جذب لانگمویر و ایزوترم جذب فروندلیش تحلیل شده اند.

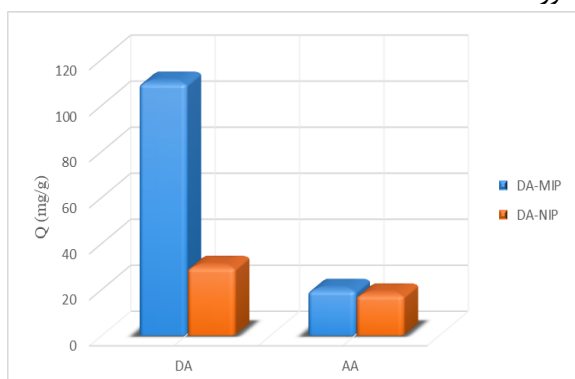
در ایزوترم لانگمویر فرض بر این است که پدیده‌ی جذب شامل جذب یک تک‌لایه از مولکول‌های جذب شونده در سطح ماده جاذب و در تعداد محدودی از جایگاه‌های اتصال یکسان با انرژی جذب همگن می‌باشد. به این معنی که اگر جایگاهی به-وسیله یک مولکول از ماده جذب شونده اشغال شد، اتصال دیگری در این جایگاه رخ نخواهد داد [۳۱]. معادله‌ی خطی کل برای این ایزوترم به وسیله معادله ۴ بیان می‌گردد:

$$\frac{1}{Q_{eq}} = \frac{1}{Q_m K_l} \frac{1}{C_{eq}} + \frac{1}{Q_m} \quad (4) \text{ معادله}$$

C_{eq} (mg/L) غلظت ماده‌ی جذب شونده در محلول، Q_{eq} (mg/g) مقدار جذب در زمان تعادل، Q_m (mg/g) ظرفیت جذب بیشینه و K_l ثابت لانگمویر می‌باشند. ثابت لانگمویر با قدرت جاذبه‌ی جایگاه‌های اتصال و انرژی جذب متناسب می‌باشد.

بعد از رسم منحنی $\frac{1}{Q_{eq}}$ بر حسب $\frac{1}{C_{eq}}$ و به دست آوردن معادله‌ی منحنی، می‌توان مقادیر K_l و Q_m را به ترتیب از شیب و عرض از مبدأ معادله محاسبه کرد.

ترکیب تفاوت چندانی نداشته است. داده‌ها در شکل ۹ و جدول ۳ آورده شده است.



شکل ۹: مقایسه گزینش پذیری GO@DA- و GO@DA-MIP در برابر مولکول‌های دوپامین و آسکوربیک اسید

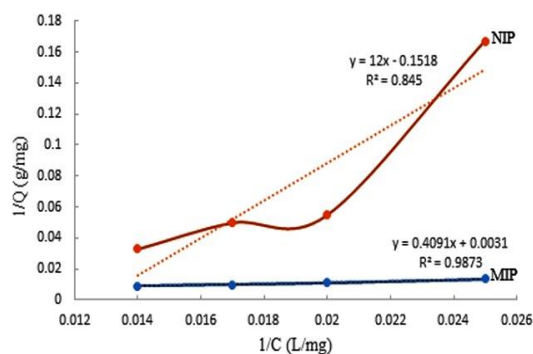
جدول ۳: فاکتورهای گزینش پذیری GO@DA-MIP و GO@DA-NIP برای مولکول‌های دوپامین و آسکوربیک اسید

	Q_{MIP} (mg/g)	Q_{NIP} (mg/g)	α	β
Dopamine	110	30	3.67	-
Ascorbic acid	20	18	1.11	3.3

۴-۳- ارزیابی عملکرد GO@DA-MIP در رهایش دوپامین

پلیمرهای حساس به دما یکی از گروه‌های پلیمرهای هوشمند پاسخگو به محرک‌های محیطی هستند که تغییرات در محدوده‌ی دمایی خاصی عامل تغییر در ساختار در آن‌ها می‌شود. استفاده از مونومر NIPAM باعث ایجاد پلیمری با دمای LCST در بازه‌ی دمایی بین ۳۰ و ۳۲ °C می‌شود که به دلیل نزدیکی این دما به دمای فیزیولوژیک بدن، این پلیمر انتخاب خوبی برای استفاده در سیستم‌های دارورسان پاسخگو به محرک دمایی می‌باشد [۳۷].

