



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

سنتز پلیمر قالب مولکولی برای دوکسوروبیسین با استفاده از روش های

مدل سازی مولکولی و فرآیند های عملی

توسط:

آرش خدادادی

اساتید راهنما:

دکتر مهدی انصاری دوگانه

دکتر احسان فقیه میرزایی

دکتر مریم دهستانی



**Kerman University of Medical Sciences**

**School of Pharmacy**

**For the certificate of Pharm. D Degree**

**Title:**

**Synthesis molecular imprinting polymer for doxorubicin by molecular modeling and experimental approach**

**By:**

**Arash Khodadadi**

**Supervisors:**

**Dr.Mehdi Ansari Dogahe**

**Dr.Ehsan Faghieh Mirzayi**

**Dr.Maryam Dehestani**

**Summer 2017**

**Thesis NO: 911**

## خلاصه

مقدمه: دوکسورویسین یک آنتی بیوتیک ضد سرطان با مکانیسم اثر مهار آنزیم توپوایزومراز II است که در درمان طیف وسیعی از سرطان ها کاربرد دارد. این دارو به صورت تجویز داخل رگی استفاده می شود و عوارض جانبی متعددی دارد که مهمترین آنها عارضه کاردیومیوپاتی دارد. پلیمرهای قالب مولکولی تلاشی هستند در راستای طراحی موادی با گزینش پذیری و عملکرد اختصاصی بالا در مقیاس مولکولی که کاربردهای زیادی به ویژه در روشهای جداسازی و سیستم های دارورسانی دارند. لذا به علت ویژگی های آن تصمیم گرفته شد یک سیستم دارورسانی موثر براساس پلیمرهای قالب مولکولی و مدلسازی مولکولی برای داروی دوکسورویسین طراحی و سنتز گردید.

روش کار: با استفاده از مدلسازی مولکولی و نرم افزار گوسین بهترین نسبت اجزای پلیمر قالب مولکولی بر اساس کمترین  $\Delta G$  محاسبه شد سپس آزمایشگاه پلیمر با نسبت مولی ۱۱۰/۹۰/۱ ( ۱۰ میلی گرم، ۱۷۸ میکرولیتر و ۲۶۵/۵ میکرولیتر به ترتیب برای دوکسورویسین به عنوان الگو، استایرن به عنوان منومر ساختاری و دی وینیل بنزن به عنوان پل جانبی) با آغازگر AIBN و با استفاده از روش پلیمریزاسیون رسوبی در دمای ۷۰ درجه سانتی گراد ساخته شد. سپس با حلال مناسب شسته گردید تا عاری از دارو باشد و در آخر در آون خلا خشک شد. برای ساخت پلیمر شاهد همه ی مراحل قبلی اما بدون حضور دوکسورویسین تکرار شد.

پلیمر نهایی و شاهد از نظر مورفولوژی ذرات با روش های FTIR، DTA و شکست لیزرو از نظر ویژگی های فیزیکی از قبیل بارگیری دارو، حداکثر بارگیری دارو، فاکتور نسخه برداری، گزینش پذیری، ایزوترم

جذب، کینتیک و تورم پلیمر و همچنین از نظر رهایش دارو مورد بررسی قرار گرفت. برای آنالیز دارو در مراحل مختلف کار از یک روش اسپکتروفتومتری ماورا بنفش در طول موج ۴۸۰ نانومتر استفاده شد.

**نتایج:** پایدارترین نسبت اجزای پلیمریزاسیون طبق محاسبات نظری ۱۱/۹/۱ به ترتیب دوکسوروبیسین/استایرن/دی وینیل بنزن است. طبق نتایج FTIR برهمکنش بین دارو پلیمر با قالب مولکولی نسبت به شاهد موثرتر و قوی تر بود. پلیمر قالب مولکولی دارای اندازه ذره ای بین ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ میکرون بود. با بررسی بارگیری پلیمر در شرایط متفاوت بهترین شرایط بارگیری دارو در شرایطی بود که وزن پلیمر قالب مولکولی ۵۰ میلی گرم، غلظت محلول استاندارد دوکسوروبیسین ۵۰ میلی گرم بر لیتر و دما ۸۵ درجه سانتی گراد است. حداکثر بارگیری پلیمر قالب مولکولی و شاهد به ترتیب ۰/۰۰۷۷ و ۰/۰۰۲۷ میلی گرم به ازای هر گرم پلیمر، فاکتور نسخه برداری ۲/۸۵، میزان گزینش پذیری ۵/۴۲، ایزوترم جذب پلیمر لانگمویر ( $R^2 = 0.9$ )، کینتیک آن درجه صفر ( $R^2 = 0.987$ ) و میزان تورم پلیمر قابل مولکولی و شاهد ۵/۴۴ و ۴/۶۱ است. رهایش دارو توسط پلیمر قالب مولکولی در مقایسه با شاهد از نظر میزان داروهای آزاد شده و پیوستگی رهش به شکل چشمگیری بهتر بود.

