

## سنتز و شناسایی کوپلیمر پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات-کو-کاپرولاکتون)

### ستاره‌ای با هسته مرکزی گلوکز و کاربرد آن در رهش دارو

بخشعلی معصومی<sup>۱\*</sup>، رباب محمدی<sup>۲</sup>، شفق مختارزاده<sup>۳</sup>

۱. استاد، گروه شیمی، دانشگاه پیام نور.

۲. استادیار، گروه شیمی، دانشگاه پیام نور.

۳. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه شیمی، دانشگاه پیام نور.

(تاریخ وصول: ۹۷/۰۲/۲۴ - تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۶/۲۴)

## Preparation and Characterization of Star-Shaped Poly (2-hydroxyethyl Methacrylate-Graft- ε-caprolactone) Copolymer with Acetylated Glucose Core and its Application in Drug Release

Bakhshali Massoumi<sup>1\*</sup>, Robab Mohammadi<sup>2</sup>, Shafagh Mokhtarzadeh<sup>3</sup>

1. Professor, Department of Chemistry, Payame Noor University, Tehran, Iran.

2. Assistant professor, Department of Chemistry, Payame Noor University, Tehran, Iran.

3. M.A Student of Chemistry, Payame Noor University, Tehran, Iran.

(Received: May. 14, 2018 - Accepted: Sept. 15, 2018)

### Abstract

Star-shaped polymers are three-dimensional structured branched polymers in which linear arms with equal or different molecular weights are attached to a central core. Some of star polymers in response to changes in environmental conditions, especially changes in temperature can be used in polymer-based temperature sensors. In this research work, star-shaped (2-hydroxyethyl methacrylate-graft- ε-caprolactone) copolymer with acetylated glucose core is synthesized by atom transfer radical polymerization (ATRP) method. In order to achieve this goal, firstly, five-armed initiator on the acetylated glucose base was prepared by the reaction of glucose with 2-chloroacetyl chloride. Then, the polymerization reaction of 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) is induced under freeze-pump-thaw on this core in methanol medium with the presence of a combination of CuCl/CuCl<sub>2</sub>/2,2'-bipyridyl as the reaction catalyst. Further, ε-caprolactone is placed on this star shaped copolymer by ring opening reaction, so the desired star shaped (2-hydroxyethyl methacrylate-graft-ε caprolactone) copolymer is synthesized. Resulting star-shaped copolymer has hydrophobic and hydrophilic arms allowing it to be transformed into a micelle in an aqueous solution. The release of Natrexone as a model drug from this star-shaped copolymer is investigated at 37°C. Drug loading percent is 16% and drug release was lasted for 38 hours. The structures of all prepared compounds are confirmed by FT-IR, <sup>1</sup>HNMR and XRD methods. Also, the morphology and thermal behavior of samples were investigated by SEM, TGA and DSC analysis.

### Keywords

Star-shaped polymers; Poly (2-hydroxyethyl methacrylate-graft-ε caprolactone); Atom transfer radical polymerization; acetylated glucose; Drug release.

### چکیده

پلیمرهای ستاره‌ای پلیمرهایی شاخه‌دار با ساختار سه‌بعدی هستند که در آن‌ها بازوهای خطی، با وزن‌های مولکولی یکسان یا متفاوت، به هسته مرکزی متصل شده‌اند. برخی از این پلیمرها در پاسخ به تغییرات محیطی، به‌ویژه تغییرات دمایی، به‌عنوان پلیمرهای حساس دمایی استفاده می‌شوند. در این کار پژوهشی، پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات با هسته مرکزی گلوکز استیل‌شده از طریق پلیمریزاسیون رادیکالی انتقال اتم ATRP تهیه شد. به این منظور ابتدا آغازگر پنج بازویی، بر پایه گلوکز استیل‌شده، از واکنش گلوکز با ۲-کلرواستیل کلراید تهیه شد. سپس مونومر ۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات با روش پلیمریزاسیون رادیکالی انتقال اتم در حضور ۲,۲'-بی‌پیریدین، مخلوط CuCl/CuCl<sub>2</sub> و آغازگر گلوکز استیل‌شده، به‌عنوان هسته مرکزی، پلیمریزه گردید و پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات) ستاره‌ای تهیه شد. همچنین پلی (ε-کاپرولاکتون-کو-۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات) ستاره‌ای از طریق پلیمریزاسیون حلقه‌گشای مونومر ε-کاپرولاکتون بر روی پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات) ستاره‌ای با هسته گلوکز استیل‌شده تهیه شد. کوپلیمر حاصل دارای بازوهای آب‌دوست و آب‌گریز است و در آب به شکل میسل درمی‌آید. رهش داروی نالتراکسون هیدروکلراید از این کوپلیمر در دمای ۳۷°C به‌عنوان داروی مدل بررسی شد. درصد بارگذاری دارو بالای ۱۶٪ بود و رهش دارو ۳۸ ساعت طول کشید. ساختار پلیمرهای سنتز شده از طریق طیف‌سنجی <sup>1</sup>HNMR، FT-IR و XRD تأیید شد. همچنین مورفولوژی و رفتار حرارتی نمونه‌های تهیه‌شده با طیف‌سنجی SEM، DSC و TGA بررسی شد.

### واژگان کلیدی

پلیمرهای ستاره‌ای، پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات-کو-کاپرولاکتون)، پلیمریزاسیون رادیکالی انتقال اتم، گلوکز استیل‌شده، رهش دارو.

\*Corresponding Author: Bakhshali Massoumi

\*نویسنده مسئول: بخشعلی معصومی

Email: b\_massoumi@pnu.ac.ir

## مقدمه

که شامل باکتری‌ها، ویروس‌ها، میکروپلازماها و انگل‌ها هستند و شامل فرایندهای میهمان-میزبان می‌باشند و همگی به نوعی مرتبط با برهم‌کنش‌های پروتئین-کربوهیدرات‌ها هستند، استفاده شده است. بر اساس مطالعات [۱] توانایی کنترل چنین فرایندهایی توسط ترکیباتی نظیر گلیکوپلیمرها شناخته شده است؛ لذا طراحی داروهای مبتنی بر این ترکیبات از منظر درمانی جالب توجه خواهد بود. این ترکیبات، به علت داشتن ویژگی‌های خاص، بیشترین کاربرد را در زمینه‌های دارویی و علم پزشکی دارا هستند.

پلیمرهای ستاره‌ای پلیمرهایی شاخه‌دار با ساختار سه‌بعدی هستند که در آن‌ها چند زنجیر پلیمر خطی تنها به یک نقطه انشعاب (هسته) متصل‌اند. این پلیمرها بازوهایی با ساختارهای شیمیایی یکسان یا متفاوت (پلیمر ستاره‌ای میکتوآرم) متصل به هسته دارند. کوپلیمرهای دسته‌ای ستاره‌ای که بازوهای کوپلیمری دارند را نیز [۸] و [۵] گزارش کرده‌اند. این پلیمرها، نسبت به پلیمرهای خطی، شعاع هیدرودینامیکی کوچک‌تر و ویسکوزیته و دمای ذوب پایین‌تری دارند و از خصوصیات ریخت‌شناختی، حرارتی و تخریبی جالب توجهی برخوردارند. دو روش برای تهیه پلیمرهای ستاره‌ای، ارائه شده است.

- روش پیش‌بازو با استفاده از معرف چندعاملی جفت شونده (معرف دارای انتهای چندعاملی) یا شبکه‌ای کردن زنجیرهای پلیمرهای خطی از طریق پلیمریزاسیون کنترل‌شده زنده.  
- روش پیش‌هسته. زنجیرهای پلیمری از یک

پلیمرهای ستاره‌ای، ساده‌ترین نوع پلیمرهای زنجیری شاخه‌دار محسوب می‌شوند. امروزه طیف وسیعی از ساختارهای ستاره‌ای شکل، شناخته شده‌اند. بر اساس مطالعات [۱۸] پلیمرهای ستاره‌ای از هموپلیمرهای منظم تا ساختارهای پیچیده حاوی هترواتم (هیبرید با بازوهایی که دارای خواص آب‌گریز-آب‌دوست هستند) تهیه شده‌اند. روش‌های تهیه پلیمرهای ستاره‌ای، بسته به عامل استفاده‌شده یا روش به‌کاررفته در سنتز، به‌صورت زیر طبقه‌بندی می‌شوند:

۱. روش‌هایی با عوامل کوپل کننده چندعاملی (پلی‌کلروسیلان‌ها، پلی‌هالیدها)
۲. ترکیباتی با گروه‌های عاملی دی‌وینیلی
۳. آغازگرهای چندعاملی
۴. روش‌های چندمرحله‌ای
۵. استفاده از فولرون (C<sub>60</sub>)

امروزه موفقیت‌های شایان توجهی در بهبود روش‌های سنتز پلیمرهای ستاره‌ای حاصل شده است که از آن جمله می‌توان روش رادیکالی زنده و فرایندهای کاتیونی را نام برد. به علت داشتن ساختار متنوع و خصوصیات ویژه ترکیبات مزدوج با قندها، مقالات بسیاری در این زمینه به چاپ رسیده است که از آن جمله می‌توان به تحقیقات [۶] و نیز [۲] اشاره کرد. در دهه گذشته، بیش از ۲۰۰۰ مقاله در مورد پلیمرهای ستاره‌ای حاوی مولکول‌های قند با ساختار کنترل‌شده، منتشر شده است. همچنین تحقیقات در زمینه دندریمرها و پلیمرهای ستاره‌ای حاوی مولکول‌های قند به طور چشمگیری افزایش یافته است. پلیمرهای ستاره‌ای در درمان بیماری‌هایی

اتصال بیشتری برای مولکول‌های دیگر نظیر گونه‌های زیست‌فعال (آنزیم‌ها، پپتیدها و غیره) فراهم می‌آورند. بر اساس تحقیقات [۹] پلی‌اتیلن گلیکول ستاره‌ای با مراکز فلورنی، فعالیت علف‌کشی از خود نشان می‌دهد.