استفاده از مونومر NIPAM در طراحی ساختار GO@DA-MIP نیز به منظور ایجاد خاصیت حساسیت به دما در نانوکامپوزیت نهایی بوده است. علاوه بر این طراحی ساختار با توجه به مقدار pK_a و ماهیت بازی دوپامین و قالب‌گیری بر مبنای برهم‌کنش‌های غیرکووالانسی نیز با این هدف بوده است که سیستم نهایی قادر به رهایش بهینه‌ی دارو در دما و pH فیزیولوژیک بدن باشد. به همین منظور با استفاده از ۲۰



شکل ۸: نمودار حاصل از تطابق داده‌های جذب دوپامین توسط GO@DA-MIP و GO@DA-NIP با مدل ایزوترم لانگمویر.

جدول ۲: ثابت‌های محاسبه شده به وسیله معادله لانگمویر برای نانوکامپوزیت‌های GO@DA-MIP و GO@DA-NIP

	Experimental Q (mg/g)	Langmuir isotherm model		
		Q_{eq}	K_L	R^2
GO@DA-MIP	110	322	0.0076	0.9873
GO@DA-NIP	30	6.6	0.0126	0.845

۳-۲- بررسی عملکرد انتخابی GO@DA-MIP در جذب دوپامین

یکی از ویژگی‌های بارز MIP توانایی تشخیص مولکول قالب توسط این پلیمرها می‌باشد که موجب کارایی بالای آن‌ها در بسیاری از کاربردها شده است. این توانایی به دلیل شکل گرفتن ساختار مشخصی در جایگاه اتصال مطابق با ساختار مولکولی مولکول قالب در حین پلیمریزاسیون به وجود می‌آید. با توجه به شکل‌گیری جایگاه‌های اتصال اختصاصی در فرآیند قالب‌گیری، پلیمر حاصل باید در جذب مولکول قالب در حضور دیگر آنالوگ‌ها به شکل اختصاصی عمل کرده و تمایل بیشتری برای جذب مولکول قالب از خود نشان دهد. به همین خاطر برای بررسی این ویژگی در نانوکامپوزیت‌های GO@DA-MIP، آزمایش جذب در حضور یکی از آنالوگ‌های ساختاری دوپامین به نام آسکوربیک اسید انجام شد. نتایج آزمایش و ظرفیت‌های جذبی به دست آمده نشان داد که بستر استفاده شده دارای توانایی تشخیص مولکول قالب و جذب بیشتر آن در حضور مولکول آنالوگ می‌باشد. ضمناً این آزمایش با استفاده از نانوکامپوزیت‌های قالب‌گیری نشده‌ی GO@DA-NIP نیز انجام شد. نتایج نشان می‌دهد که ظرفیت جذبی برای هر دو

این سیستم است که به دلیل خاصیت بازی و مقدار pK_a داروی دوپامین به وجود آمده است. این دارو با داشتن pK_a برابر با ۸/۹۳ در pH های پایین تر از ۸/۹۳ با گرفتن پروتون از محیط به شکل یونی در آمده و این باعث کاهش برهم کنش های بین دارو و بستر پلیمر که از نوع پیوندهای هیدروژنی است می شود. در نهایت نتایج هر دو آزمایش تایید کننده وجود خاصیت حساسیت به دما و pH در GO@DA-MIP هستند.