**بحث و نتیجه گیری:** با توجه به نتایج، پلیمر تهیه شده دارای کیفیت مناسب برای استفاده در سیستم داروسانی دوکسوروبیسین می باشد. از این سیستم داروسانی که طراحی گردیده است می توان به شکل بالینی بعد از مطالعاتی چون بررسی سمیت سیستم تحویل دارو، حساسیت زایی پلیمر (در صورت نیاز اصلاح سطحی پلیمر) و تست های پایداری مورد استفاده قرار گیرد. کاربرد دیگر این پلیمر به علت قدرت تشخیص افتراقی بالا آن در تخلیص و تشخیص کمی و کیفی دوکسوروبیسین در مایعات زیستی است.

**لغات کلیدی:** دوکسوروبیسین، استایرن، مدل سازی مولکولی، پلیمر قالب مولکولی، سیستم تحویل دارو



**Abstract:**

**Introduction:** Doxorubicin is an anticancer antibiotic. Its mechanism of action is inhibition of topoisomerase II and is used for many cancer therapies. Doxorubicin is administrated by I.V. rout and has very side effects which the most important one is cardiomyopathy. Molecular Imprinting Polymers (MIPs) are some materials with high selectivity and specificity at molecular scale and mimics antibodies and biological receptors while interact with molecules. Some of MIPs application is in separation sciences and drug delivery systems. Because of its properties, it was decided to design and synthesis a novel drug delivery system by MIP and molecular modeling.

**Method:** By molecular modeling and Gaussian software the best ratio of component was calculated based on the lowest  $\Delta G$ . Then in the laboratory, polymers was synthesized with a 1/90/110 molar ratio (10 mg, 178  $\mu$ l and 265.5  $\mu$ l respectively for doxorubicin as template, styrene as functional monomer and divinylbenzen as cross-linker) with AIBN as initiator using a precipitation method at 70 °C. The product (polymer) was washed by appropriate solutions to extract doxorubicin and had dried in vacuum oven. To make non-imprinting polymer (as blank) the synthesis polymerization repeated but without doxorubicin. Finally, the dried polymer was characterized regarding morphological analysis by FTIR, DTA, and laser diffraction, and regarding physical properties such as drug loading, capacity of loading, imprinting factor, selectivity, adsorption isotherm, kinetic and polymer swelling, and also regarding drug release profile.

**Results** The molecular modeling effort resulted in the most stable ingredient ratio with 1/9/11 doxorubicin, styrene and divinylbenzen respectively. The FTIR results demonstrated doxorubicin-MIP interactions in comparison with NIP (blank) are stronger and efficient. MIP's particle size was in the range of 100-1000 micron. Loading

optimization demonstrated the best loading condition occurred when 50 mg hold in 50 mg/L doxorubicin stock MIP at 85 ° C. Maximum loading capacity of each gram of MIP and NIP were 0.0077 and 0.0027 mg, imprinting factor was 2.85, selectivity was 5.42, adsorption isotherm was Langmuir ( $r^2 = 0.9$ ), kinetic was zero order ( $r^2 = 0.987$ ) and polymer swelling was 5.44 and 4.61 for MIP and NIP. MIP release profile in comparison with NIP from the perspective of the amount of drug release and being sustain release were so impressive.

**Dissociation:** This drug delivery system could be utilize in clinical study after some experiments for example toxicity experiments, allergic reactions experiment (by modifying polymer surface polymer allergic reaction can reduce) and stability test. Another potential application of this product because of high selectivity is in purification and determination of doxorubicin in biological fluid.

**Key words:** Doxorubicin, Styrene, Molecular modeling, Molecular Imprinting Polymer, Drug Delivery System