پلیمرها و کوپلیمرهای ستاره‌ای از نوع AB دوگانه دوست و برهم‌کنش‌های میهمان-میزبان با ساختمان کاملاً معین تهیه شده‌اند. بر اساس تحقیقات [۱۵] این پلیمرها، به دلیل حضور گروه‌های هیدروکسیل در بازوها یا در واحد مرکزی‌شان، می‌توانند با تشکیل پیوند هیدروژنی با برخی مولکول‌ها، برهم‌کنش‌های میهمان-میزبان داشته باشند. تهیه پلیمرهای ستاره‌ای به روش ATRP به‌منظور کنترل میزان شاخه‌دار شدن در سیستم‌های وینیلی توسط [۱۱] انجام گرفته است. پلی (ε-کاپرولاکتون) جزو پلی (α-استرها) دسته‌بندی شده و پلی‌استری نیمه بلورین است که به دلیل پیشرفت‌های حاصل‌شده در زمینه پلیمریاسیون حلقه‌گشایی و قیمت نسبتاً پایین منومر آن (ε-کاپرولاکتون) مورد توجه واقع شده است. این پلیمر، به علت زیست - سازگار بودن در مهندسی بافت به‌عنوان داربست<sup>۱</sup> استفاده می‌شود.

[۱۰] از کامپوزیت پلی (ε-کاپرولاکتون) و هیلارونیک اسید به‌عنوان معرف جایگزین غضروف استفاده کرده است. کوپلیمرهای دوگانه دوست، ماکرومولکول‌هایی با ساختار خطی یا محوری هستند که از دو یا چند دسته آب‌گریز و آب‌دوست تشکیل شده‌اند. وجود ویژگی‌های منحصربه‌فرد خود - جمع شونده‌گی کوپلیمرها به تشکیل ساختارهای میسلی منجر می‌شود که این میسل‌ها

آغازگر چندعاملی رشد می‌کنند. بر اساس مطالعات [۳]، در این روش، امکان کنترل وجود دارد و در نتیجه می‌تواند نسبت به روش قبلی رایج‌تر باشد.

پلیمرهای ستاره‌ای، به‌عنوان عوامل تشکیل‌دهنده میسل، می‌توانند برای ساختن مواد با خواص نوری غیرخطی، بلور مایع و مواد هادی الکتریکی، فیلم‌ها و غشاهای متخلخل بسیار منظم و فیلم‌های لانگمویر استفاده شوند. ماکرومولکول‌های هیبرید ستاره‌ای به‌عنوان نانوظرف‌ها، به‌ویژه به‌عنوان ظروف رهش، برای مصارف دارویی یا موادی با ساختار چربی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. بر اساس مطالعات [۲۲] و [۷] زنجیرهای قطبی چندبازویی گوناگون (هیبرید) می‌توانند ذرات محلول‌های معرف را جذب کنند. این ستاره‌ها به‌عنوان واکنش‌دهنده‌های نانو در مواد ترکیبی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۳]. از پلیمر ستاره‌ای با بازوهای پلی (γ-بنزیل-α-L-گلوتامات)، به دلیل خاصیت شبه‌لاستیک آن‌ها، در ساخت چسب‌های حساس به فشار و نیز برای بهبود ثابت گرانشی روغن‌های چرب‌کننده استفاده می‌شود. پلیمرهای ستاره‌ای در فرایند انتقال فاز (نظیر مواد معطر دوپه شده با ساختار بلورینگی)، صنایع غذایی (معطر ساختن چای و قهوه) و یا کپسوله کردن برخی اجزا در سیستم‌های دارورسانی استفاده می‌شوند. پلیمر ستاره‌ای، به دلیل ساختار منسجم و فشرده و نیز دانسیته بزرگ آن نسبت به پلیمرهای خطی با وزن مولکولی برابر، به‌راحتی بر روی سطوح، ثابت می‌شود و می‌تواند به‌عنوان بازدارنده جذب پروتئین‌ها عمل کند. همچنین، به دلیل دارا بودن تعداد بیشتری از عوامل هیدروکسیل انتهایی، نقاط

شدن حلقه کاپرولاکتون روی این پلیمر صورت می‌گیرد و به تهیه پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات-کو-کاپرولاکتون) ستاره‌ای با هسته گلوکز استیله شده می‌شود که دارای بازوهای آب‌دوست و آب‌گریز خواهد بود. آنالیز این پلیمرها، از نظر رفتار حرارتی، وضعیت ساختاری و قابلیت آن‌ها در بارگذاری و رهش دارو مورد بررسی و مقایسه قرار گرفته است. کوپلیمر ستاره‌ای تهیه‌شده، پلی (کاپرولاکتون-۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات)، پلیمری تجزیه‌پذیر است و می‌تواند به‌عنوان حامل دارو در زمینه دارورسانی، استفاده شود؛ لذا طراحی داروهایی بر پایه چنین ترکیباتی از دیدگاه درمانی جالب توجه خواهد بود.

#### بخش تجربی

$\alpha$ -D-گلوکز، ۲-کلرواستیل کلراید، ۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات، ۲ و ۲'-بی پیریدین، از شرکت فولوکا خریداری شد. کاپرولاکتون، کلریدمس (I)، کلریدمس (II) از شرکت مرک خریداری گشته، قبل از استفاده خالص‌سازی شدند. منیزیم سولفات، کلسیم هیدرید، اکتوات قلع (II، سیلیکاژل) و پیریدین از شرکت مرک خریداری شد. کلروفورم، تتراهیدروفوران، هگزان نرمال، تولوئن، دی اتیل اتر، اتر نفت و متانول از شرکت مرک خریداری گشته، قبل از استفاده خشک و تقطیر شدند. نمک طعام، اسید کلریدریک و هیدروکسید سدیم از شرکت فولیکا خریداری شدند و مورد استفاده قرار گرفتند.

دستگاه‌های شناسایی و اندازه‌گیری:

دستگاه طیف‌سنجی FT-IR مدل SHIMADZU-

8400s دانشگاه پیام نور مرکز تبریز

شامل هسته‌ای با خاصیت نامحلولی و یا به طور جزئی متورم شده و پوسته شامل دسته‌های انعطاف‌پذیر و محلول در حلال هستند. بر اساس مطالعات [۱۲] هسته آب‌گریز میسل‌ها به‌عنوان یک محیط میکرو عمل می‌کند و داروهای آب‌گریز را در خود جای می‌دهد، درحالی‌که دسته‌های تشکیل‌دهنده پوسته، نقش پایدارکننده در محیط را دارند. در یک تقسیم‌بندی کلی، میسل‌ها به دو نوع زلف کوتاه و ستاره‌ای شکل دسته‌بندی می‌شوند. میسل‌های ستاره‌ای شکل بیشتر به‌صورت کروی‌اند، ولی میسل‌های زلف کوتاه دارای کوپلیمرهای بدون تقارن، با طول هسته بزرگ‌تر از پوسته، می‌توانند ریخت‌شناسی کروی، میله‌ای، لایه‌ای، لوله‌ای، شش‌وجهی داشته باشند.

طبق تحقیقات [۱۷] و [۱۰] اگر جزء

آب‌دوست بلندتر از دسته مرکزی باشد میسل کروی شکل خواهد بود. درحالی‌که اگر جزء آب‌گریز میسل، بیشتر از قشر آب‌دوست باشد باعث ایجاد ساختارهای غیر کروی می‌شود. فعالیت سطحی کوپلیمرهای پایدار شده در مقالات متعدد گزارش شده است. در تکنولوژی لاتکس، سازگار کننده مخلوط‌های پلیمری، به‌عنوان ترکیبی برای فرایندهای جداسازی آلوده‌کننده‌های آلی و روغنی، کاتالیست‌های انتقال فاز و نیز کاتالیست تبدیل انرژی خورشیدی و تبادل الکترون تحریک‌شده استفاده شده است [۱۹،۱۶،۴].

در این کار پژوهشی تهیه پلی (۲-هیدروکسی

اتیل متاکریلات) ستاره‌ای HEMA با هسته گلوکز به روش ATRP برای اولین بار انجام پذیرفته است.

همچنین، با استفاده از پلیمر HEMA، واکنش باز

تا نمک باقی مانده حذف شود. در نهایت محلول سانتریفیوژ و سپس صاف گشت و نالترکسون خالص جداسازی و خشک شد. نقطه ذوب محصول  $169^{\circ}\text{C}$  به دست آمد که نزدیک به دمای ذوب نالترکسون خالص است.

#### ستز ماکرو آغازگر 1,3,4,6-پنتا-O-2-

کلرواستیل  $\alpha\text{-D}$  - گلوکوپیرانوزید: ابتدا ۱۷/۱۴ میلی لیتر (۰/۱۴ مول) ۲-کلرواستیل کلراید به محلولی از یک گرم (۰/۰۲۸ مول)  $\alpha\text{-D}$  - گلوکز حل شده در مخلوطی از ۱۰ میلی لیتر پیریدین بدون آب و ۲۰ میلی لیتر کلروفرم بدون آب تحت گاز آرگون در دمای  $70^{\circ}\text{C}$  درجه سانتی گراد در عرض نیم ساعت افزوده شد. سپس مخلوط در دمای اتاق به مدت ۱۸ ساعت، برای تکمیل واکنش، هم زده شد. پس از اتمام واکنش محتویات بالن در ۸۰ میلی لیتر دی کلرومتان حل و به قیف جداکننده منتقل شد. با افزودن آب مقطر سرد به مخلوط دو فاز آلی و آبی تشکیل شد. فاز آلی را که حاوی گلوکز استیل دار شده بود جدا کردیم و ابتدا با اسید کلریدریک ۲۵٪ و سپس با محلول آبی ۰/۱ مولار NaOH و در نهایت با آب نمک اشباع شست و شو دادیم. فاز آلی بعد از جداسازی با سولفات منیزیم خشک شد. بعد از تبخیر حلال، رسوب به دست آمده در حلال THF حل و با افزایش اتر نفت رسوب داده شد. بعد از خشک کردن در آون خلأ، نقطه ذوب ماکرو آغازگر ۱۳۵ درجه سانتی گراد، راندمان واکنش نیز ۷۰٪ به دست آمد.