۴- نتیجه گیری

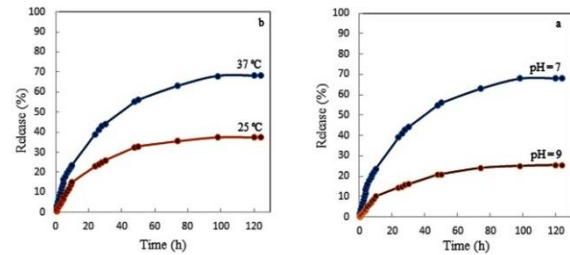
سنتز نانوکامپوزیت پلیمری قالب گیری شده GO@DA-MIP با استفاده از پلیمر حساس به دمای PNIPAM بر روی سطح GO اصلاح شده با گروه های آکریلات با حضور داروی دوپامین به عنوان مولکول قالب انجام شده و ساختار به دست آمده با استفاده از چند روش آنالیز مرسوم در این زمینه شناسایی شد، که نتایج حاصل تایید کننده سنتز موفق مادهی مورد نظر بود. پس از شناسایی، عملکرد این ماده در جذب و رهایش کنترل شده دوپامین مورد بررسی قرار گرفت. ظرفیت جذبی به دست آمده نشان می دهد که نانوکامپوزیت سنتزی، قابلیت بالایی در جذب دارو داشته است. در ادامه نیز از دو مدل ایزوترم جذب لانگمویر و فروندلیش برای فهم بهتر مکانیسم جذب استفاده شد. در مرحله بررسی رهایش دارو نیز آزمایش های رهایش در دماها و pH های مختلف انجام شد که نتایج توانایی محصول را در رهایش کنترل شده در شرایط مورد نظر در راستای دارورسانی دوپامین نشان داده و تایید کننده قابلیت رهایش تدریجی و هم چنین حساسیت نسبت به دما و تاثیر pH در عملکرد GO@DA-MIP بود. ایجاد ساختار قالب گیری شده با مولکول دوپامین نیز توانایی جذب انتخابی را در GO@DA-MIP ایجاد کرده بود که در آزمایش جذب انتخابی در حضور آنالوگ دوپامین، این مسئله به اثبات رسید. نتایج کلی این تحقیق نشان دهنده عملکرد موفقیت آمیز PNIPAM در ایجاد حساسیت به دما و توانایی این ماده در به کارگیری موفق در زمینه دارورسانی بود به طوری که می توان این پلیمر را به عنوان کاندیدی در زمینه دارورسانی کنترل شده معرفی کرد.

مراجع

[1] S. Latif et al., "Dopamine in Parkinson's disease," *Clinica Chimica Acta*, 522 (2021) 114–126.

میلی گرم از بستر حاوی دوپامین، رهایش در دو شرایط دمایی و دو شرایط pH مختلف اندازه گیری شد تا حساسیت به این دو محرک در عملکرد GO@DA-MIP نشان داده شود.

آزمایش ابتدا با مقدارهای ۲۰ mg از بستر حامل دارو، در محلول PBS با pH برابر با ۷ و در دو دمای 25°C و 37°C انجام شد که نتایج آن در نمودار قسمت b از شکل ۱۰ نشان داده شده است.



شکل ۱۰: منحنی پروفایل رهایش دارو توسط GO@DA-MIP در pH=۷ و pH=۹ (a) و دماهای 25°C و 37°C (b)

همان طور که در شکل ۱۰ نیز مشخص است مقدار رهایش دارو در هر دو مورد به صورت تدریجی در طی تقریباً ۱۰۰ ساعت ادامه داشته است که بعد از آن دیگر تغییری در مقدار رهایش دارو رخ نداده است. اما مقدار رهایش در دمای 37°C به میزان چشم گیری از مقدار آن در دمای 25°C بیشتر بوده است. در دمای اول که مطابق با دمای طبیعی بدن می باشد مقدار ۶۸٪ از کل دارو به محیط رها شده است. اما در دمای 25°C تنها ۳۷٪ از دارو از بستر پلیمر خارج شده است. این مسئله به دلیل ماهیت حساس به دمای PNIPAM است که در دمای بالاتر از LCST خود به خاطر کاهش حلالیت در آب منقبض شده و رهایش دارو را تسهیل می کند.

آزمایش دوم نیز به طور مشابه اما با این تفاوت که دما در دو محیط رهایش یکسان و برابر با 37°C ولی pH در یک محیط ۹ یعنی برابر با pH بارگیری دارو می شود و در محیط دوم ۷/۳ معادل با pH خون و سایر مایعات بدن بوده است. نتایج اندازه گیری شده در قسمت a از شکل ۱۰ نشان داده شده است. در این جا نیز با این که رهایش به صورت تدریجی انجام شده است، اما مقدار رهایش دارو در دو آزمایش متفاوت بوده است. در pH برابر با ۷/۳ همان مقدار ۶۸٪ داروی دوپامین رها شده است، در حالی که در محیط بازی مقدار رهایش به ۲۵٪ کاهش یافته است. این نتایج نیز نشان دهنده ویژگی حساسیت به pH در