ستز پلیمر ستارهای 2-هیدروکسی اتیل متاکریلات با هسته مرکزی گلوکز استیل شده به روش ATRP: ابتدا به یک بالن دو دهانه ۵۰ میلی لیتری مجهز به همزن مغناطیسی و ورودی گاز

دستگاه  $^1\text{H-NMR}$  مدل Bruker 400MHZF- دانشگاه تبریز

دستگاه TGA مدل METTLER-TOLEDO 851 e دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

دستگاه DSC مدل METTLER-TOLEDO 822 e دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

دستگاه XRD مدل Bruker-SMIEENS D 5000 مرکز زمین شناسی تبریز

دستگاه TEM مدل Philips CM-10 HT دانشگاه تهران

دستگاه Uv-Vis مدل SHIMADZU 1700 دانشگاه پیام نور مرکز تبریز

دستگاه طیف سنجی فلورسانس مدل JASCO CORPORATION-Tokyo-5P-6200 دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

#### خالص سازی مواد

۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات از طریق تقطیر در خلأ خالص سازی شد. ۴-کاپرولاکتون ابتدا روی هیدرید کلسیم طی ۲۴ ساعت خشک و سپس تحت فشار کاهش یافته تقطیر شد. حلال های THF و تولوئن روی نوار سدیم خشک و سپس تقطیر شدند. کلریدمس (I) و کلریدمس (II) سه بار در اسید استیک گلاسیال شست و شو داده شدند و سپس با اتانول نوبلور گشتند.

بقیه مواد به همان طریق که خریداری شده بودند مورد استفاده قرار گرفتند. برای تهیه نالترکسون هیدروکلراید پایه از نمک هیدروکلراید آن استفاده شد. ابتدا نمک در آب مقطر حل شد و سپس با سود ۰/۲۵ مولار تیترا گردید و بعد از تیتراسیون، محلول با آب مقطر شست و شو داده شد

بالن در داخل یک حمام روغن که پیش از آن تا دمای ۱۵۰ درجه سانتی‌گراد گرم شده بود قرار گرفت و تحت گاز آرگون به مدت ۶ ساعت هم زده شد. بعد از اتمام مدت‌زمان واکنش، مخلوط ابتدا در ۲۰ میلی‌لیتر دی‌کلرومتان حل و سپس ۵۰ میلی‌لیتر هگزان نرمال به آن افزوده شد. رسوب تیره‌رنگ حاصل با کاغذ صافی جداسازی و در دسیکاتور خلأ خشک شد.

**اندازه‌گیری حساسیت به دما (LCST) پلی (کاپرولاکتون-کو-۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات)** ستاره‌ای با هسته مرکزی گلوکز استیل‌دار به روش ابری شدن: جهت تعیین LCST کوپلیمر ستاره‌ای و سنجش حساس حرارتی بودن کوپلیمر، روش اندازه‌گیری نقطه ابری کدورت سنجی مورد استفاده قرار گرفت. عبور نوری محلول‌های پلیمری با غلظت ۱۲ mg/ml به وسیله دستگاه طیف‌سنج UV-vis با افزایش دمای محلول در محدوده (20-50°C) با وقفه ۱°C اندازه‌گیری شد. در هر دما نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه قبل از اندازه‌گیری تثبیت دمایی شدند. دمایی که درصد عبور از حدود ۱۰۰-۹۰ به طور ناگهانی به زیر ۱ درصد کاهش یافت، به‌عنوان نقطه ابری شدن گزارش شد.

**تهیه محلول‌های شاهد نالترکسون هیدروکلراید برای رسم منحنی استاندارد:** برای تهیه محلول‌های شاهد نالترکسون ابتدا محلولی با غلظت ۵۰۰ ppm از نالترکسون در آب تهیه و سپس محلول‌های شاهد در محدوده غلظتی ۱۰-۳۰۰ ppm از محلول اصلی ۵۰۰ ppm تهیه شد.

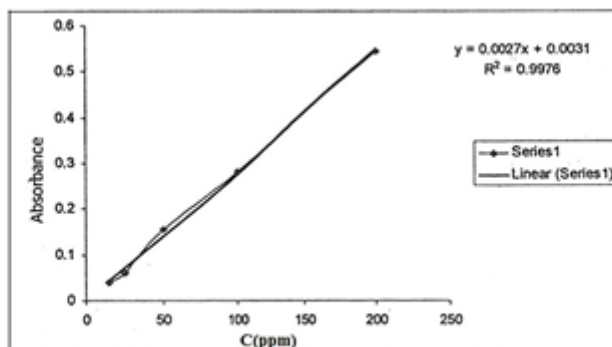
محلول‌های شاهد نیز در همان محدوده غلظتی در بافر فسفات با pH = ۷/۴ تهیه شدند. جذب

آرگون، ۰/۵ گرم (۰/۰۵۵ مول) ماکرو آغازگر گلوکز استیله شده، ۲/۴۷ میلی‌لیتر (۰/۰۲۷۵ مول) ۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات HEMA، ۲ میلی‌لیتر متانول، ۰/۰۶۲ گرم (۰/۵۳ میلی‌مول) ۲، ۲-پی پیریدین و ۰/۳۲۸ گرم (۰/۰۲۶ میلی‌مول)  $CuCl_2$  (II) اضافه و سپس مخلوط به مدت ۱۵ دقیقه تحت گاز آرگون هم زده شد. بعد از ۱۵ دقیقه به آرامی ۱/۹۰۳ گرم (۰/۲۶ میلی‌مول)  $CuCl$  (I) به مخلوط واکنش اضافه و سپس مخلوط به مدت یک ساعت دیگر در دمای ۹۰°C هم زده شد. سپس مخلوط واکنش در مقداری متانول حل شد و به یک ستون کروماتوگرافی حاوی سیلیکاژل و حلال متانول منتقل گشت. ترکیبات معدنی جذب ستون شد و پلیمر ستاره‌ای تهیه‌شده از ستون خارج و بعد از تبخیر حلال متانول، رسوبات قهوه‌ای روشن حاصل شد که در آن خلأ به مدت ۱۲ ساعت خشک گردید.

**تهیه پلی کاپرولاکتون بر روی پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات) با هسته مرکزی گلوکز استیله ستاره‌ای، از طریق ROP به‌منظور تهیه میسل:** کوپلیمریزاسیون، بدون حلال انجام می‌پذیرد. این کار از طریق ذوب شدن مواد در یکدیگر و در دمای ۱۵۰ درجه سانتی‌گراد انجام گرفت. بدین منظور، به یک بالن تک دهانه ۵۰ میلی‌لیتری مجهز به همزن مغناطیسی، ترمومتر و تحت سیستم cycle freeze-thaw، ۰/۱ گرم (۰/۰۱۲ میلی‌مول) پلیمر (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات ستاره‌ای) با هسته مرکزی گلوکز استیله، ۰/۴ میلی‌لیتر (۰/۰۵۹ میلی‌مول) ۴-کاپرولاکتون، ۱ میلی‌لیتر (۰/۰۰۲ میلی‌مول) کاتالیزور اکتوات قلع (II) رقیق‌شده در ۱۰ میلی‌لیتر تولوئن اضافه شد و

در بافر فسفات رسم شد. اندازه‌گیری‌ها در ۲۸۲ nm  $\lambda_{max}$  انجام پذیرفت.

محلول‌های فوق در  $\lambda_{max} = 282$  nm توسط دستگاه طیف‌سنجی UV-vis قرائت و منحنی کالیبراسیون



شکل ۱. منحنی کالیبراسیون نالترکسون در pH=۷/۴

در طول موج ۳۹۰ نانومتر اندازه‌گیری شد.

جهت بارگذاری دارو در میسل تهیه شده ۱۰ میلی‌گرم از پلیمر سنتزی همراه با ۲/۵ میلی‌گرم از داروی نالترکسون در ۱-۲ میلی‌لیتر THF خشک حل شد و سپس محلول حاصل قطره‌قطره به ۵ میلی‌لیتر آب دیونیزه افزوده شد. پس از تبخیر حلال آلی، میسل‌های بارگذاری شده از دارو حاصل گشت. به‌منظور جدا کردن داروی بارگذاری نشده، محلول حاصل سانتریفوژ شد و وزن نالترکسون هیدروکلراید حاصل از سانتریفوژ (در دور ۴۰۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه) محاسبه گشت.

رهش دارو از میسل‌های بارگذاری شده با دارو: ۳ میلی‌لیتر از میسل تهیه شده در بافر، درون کیسه دیالیز ریخته شد. دو انتهای کیسه توسط گیره بسته شد و به حالت شستور در داخل بشر حاوی ۳۰ میلی‌لیتر بافر با همان pH موجود در داخل کیسه قرار داده شد. بشر داخل حمام آب در دمای ۳۷°C ثابت شده قرار گرفت. هر نیم ساعت یک‌بار از محلول درون بشر

تعیین غلظت بحرانی میسل (CMC) پلی (2- هیدروکسی اتیل متاکریلات-کو-کاپرولاکتون) ستاره‌ای با هسته مرکزی گلوکز استیله: کوپلیمر ستاره‌ای پیوندی تهیه شده محلول در آب است. برای تعیین غلظت بحرانی این کوپلیمر پیوندی از تکنیک فلورسانس سنجی استفاده شد. تکنیک فلورسانس سنجی یک ابزار قدرتمند برای مطالعه خواص میسل‌هاست. وقتی غلظت کوپلیمر ستاره‌ای در یک محلول آبی پائین افزایش می‌یابد طیف‌های نشر در هنگام تشکیل میسل تغییرات عمده‌ای از خود نشان می‌دهند. محلول اشباع پائین از طریق انحلال پائین در آب دیونیزه به مدت ۲۴ ساعت تهیه شد و سپس محلول پلیمری به غلظت ۱ g/L به مدت ۲۴ ساعت، دور از نور، در پائین اشباع هم زده شد.

منحنی کالیبراسیون نالترکسون در PH=۷ در

شکل ۱ نشان داده است.

در مرحله بعد محلول‌هایی با غلظت مختلف از

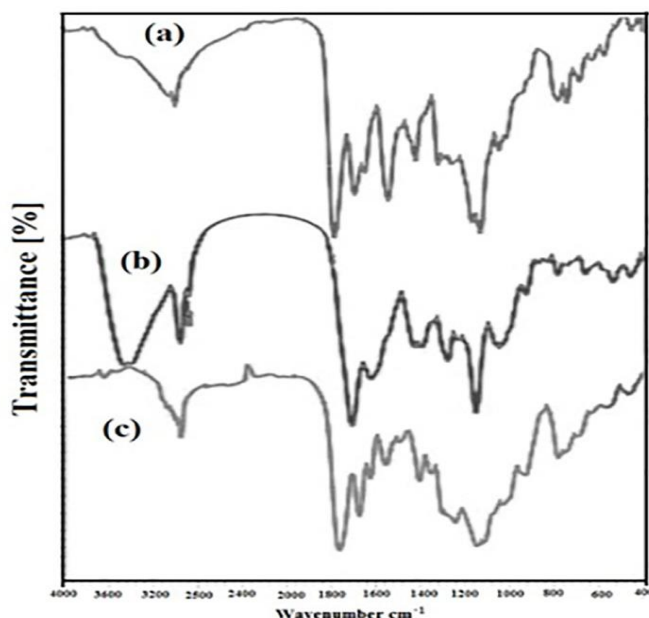
پلیمر تهیه شد و طیف فلورسانس هریک از نمونه‌ها

نوارهای جذبی FT-IR پنتا O-2- کلوواستیل α-D- گلوکوپیرانوزید، پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات) و پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات-کو-کاپرولاکتون) ستاره‌ای در شکل ۲ نشان داده شده است. نوارهای جذبی FT-IR شکل ۲a مربوط به گلوکز استیل‌دار شده، نوار جذبی ناحیه  $1766\text{ cm}^{-1}$  مربوط به گروه کربونیل (C=O) و  $2906\text{ cm}^{-1}$  مربوط به هیدروژن‌های آلیفاتیک،  $1155\text{ cm}^{-1}$  و  $1118\text{ cm}^{-1}$  مربوط به پیوند استری (C-O) و نوار جذبی  $734\text{ cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاش کششی C-Cl هستند. عدم ظهور نوار جذبی بالای  $3000\text{ cm}^{-1}$  نشان‌دهنده این است که تمامی گروه‌های هیدروکسیل حذف شده‌اند و پیوندهای استری به وجود آمده‌اند. نوارهای جذبی FT-IR پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات) ستاره‌ای در شکل ۲b نشان داده شده است.

نمونه‌گیری و میزان جذب آن توسط دستگاه UV-vis در طول موج ۲۸۲ نانومتر اندازه‌گیری شد. بعد از هر بار نمونه‌گیری ۳ میلی‌لیتر از محلول بافر به بشر اضافه شد. نمونه‌گیری به مدت ۴۸ ساعت ادامه یافت و نتایج به دست آمده به صورت نمودار درصد رهش دارو-زمان رسم شد. به دلیل تداخل جذبی برخی از مواد جامد موجود در ساختمان کیسه دیالیز با باندهای جذب مورد نظر در UV-vis، کیسه دیالیز به مدت ۲ شبانه‌روز در آب مقطر و سپس به مدت یک شبانه‌روز در درون بافر قرار داده شد.

## نتایج

بررسی طیف FT-IR پنتا O-2- کلوواستیل α-D- گلوکوپیرانوزید، پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات) و پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات-کو-کاپرولاکتون)



شکل ۲. طیف‌های FT-IR پنتا O-2- کلوواستیل α-D- گلوکوپیرانوزید، (a) پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات) ستاره‌ای با هسته گلوکز استیل‌دار، (c) پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات-کو-کاپرولاکتون) ستاره‌ای



در ناحیه 3.78 ppm، 4.26 ppm به ترتیب مربوط به پروتون‌های c و d و  $\delta = 2.18\text{ppm}$  مربوط به پروتون‌های a و  $\delta = 1.12\text{ppm}$  مربوط به پروتون‌های b هستند. پروتون گروه هیدروکسیل e در حدود  $\delta = 3.9\text{ppm}$  ظاهر شده است.

بر اساس مطالعات (Loh, 2009: 194-202)، محلول‌های کopolymer یک پدیده جدایی فاز برگشت‌پذیر و خیلی سریع را نشان می‌دهند که به دلیل یک تغییر هیدراته-دهیدراته شدن در پاسخ به تغییرات اندک دمایی است. پیک‌های ظاهر شده در شکل 3c مشخصه انجام واکنش باز شدن حلقه کاپرولاکتون است. پیک ناحیه  $\delta = 1.18-1.28\text{ppm}$  مربوط به  $-\text{CH}_2-$ های زنجیر کاپرولاکتون و پیک ناحیه  $\delta = 2.30\text{ppm}$  مربوط به پروتون‌های آلفا گروه کربونیل و  $\delta = 4.15\text{ppm}$  مربوط به  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  پروتون‌های استری کاپرولاکتون است. همان‌طور که در شکل 3c مشاهده می‌شود سیگنال‌های مربوط به پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات) متصل به حلقه کاپرولاکتون نیز در نواحی ذکر شده در شکل 3b ظاهر شده‌اند: پیک ناحیه  $\delta = 3.40-3.70\text{ppm}$  مربوط به  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ، پیک ناحیه  $\delta = 1.90\text{ppm}$  مربوط به  $-\text{CH}_2-$  آکریلات و پیک ناحیه  $\delta = 1.68\text{ppm}$  مربوط به  $-\text{CH}_3$  متاست.

بررسی رفتار حرارتی پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات) ستاره‌ای با هسته مرکزی گلوکز استیل‌دار شده و کopolymer آن با کاپرولاکتون: یکی از بهترین و مناسب‌ترین روش‌ها برای بررسی رفتار حرارتی مواد استفاده از تکنیک DSC است. در این روش، نمونه در معرض تغییرات دمایی کنترل شده قرار می‌گیرد و چگونگی تغییر خواص فیزیکی آن،

نوار جذبی در  $3434\text{ cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاش کششی گروه‌های O-H و نوارهای جذبی در  $2925, 2850\text{ cm}^{-1}$  مربوط به پروتون‌های آلیفاتیک‌اند.

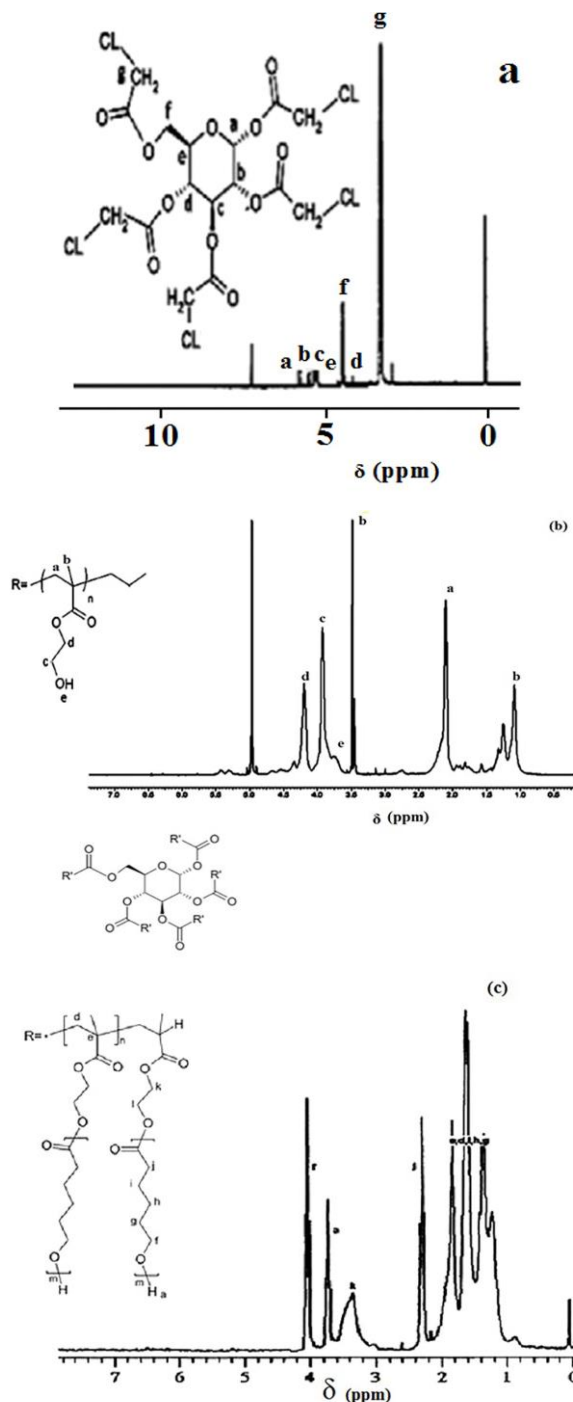
نوارهای جذبی FT-IR پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات-کو-کاپرولاکتون) ستاره‌ای در شکل 2c آورده شده‌اند. نوارهای جذبی در زیر  $1700\text{ cm}^{-1}$  مربوط به پروتون‌های آلیفاتیک،  $1727, 1742, 1679, 1153, 1127\text{ cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاش کششی گروه‌های کربونیل آکریلات، کاپرولاکتون و پیوندهای استری (C-O) آنها هستند که در مجموع نوارهای جذبی FT-IR ساختار پلیمرهای ستاره‌ای را تأیید می‌کنند.