- [16] M. I. Din, R. Khalid, F. Akbar, G. Ahmad, J. Najeeb, and Z. U. Nisa Hussain, "Recent progress of poly (N-isopropylacrylamide) hybrid hydrogels: synthesis, fundamentals and applications–review," *Soft Materials*, 16 (2018) 228–247.
- [17] L. Tang, L. Wang, X. Yang, Y. Feng, Y. Li, and W. Feng, "Poly(N-isopropylacrylamide)-based smart hydrogels: Design, properties and applications," *Progress in Materials Science*, 115 (2021) 702.
- [18] Y. Yang et al., "Microgel-Crosslinked Thermo-Responsive Hydrogel Actuators with High Mechanical Properties and Rapid Response," *Macromol Rapid Commun*, (2024) 2300643.
- [19] K. Nagase, M. Yamato, H. Kanazawa, and T. Okano, "Poly (N-isopropylacrylamide)-based thermoresponsive surfaces provide new types of biomedical applications," *Biomaterials*, 153 (2018) 27–48.
- [20] S. Moradi, R. Najjar, H. Hamishehkar, and A. Lotfi, "Triple-responsive drug nanocarrier: Magnetic core-shell nanoparticles of Fe₃O₄@ poly (N-isopropylacrylamide)-grafted-chitosan, synthesis and in vitro cytotoxicity evaluation against human lung and breast cancer cells," *J Drug Deliv Sci Technol*, 72 (2022) 103426.
- [21] A. Halperin, M. Kröger, and F. M. Winnik, "Poly (N -isopropylacrylamid) Phasendiagramme: 50 Jahre Forschung" *Angewandte Chemie*, 127 (2015) 15558–15586.
- [22] O. Erol, A. Pantula, W. Liu, and D. H. Gracias, "Transformer Hydrogels: A Review," *Advanced Materials Technologies*, 4 (2019) 43.
- [23] J. Liu, L. Jiang, S. He, J. Zhang, and W. Shao, "Recent progress in PNIPAM-based multi-responsive actuators: A mini-review," *Chemical Engineering Journal*, 433 (2022) 133496.
- [24] J. Liu, L. Cui, and D. Losic, "Graphene and graphene oxide as new nanocarriers for drug delivery applications," *Acta Biomater*, 9 (2013) 9243–9257.
- [25] K. Yang, S. Zhang, G. Zhang, X. Sun, S.-T. Lee, and Z. Liu, "Graphene in mice: ultrahigh in vivo tumor uptake and efficient photothermal therapy," *Nano Lett*, 10 (2010) 3318–3323.
- [26] P. Das, S. Ibrahim, K. Chakraborty, S. Ghosh, and T. Pal, "Stepwise reduction of graphene oxide and studies on defect-controlled physical properties," *Sci Rep*, 14 (2024) 294.
- [27] A. Razaq, F. Bibi, X. Zheng, R. Papadakis, S. H. M. Jafri, and H. Li, "Review on graphene-, graphene oxide-, reduced graphene oxide-based flexible composites: From fabrication to applications," *Materials*, 15 (2022) 1012.
- [28] S. Park and R. S. Ruoff, "Chemical methods for the production of graphenes," *Nat Nanotechnol*, 4 (2009) 217–224.
- [29] G. L. Dotto, N. P. G. Salau, J. S. Piccin, T. R. S. Cadaval, and L. A. A. De Pinto, "Adsorption kinetics in liquid phase: modeling for discontinuous and
- [2] A. Ragusa, P. Priore, A. M. Giudetti, G. Ciccarella, and A. Gaballo, "Neuroprotective investigation of Chitosan nanoparticles for dopamine delivery," *Applied Sciences (Switzerland)*, 8 (2018) 8040474.
- [3] T. Sahu, Y. K. Ratre, S. Chauhan, L. V. K. S. Bhaskar, M. P. Nair, and H. K. Verma, "Nanotechnology based drug delivery system: Current strategies and emerging therapeutic potential for medical science," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 63 (2021) 102487.
- [4] C. Yao et al., "Poly (N-isopropylacrylamide)-clay nanocomposite hydrogels with responsive bending property as temperature-controlled manipulators," *Adv Funct Mater*, 25 (2015) 2980–2991.
- [5] X. Luo et al., "Thermoresponsive membrane based on UCST-type organoboron polymer for smart gating and self-cleaning," *J Memb Sci*, 693 (2024) 122343.
- [6] D. Nath, J. Ralhan, J. P. Joseph, C. Miglani, and A. Pal, "Thermoresponsive Injectable Hydrogel To Mimic the Heat-and Strain-Stiffening Behavior of Biopolymers toward Muscle Cell Proliferation," *Biomacromolecules*, 25 (2024) 1-11.
- [7] B. Shin et al., "Hygrobot: A self-locomotive ratcheted actuator powered by environmental humidity," *science org*. 14 (2018) 2629.
- [8] X. Wang, N. Jiao, S. Tung, and L. Liu, "Photoresponsive Graphene Composite Bilayer Actuator for Soft Robots," *ACS Appl Mater Interfaces*, 11 (2019) 30290–30299.
- [9] X. Du et al., "Photothermally Triggered Shape-Adaptable 3D Flexible Electronics," *Adv Mater Technol*, 2 (2017) 1002.
- [10] J. H. Park, S. W. Lee, D. S. Song, and J. Y. Jho, "Highly enhanced force generation of ionic polymer–metal composite actuators via thickness manipulation," *ACS Appl Mater Interfaces*, 7 (2015) 16659–16667.
- [11] J. Huang, J. Liao, T. Wang, W. Sun, and Z. Tong, "Super strong dopamine hydrogels with shape memory and bioinspired actuating behaviours modulated by solvent exchange," *Soft Matter*, 14 (2018) 2500–2507.
- [12] J. C. Breger et al., "Self-folding thermomagnetically responsive soft microgrippers," *ACS Appl Mater Interfaces*, 7 (2015) 3398–3405.
- [13] B. Y. Wu et al., "pH and Thermo Dual-Responsive Fluorescent Hydrogel Actuator," *Macromol Rapid Commun*, 40 (2019) 648.
- [14] C. Cai, S. Ma, F. Li, and Z. Tan, "Aqueous two-phase system based on pH-responsive polymeric deep eutectic solvent for efficient extraction of aromatic amino acids," *Food Chem*, 430 (2024) 137029.
- [15] A. Mohebbali, M. Abdouss, Y. Kazemi, and S. Daneshnia, "Fabrication and characterization of pH-responsive poly (methacrylic acid) based molecularly imprinted polymers nanosphere for controlled release of amitriptyline hydrochloride: Fabrication of MIP for amitriptyline hydrochloride," *Polym Adv Technol*, 32 (2021) 4386–4396.

- [34] R. Sedghi, B. Heidari, and M. Yassari, "Corrigendum to 'Novel molecularly imprinted polymer based on β -cyclodextrin@ graphene oxide: Synthesis and its application for selective diphenylamine determination', Colloid Interface Sci. 533 (2017) 781.
- [35] M. A. Al-Ghouti and D. A. Da'ana, "Guidelines for the use and interpretation of adsorption isotherm models: A review," J Hazard Mater, 393 (2020) 122383.
- [36] P. Ehiomogbe, I. I. Ahuchaogu, and I. E. Ahaneku, "REVIEW OF ADSORPTION ISOTHERMS MODELS," Acta Technica Corviniensis-Bulletin of Engineering, 14 (2021) 2236.
- [37] F. Zhang, W. Wu, X. Zhang, X. Meng, G. Tong, and Y. Deng, "Temperature-sensitive poly-NIPAm modified cellulose nanofibril cryogel microspheres for controlled drug release," Cellulose, 23 (2016) 415–425.
- continuous systems," Adsorption processes for water treatment and purification, (2017) 53–76.
- [31] Y. Liu, "New insights into pseudo-second-order kinetic equation for adsorption," Colloids Surf A Physicochem Eng Asp, 320 (2008) 275–278.
- [31] R. M. Ali, H. A. Hamad, M. M. Hussein, and G. F. Malash, "Potential of using green adsorbent of heavy metal removal from aqueous solutions: adsorption kinetics, isotherm, thermodynamic, mechanism and economic analysis," Ecol Eng, 91 (2016) 317–332.
- [32] R. Ullah, S. A. Khan, A. A. M. Aladresi, S. A. Alharbi, and A. Chinnathambi, "Ovalbumin-mediated synthesis and simultaneous functionalization of graphene with increased protein stability," Green Chemistry Letters and Reviews, 13 (2020) 60–67.
- [33] L. Stobinski et al., "Graphene oxide and reduced graphene oxide studied by the XRD, TEM and electron spectroscopy methods," J Electron Spectros Relat Phenomena, 195 (2014) 145–154.