بررسی طیف‌های  $^1\text{HNMR}$  پنتا-O-2-کلرواستیل -D- $\alpha$ -گلوکوپیرانوزید، پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات) (و پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات-کو-کاپرولاکتون) ستاره‌ای: شکل 2a) طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب گلوکز استیل‌شده را نشان می‌دهد. طیف ظاهر شده در ناحیه  $\delta = 5.8\text{ppm}$  مربوط به پروتون a و سیگنال‌های  $5.4\text{ppm}$ ،  $5.51\text{ppm}$ ،  $5.57\text{ppm}$  به ترتیب مربوط به پروتون‌های b، c و e هستند. سیگنال در ناحیه  $\delta = 4.17\text{ppm}$  مربوط به پروتون‌های d و سیگنال در ناحیه  $\delta = 4.4\text{ppm}$  مربوط به پروتون‌های f است. سیگنال ظاهر شده در ناحیه  $\delta = 3.7\text{ppm}$  مربوط به پروتون‌های g است.

در شکل 3b طیف‌های  $^1\text{HNMR}$  پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات) ستاره‌ای در حلال  $\text{CDCl}_3$  نشان داده شده‌اند. پیک‌های مربوط به پلیمر ستاره‌ای در نواحی زیر ظاهر شده‌اند: علاوه بر پیک‌های مربوط به گلوکز استیل‌شده، پیک‌های ظاهر شده

بخشعلی معصومی، رباب محمدی و شفق مختارزاده: سنتز و شناسایی کوپلیمر پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات ...

به‌عنوان تابعی از دما، به طور پیوسته اندازه‌گیری می‌شود. بر این اساس، رفتار حرارتی پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات) ستاره‌ای بر روی ماکرو آغازگر گلوکز استیله شده با تکنیک DSC بررسی شد.

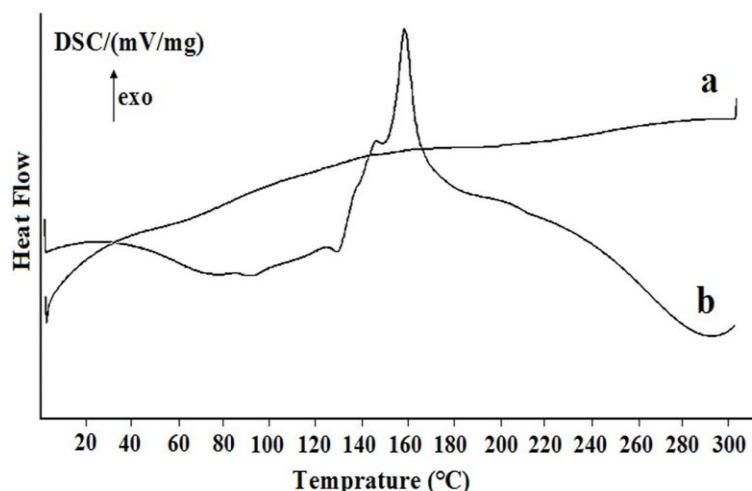


۳۰

شکل ۳. طیف <sup>1</sup>H NMR (a) پنتا -O-2-کلرواستیل -D-α- گلوکوپیرانوزید در حلال CDCl<sub>3</sub>, (b) پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات) ستاره‌ای با هسته گلوکز استیله در حلال DMSO، (c) پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات-کو-کاپرولاکتون) ستاره‌ای ثبت‌شده در حلال DMSO

ستاره‌ای پلی (2-هیدروکسی اتیل آکریلات-کو-کاپرولاکتون) را نشان می‌دهد. همان‌طور که در شکل ترموگرام نشان داده شده، نقطه شروع پیک گرماگیر در واقع همان دمای  $T_g$  است که در مورد کوپلیمر ستاره‌ای پیوندی معادل با  $40^\circ\text{C}$  است. (4a)

در این روش ترموگرام جاروب حرارتی نسبت به دما رسم شده و روبش با سرعت  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  انجام پذیرفته است. شکل 4a منحنی ترموگرام DSC پلیمر ستاره‌ای حاصل از ATRP پلی (2-هیدروکسی اتیل آکریلات) را نشان می‌دهد. دمای  $T_g$  این پلیمر در  $71^\circ\text{C}$  ظاهر شده است. شکل 4b منحنی ترموگرام DSC پلیمر



شکل ۴. نمودار گرماسنجی تفاضلی DSC (a) پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات) ستاره‌ای، (b) پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات-کو-کاپرولاکتون) ستاره‌ای

می‌دهد.

طبق این نمودار، پلیمر در دمای  $33^\circ\text{C}$  فقط ۲۷٪ وزن اولیه خود را از دست داده و ۷۷٪ آن باقی‌مانده است. از این دما به بعد تخریب پلیمر با آهنگ سریع‌تری پیش می‌رود و در دمای  $79^\circ\text{C}$ ، ۲۳٪ وزن پلیمر تخریب نشده است که نشان‌دهنده پایداری حرارتی بالای این پلیمر است. با مقایسه نتایج به‌دست‌آمده از این دو نمودار می‌توان نتیجه گرفت که افزایش -εکاپرولاکتون به پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات) ستاره‌ای، به دلیل کاهش پیوندهای

شکل 5a نمودار TGA پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات) ستاره‌ای با هسته مرکزی گلوکز استیل را نشان می‌دهد. طبق این نمودار در دمای  $240^\circ\text{C}$ ، پلیمر فقط ۸٪ وزن اولیه خود را از دست داده و ۹۲٪ آن باقی‌مانده است. از این دما به بعد تخریب پلیمر با آهنگ سریع‌تری پیش رفته است. در دمای  $760^\circ\text{C}$ ، ۵۳٪ وزن پلیمر تخریب نشده است. از این نمودار می‌توان نتیجه گرفت که پلیمر سنتز شده پایداری حرارتی بالایی دارد. شکل 5b نمودار TGA پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات-کو-کاپرولاکتون) ستاره‌ای را نشان

XRD مربوط به پلیمر سنتز شده در محدوده  $2\theta$   $70^\circ - 2 = 1/54 \text{ \AA}$  و ولتاژ  $40 \text{ KW}$  و جریان  $30 \text{ mA}$  ثبت شده‌اند. ارتباط میان فاصله بین ذرات ( $d$ ) و زاویه پراش ( $\theta$ ) و طول موج تابش ( $\lambda$ ) توسط قانون براگ تعیین می‌شود.

$$d = \frac{n\lambda}{2\sin\theta}$$

$$d = \frac{n\lambda}{2\sin\theta}$$

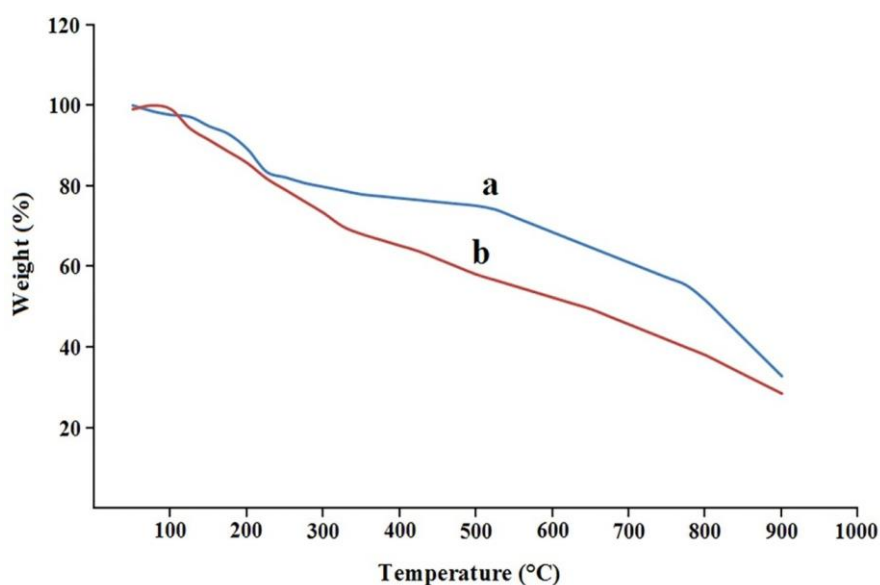
هیدروژنی، پایداری حرارتی کوپلیمر ستاره‌ای را کاهش داده است.

مطالعات پراش اشعه X با استفاده از طیف

XRD همو و کوپلیمر ستاره‌ای:

طیف‌های پراش اشعه X و XRD اثرانگشت

ترکیب است و موقعیت پیک‌ها و شدت آن‌ها نشانگر اطلاعاتی در مورد ماده و نشان‌دهنده آمورف یا بلورینگی بودن نمونه است. طیف‌های



شکل 5. نمودارهای TGA (a) پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات) ستاره‌ای و (b) پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات-کو-کاپرولاکتون) ستاره‌ای با هسته مرکزی گلوکز استیل

آن‌هاست، ستاره‌ای بودن پلیمر را اثبات می‌کند. طیف XRD پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات-کاپرولاکتون) ستاره‌ای با هسته مرکزی گلوکز استیل شده در شکل 6b نشان داده شده است. در طیف مربوط به این پلیمر  $70\%$  حالت بلورینگی شدن و نانو بودن مشاهده می‌شود که در مقایسه با طیف XRD حاصل برای پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات) ستاره‌ای

با قرار دادن مقادیر  $d$  به دست آمده از نمودار

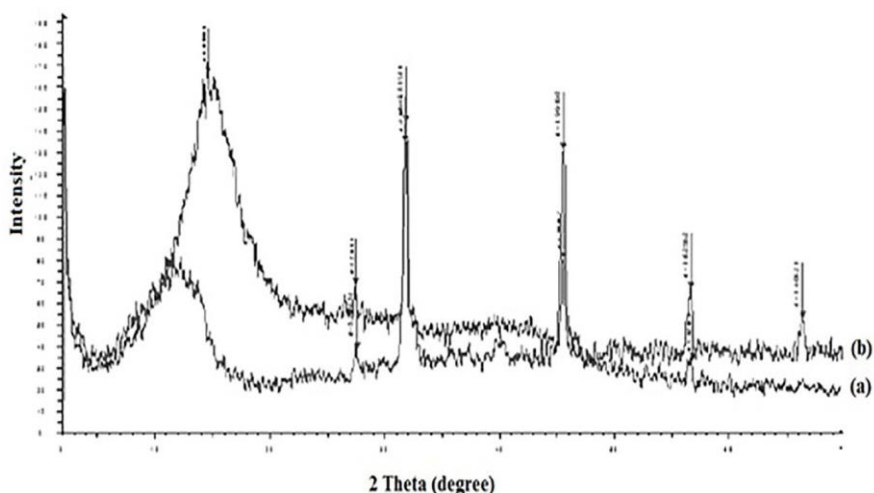
شکل 6a برای پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات) ستاره‌ای با هسته مرکزی گلوکز استیل در رابطه بالا، درصد بلورینگی بودن پلیمر حدود  $50\%$  به دست می‌آید که نشان‌دهنده نانو بودن پلیمر است.

این نمودار، با توجه به اینکه یکی از

ویژگی‌های پلیمرهای ستاره‌ای بلورینگی بودن

کاپرولاکتون به پلیمر قبلی خاصیت بلورینگی آن را افزایش داده است.

(شکل 6a) بیشتر است. این افزایش بلورینگی از یک طرف ستاره‌ای بودن پلیمر تهیه شده را آشکار می‌کند و از طرف دیگر، نشان می‌دهد افزایش



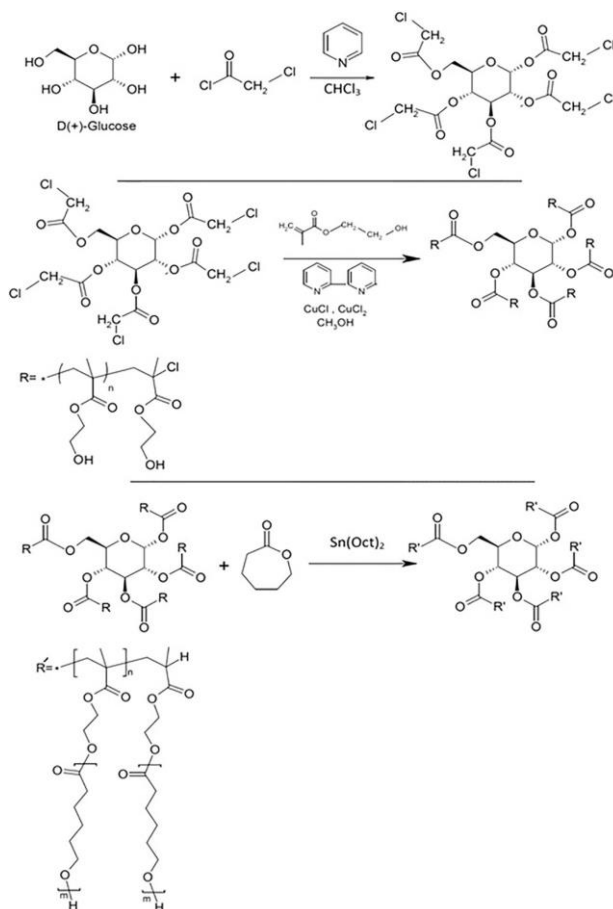
شکل ۶. طیف‌های XRD (a) پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات) ستاره‌ای و (b) پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات-کو-کاپرولاکتون) ستاره‌ای با هسته مرکزی گلوکز استیله

کربن-اکسیژن در حلقه لاکتون و ایجاد پیوند اکسیژن-قلع است. فرایند پلیمریزاسیون، به علت کنوردیناسیونی کاتالیتیکی زنده است و در ضمن هیچ شاهدهی در مورد شاخه‌دار شدن زنجیر وجود ندارد؛ بنابراین، بار منفی موجود در انتهای زنجیر تا زمانی که منومر در دسترس باشد آماده واکنش است. با افزودن دی‌کلرومتان به محیط واکنش، کاتالیزور اضافی از محیط واکنش خارج می‌شود. هگزان‌نرمال، بهترین حلال برای این واکنش است؛ چون هراندازه قطبیت حلال، پایین‌تر باشد سرعت واکنش، بالاتر خواهد بود. واکنش‌های انجام گرفته در شمای ۱ نشان داده شده‌اند.

بررسی کوپلیمریزاسیون HEMA با

کاپرولاکتون از طریق پلیمریزاسیون ROP:

در شیمی پلیمر، پلیمریزاسیون حلقه‌گشا در واقع نوعی پلیمریزاسیون رشد زنجیر است که انتهای پلیمر به‌عنوان مرکز فعال عمل می‌کند و از این طریق، منومرهای حلقوی با انتهای زنجیر واکنش می‌دهند و با استفاده از مرحله انتشار یونی، پلیمر بزرگ‌تری را تولید می‌کنند. در این کار پژوهشی، به‌منظور تهیه پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات- کاپرولاکتون) ستاره‌ای از کاتالیزور اکتوات قلع (II)  $[Sn(tcO)_2]$  که یک ترکیب آلی فلزی است، استفاده شده است. مکانیسم واکنش، شامل شکستن پیوند



شمای ۱. سنتز کوپلیمر ستاره‌ای 2-هیدروکسی اتیل متاکریلات پیوند شده به ε-کاپرولاکتون با هسته گلوکز استیل.

در نتیجه تصویر حاصل ناپایدار می‌شود و پدیده‌ای به نام اثر بار رخ می‌دهد. ( Xu, 2004: 1736-1744) نشان داد با نشان دادن لایه نازکی از طلا یا کربن، سطوح نمونه‌های غیر هادی رسانایی الکتریکی پیدا می‌کنند و الکترون‌های سطحی دفع می‌شوند و وضوح تصاویر بهبود می‌یابد.

در شکل ۷ تصاویر TEM پلیمرهای تهیه شده با استفاده از روش sputtering (کندوکاش اتمی) و ولتاژ ۱۵۰۰V نشان داده شده است. شکل 7a ریخت‌شناسی سطحی پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات) ستاره‌ای را بر

بررسی نتایج تصاویر حاصل از TEM

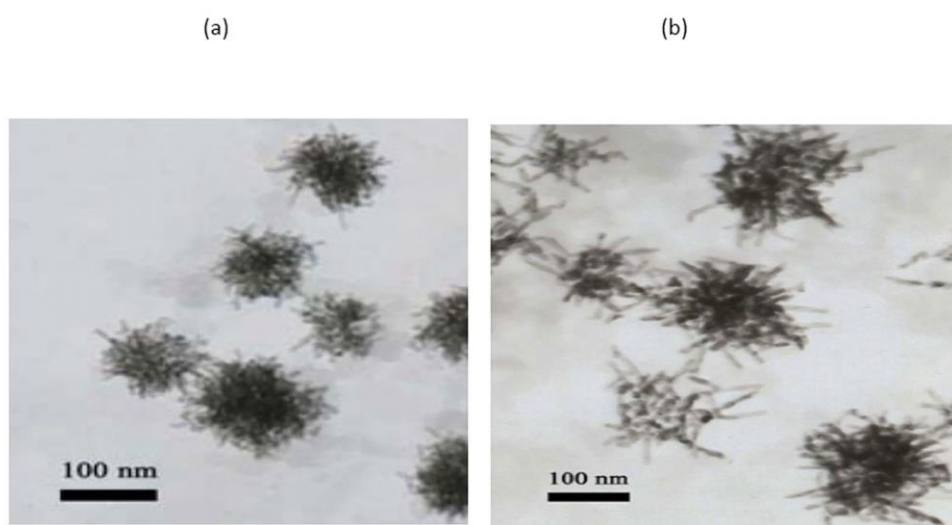
همو پلیمر، کوپلیمر ستاره‌ای (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات) با کاپرولاکتون:

بر اساس مطالعات (Wang, 2007: 51-60)،

سطوح نمونه‌هایی که با میکروسکوپ الکترونی بررسی می‌شوند بایستی دارای هدایت الکتریکی باشند؛ در غیر این صورت، الکترونی که به سطح تابیده می‌شود دفع نمی‌شود و روی سطح باقی می‌ماند و ایجاد شارژ ساکن می‌کند. الکترون‌های بعدی با این شارژ ساکن دارای بار همنام برخورد می‌کنند و دفع یا منحرف می‌شوند.

است، طویل شدن بازوها نشان‌دهنده باز شدن حلقه  $\epsilon$ -کاپرولاکتون و اتصال آن به بازوهای پلیمر ستاره‌ای تهیه شده است.  $\epsilon$ -کاپرولاکتون پس از اتصال به 2-هیدروکسی اتیل متاکریلات در بازوهای همو پلیمر پلیمریزه می‌شود و پلیمر ستاره‌ای با بازوهای طویل تر ایجاد می‌کند.

روی گلوکز استیله نشان می‌دهد که نشان‌دهنده نانو بودن همو پلیمر است. همچنین ستاره‌ای بودن این پلیمرها کاملاً مشهود است. شکل 7b ریخت‌شناسی سطحی کوپلیمر ستاره‌ای حاصل از کوپلیمریزاسیون 2-هیدروکسی اتیل متاکریلات و  $\epsilon$ -کاپرولاکتون را از طریق پلیمریزاسیون حلقه‌گشا نشان می‌دهد. همان‌طور که از شکل 7b مشخص



شکل ۷. تصاویر TEM (a) پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات) ستاره‌ای و (b) پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات-کو-کاپرولاکتون) ستاره‌ای با هسته مرکزی گلوکز استیله

به‌خوبی انجام می‌دهند. پلیمرهایی که دمای ژل شدن (LCST) نشان می‌دهند در زیر دمای ژل شدن محلول هستند و در دمای بالاتر از آن متراکم می‌شوند. در این روش سیستم‌های پلیمری در مطالعات رهش دارویی آزمایشگاهی در زمان تزریق محلول هستند، ولی بعد از تزریق، به دلیل حرارت محل مورد نظر، نامحلول می‌شوند. جدایی فاز این پلیمر در دمای  $32^{\circ}\text{C}$  مشاهده شده است. پیوندهای هیدروژنی در زیر دمای LCST بین زنجیرهای

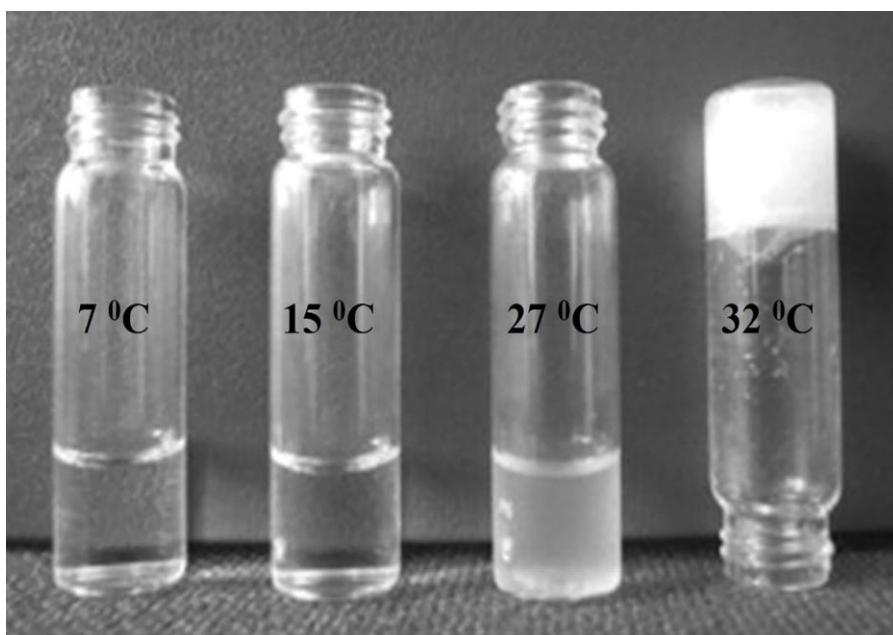
تعیین دمای ابری شدن (LCST) پلیمر و کوپلیمر ستاره‌ای (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات) با کاپرولاکتون از طریق کدورت سنجی:

در سال‌های اخیر پلیمرهای حساس حرارتی، به دلیل کاربرد فوق‌العاده در سیستم‌های رهش دارو، مورد توجه قرار گرفته‌اند. این پلیمرها، به دلیل خاصیت انتقالی برگشت‌پذیر ساختاری بر اثر تأثیرپذیری از عوامل محرک خارجی، فرایند رهش و قطع رهش (on-off switches) را

بخشعلی معصومی، رباب محمدی و شفق مختارزاده: سنتز و شناسایی کوپلیمر پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات ...

زنجیره‌های پلیمری آب‌گریز و متراکم می‌شوند (شکل ۸).

پلیمری با مولکول‌های آب باعث می‌شود زنجیره‌ها ماهیت آب‌دوستی پیدا کنند و در بالاتر از دمای LCST، به دلیل شکستن پیوندهای هیدروژنی،

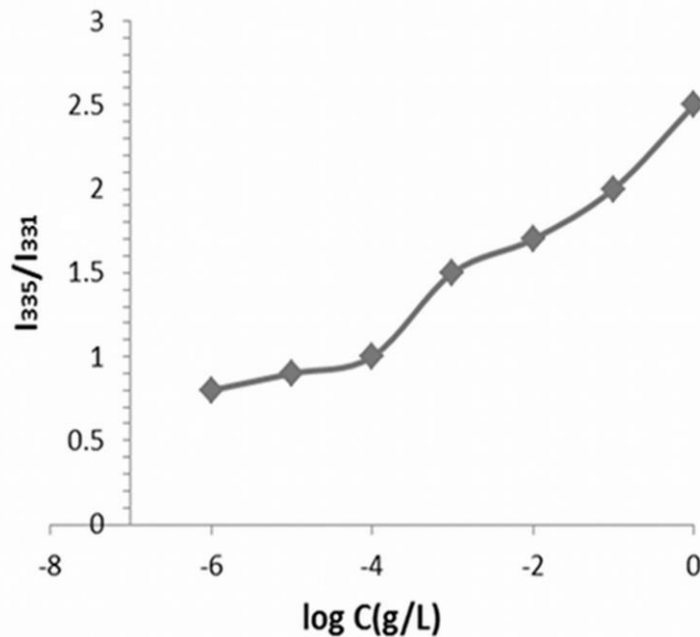


شکل ۸. تشکیل میسل از پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات-کو-کاپرولاکتون) ستاره‌ای با هسته مرکزی گلوکز استیل‌ه در آب

کوپلیمر ستاره‌ای در شکل ۹ نشان داده شده است. با افزایش غلظت پلیمر یک افزایش شدید در شدت جریان مشاهده می‌شود که نشانگر حضور پایرن در درون هسته میسل است. پایرن جذب بسیار کمی در آب نشان می‌دهد، اما وقتی وارد هسته آب‌گریز میسل می‌شود جذب آن افزایش می‌یابد. شدت در غلظت‌های پایین ثابت است، ولی با افزایش غلظت، افزایش می‌یابد. غلظت میسل بسیار پایین است و  $0.009 \text{ g/L}$  به‌عنوان یک حامل دارویی بسیار مطلوب به شمار می‌رود؛ زیرا در داخل بدن، به علت محیط رقیق، تفکیک نمی‌شود (شکل ۹).

پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات-کو-کاپرولاکتون) ستاره‌ای در آب محلول است. تعیین غلظت بحرانی این کوپلیمر پیوندی با استفاده از تکنیک فلورسانس سنجی بررسی شده است. تکنیک فلورسانس یک ابزار قدرتمند برای مطالعه خواص میسل‌هاست. وقتی غلظت کوپلیمر پیوندی در یک محلول آبی پایرن افزایش می‌یابد طیف‌های نشر در هنگام تشکیل میسل تغییرات عمده‌ای پیدا می‌کنند. این تغییرات به دلیل جابه‌جا شدن مولکول‌های پایرن از محیط آبی قطبی به هسته آب‌گریز میسل است. طیف فلورسانس پایرن در آب در حضور غلظت‌های افزایشده





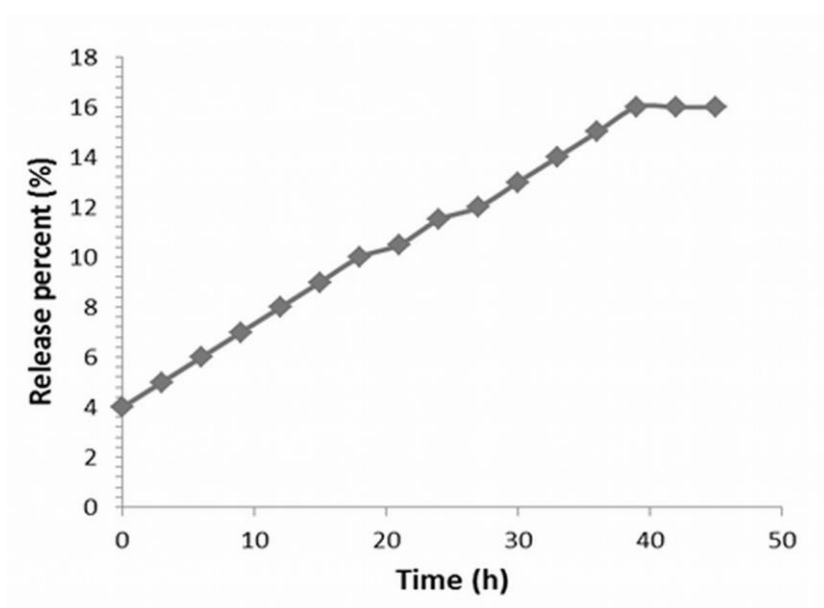
شکل ۹. نمودار تعیین غلظت بحرانی میسل پلی (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات-کو-کاپرولاکتون) ستاره‌ای با هسته مرکزی گلوکز استیله

#### مطالعات بارگذاری و رهش داروی نالترکسون

از کوپلیمر ستاره‌ای: مطالعات رهش دارو با استفاده از داروی نالترکسون انجام پذیرفت. بارگذاری دارو فقط در آب مقطر انجام گرفت، ولی رهش دارو در بافر فسفات با  $\text{pH}=7/4$  بررسی شد. از  $5000 \text{ ppm}$  غلظت داروی اولیه  $500 \text{ ppm}$  آن روی پلیمر بارگذاری شده است. میزان بارگذاری  $16\%$  است. مکانیسم رهش از میسل تهیه‌شده در مرحله اول مکانیسم کنترل‌شده با انتشار و در مرحله بعدی ترکیبی از تخریب و انتشار است. همان‌طور که در شکل ۱۰ نشان داده شده است، رهش کامل حدود ۳۸ ساعت به طول انجامید. همچنین قابلیت رهش دارو با سرعت ثابت و بدون رهش ناگهانی در این پلیمر دیده می‌شود.

#### بحث و نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر از کومنومرهای 2-هیدروکسی اتیل متاکریلات و 8-کاپرولاکتون استفاده شده است که همگی زیست‌تخریب‌پذیر و زیست سازگارند. آغازگر مورد استفاده گلوکز بود که یک ماده طبیعی و غذایی است. پاسخ‌دهی نسبتاً کند این پلیمرها در برابر محرک‌ها به‌عنوان یک مشکل اساسی در کاربرد آن‌ها در سامانه‌های دارورسانی به شمار می‌آید، ولی کاهش ابعاد این پلیمرها به تسریع در فرایند پاسخ‌دهی آن‌ها منجر می‌شود. پلیمرهای حساس حرارتی با استفاده از منومر (2-هیدروکسی اتیل متاکریلات) و ماکرو آغازگر گلوکز استیله تهیه شدند. برای تهیه این پلیمرها از روش ATRP استفاده شده است. تهیه ماکرو آغازگر با موفقیت و با



راندمان خوبی انجام پذیرفت.

شکل ۱۰. نمودار رهش داروی نالترکسون از پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات-کو-کاپرولاکتون) ستاره‌ای با هسته مرکزی گلوکز استیله در بافر فسفات  $\text{pH} = 7.4$

غلظت بحرانی میسل نیز این نتیجه حاصل شد که غلظت بحرانی میسل بسیار پایین و  $0.009 \text{ g/L}$ ، به‌عنوان یک حامل دارویی، بسیار مطلوب است؛ زیرا در داخل بدن، به علت محیط رقیق، تفکیک نمی‌شود. نتایج بارگذاری و رهش داروی نالترکسون نیز قابلیت استفاده از این کوپلیمر ستاره‌ای را در سامانه‌های رهش دارو تأیید می‌کند. در سیستم رهش بررسی‌شده، رهش ناگهانی در ابتدا مشاهده نشد.

با استفاده از پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات) ستاره‌ای و به روش پلیمریزاسیون حلقه‌گشا،  $\epsilon$ -کاپرولاکتون به پلیمر ستاره‌ای متصل شد و به تهیه میسل پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات- $\epsilon$ -کاپرولاکتون) با هسته مرکزی گلوکز منجر شد. با حضور  $\epsilon$ -کاپرولاکتون در ساختار پلیمر، دمای  $T_g$  از  $71^\circ\text{C}$  به  $40^\circ\text{C}$  کاهش پیدا کرد. می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که حضور این کومونومر در ساختار پلیمر خصوصیات فیزیکی و شیمیایی این پلیمر را بهبود می‌بخشد. با تعیین

## References

[1] Abbasian, M., Fathi, A., Entezami, A.A. and Jaymand, M. "Preparation and Characterization of Hyperbranched Polystyrene Nanocomposite Synthesized by Living Radical Polymerization Solution Intercalation Method". Iran. J.

Polym. Sci. Technol; 2012. 24, 433-443.

[2] Bagheri, M. and Hashempour, M. "Thermoresponsive Membrane Based on Thermotropic Liquid Crystalline Cholesteryl (L-Lacticacid) n-System:

- Study of Its Drug Permeability". Iran. *J. Polym. Sci. Technol*; 2013. 25, 365-373.
- [3] Burgath, A., Sunder, A., Neuner, I. and Mulhaupt, R. "Holger Frey Macromol Controlling the Degree of Branching in Vinyl Polymerization". *J. Chem. Phys*; 2000. 201, 792-797.
- [4] Chung, J.E., Yokoyama, M., Yamato, M., Aoyagi, T., Sakurai, Y. and Okano, T. "Disulfide Cross-Linked PEG-Poly (amino acid) Copolymer Micelles for Glutathione-Mediated Intracellular Drug Delivery". *J. Control. Release*; 1999. 62, 115-127.
- [5] Deng, G., Cao, M., Huang, J., He, L. and Chen, Y. "One-pot Synthesis of Star Polymer by ATRP of Bismaleimide and an Excess of Styrene with a Conventional Initiator". *Polymer*; 2005. 46, 5698-5701.
- [6] Farrokhzade, H., Mobtadi, H., Barzin, J. and Poorlhalil, A. "Evaluation of Polymer Concentration Effect on Doxy Cycline Hydrochloride Drug Release from In Situ Forming System Based on Poly (Lactide- Co-Glycolide)". Iran. *J. Polym. Sci. Technol*; 2010. 22, 495-505.
- [7] Gao, H., Jones, M.C., Tewari, P. and Ranger, M. "Temperature and Light Responsive Smart Polymer Materials". *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem*; 2007. 45, 2425-2435.
- [8] Inoue, K. "Star and Miktoarm Star Block Copolymers via Self Assembly of ATRP Generated Polymer Segments Featuring Hamilton Wedge and Cyanuric Acid Binding Motifs". *Prog. Polym. Sci*; 2000. 25, 453-571.
- [9] Kato, M., Kamigaito, M., Sawamoto, M. and Higashimura, T. "Polymerization of Methylmethacrylate with the Carbon Tetrachloride/Dichlorotris (triphenylphosphine) Ruthenium (II) /Methylaluminum Bis (2,6-di-tert-butylphenoxide) Initiating System: Possibility of Living Radical Polymerization". *Macromolecules*; 1995. 28, 1721-1723.
- [10] Kim, S., Jeong, Y.I., Cho, C.S. and Kim, S.H. "International Block Copolymer Micelles for Drug Delivery: Design, Characterization and Biological Significance". *J. Pharmaceutics*; 2000. 211, 1-8.
- [11] Kuma, A. and Ambade, A.V. "Amin-Containing Compounds for Enhancing the Activity of ATRP Catalyst and Removal of the Terminal Halogen Groups from the ATRP Polymer Products". *Prog. Polym. Sci*; 2000. 25, 1141-1170.
- [12] Lapienis, G. and Penczek, S. "Thermo-Responsive Self-Assembled Polymeric Micelles for Drug Delivery in Vitro". *J. Polym. Sci. Polym. Chem*; 2004. 42, 1576-1598.
- [13] Lee, W.F. and Chiu, R.J. "Investigation of Charge Effect on Drug Release Behavior for Ionic Thermosensitive Hydrogel". *Mater. Sci. Eng: C*; 2002. 20, 161-166.
- [14] Loh, X.J., Zhang, Z.X., Wu, Y.L., Lee, T.S. and Li, J. "Self-Assembled Star Shaped Chlorin-Core Poly ( $\epsilon$ -caprolactone)-Poly (ethylene glycol) Diblock Copolymer Micelles for Dual Chemophotodynamic Therapies". *Macromolecules*; 2009. 42, 194-202.
- [15] Sawamoto, M., Kanaoka, Sh. and Omura, T. "Recent Advances in Controlled/Living radical

Polymerization in Emulsion and Dispersion Synthesis of High Molecular Weight 3-Arm Star PMMA by ATRP". *Polymer*; 1992. 33, 148-149.

[16] Nakayama, M., Okano, T., Miyazaki, T., Kohori, F., Sakai, K. and Yokoyama, M. "European Functionalized Star Polymer Nanoparticles for Controlled Drug Delivery". *J. Pharmaceutics. Biopharmaceutics*; 2000. 58, 409-426.

[17] Peng, C.L., Shieh, M.J., Tsai, M.H., Chang, C.C. and Lai, P.S. "Self-assembled Block Copolymer Aggregates: From Micelle to Vesicles and Their Biological Applications". *Biomaterials*; 2008. 29, 3599-3608.

[18] Prabakaran, M., Grailer, J.J., Pilla, S., Steeber, D.A. and Gong, S. "Folate-Conjugated Amphiphilic Hyperbranched Block Copolymers Based on Boltorn® H40, Poly(L-lactide) and Poly(ethylene glycol) for Tumor-Targeted Drug Delivery". *Biomaterials*; 2009.30, 3009-3019.

[19] Soga, O., Van Nostrum, C.F., Fens, M., Rijcken, C.J.F., Schiffelers, R.M.,

Storm, G. and Hennink, W.E. "Pharmaceutical Application of Micelles in Chromatography and Electrophoresis". *J. Control. Release*; 2005. 103, 341-353.

[20] Wang, Y., Liu, Z. and Zhang, Q. "Self-Aggregated Nanoparticles of Cholesterol-Modified Chitosan Conjugate as a Novel Carrier of Epirubicin". *Eur. Polym. J.*; 2007.43, 51-60.

[21] Xu, P., Tang, H., Li, S., Ren, J., Kirk, E.V., Murdoch, W.J., Radosz, M. and Shen, Y. "Enhance Stability of Core-Surface Cross-Linked Micelles Fabricated from Amphiphilic Brush Copolymers". *Biomacromol.*; 2004. 5, 1736-1744.

[22] Zhang, H., Wang, S., Lia, Y., Zhang, B., Dub, C., Wang, X. and Chena, Y. "Synthesis, Characterization, and Electroluminescent Properties of Star Shaped Donor-Acceptor Dendrimers with Carbazole Dendrons as Peripheral Branches and Heterotriangulene as Central Core". *Tetrahedron*; 2009. 65, 4455-4463.

#### COPYRIGHTS



© 2022 by the authors. Licensee PNU, Tehran, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY4.0) (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)