

مروری بر نانوذرات پلیمری مغناطیسی مولکول نگاری شده و استفاده از آن در جداسازی آنتی بیوتیک‌های فلوروکینولون از آب

نگین سوسنی غریبوند، علی نعمت اله زاده*، عزیز باباپور

گروه مهندسی شیمی، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل

چکیده

یکی از مهم‌ترین آلاینده‌های دارویی، حضور آنتی‌بیوتیک‌ها در منابع آبی و فاضلاب‌های شهری است که سبب مقاومت دارویی در انسان‌ها و تجمع میکروب‌های بیماری‌زا می‌شود. بنابراین جداسازی موثر آنتی‌بیوتیک‌ها از آب، به منظور جلوگیری از ورود آن‌ها به محیط‌زیست و بازگرداندن آنتی‌بیوتیک‌ها به چرخه تولید بسیار حائز اهمیت می‌باشد. اخیراً روش مولکول نگاری پلیمر برای ساخت جاذب به دلیل داشتن مزایایی از جمله جداسازی گزینشی مولکول هدف از محیط پیچیده، ظرفیت جذب بالا، قابلیت استفاده مجدد، بازیابی هدف جذب شده بدون تغییر در ساختار و پایداری بالا برای جداسازی داروها بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در این پژوهش مروری، جداسازی آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولون از آب توسط انواع پلیمرهای مغناطیسی مولکول نگاری شده بررسی و مقایسه شده است. نتایج نشان داد از میان جاذب‌های مطرح، بیشترین درصد جذب برای گرافن اکساید/مگنتیت (GO/Fe₃O₄) با پوشش مولکول نگاری دوپامین و بیشترین درصد برای نانولوله کربنی مغناطیسی مولکول نگاری شده یا (EDA@Mag-CNTs-MIP) می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: آنتی بیوتیک‌های فلوروکینولون، جداسازی، نانوذرات مغناطیسی، پلیمرهای مولکول نگاری شده.

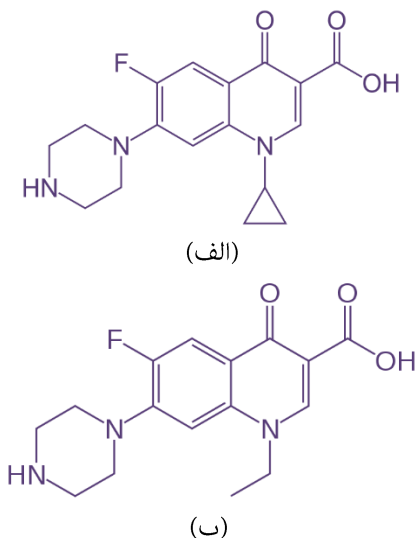
ایمیل نویسنده مسئول: nematollahzadeha@uma.ac.ir

۱- مقدمه

آنتی‌بیوتیک‌ها داروهای با ارزش و گران قیمتی هستند که با توجه به مصرف بالای آن‌ها تقاضای تولید بیشتر شده است و در نتیجه هزینه تولید و ورود آن‌ها به محیط‌زیست بیشتر شده، که منجر به آلودگی آب و خاک می‌شوند. آلاینده‌های دارویی از طریق خوراکی یا آشامیدنی، تنفس و جذب پوستی از محیط‌زیست وارد بدن انسان می‌شوند [۱،۲]. مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در سراسر جهان در محدوده صد تا دویست هزار تن در سال تخمین زده شده است. آنتی‌بیوتیک‌ها پس از مصرف در بدن انسان به طور کامل متابولیزه نمی‌شوند و حدود ۳۰-۹۰ درصد آن‌ها پس از دفع به صورت فعال باقی می‌مانند. بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها در طی فرآیند تصفیه حذف نمی‌شوند، بنابراین مقدار زیادی از آنتی-بیوتیک‌ها ممکن است به‌طور مستقیم از طریق تخلیه پساب و یا از طریق فعالیت‌های آبی پروری، مواد دفعی انسانی و پساب-های بیمارستانی وارد محیط‌های آبی شوند. همچنین استفاده از لجن و کود حیوانی برای زمین‌های کشاورزی به‌عنوان کود، ممکن است خاک‌های کشاورزی را آلوده کند و منجر به ورود غیرمستقیم آنتی‌بیوتیک‌ها به محیط‌های آبی شوند [۳،۴]. از بین مسیره‌های ورود آنتی‌بیوتیک‌ها به محیط‌زیست، خروجی راکتورهای کارخانه‌های تولید آنتی‌بیوتیک یکی از منابع مهم

انتشار این مواد به محیط‌زیست محسوب می‌شوند. طبیعتاً غلظت آنتی‌بیوتیک در این پساب‌ها بسیار بالا است. حضور این ترکیبات در آب و خاک، حتی در مقدار کم ممکن است ضمن ایجاد مشکل در تصفیه بیولوژیکی این پساب و مختل شدن عملیات تصفیه باعث مقاومت در گروه باکتریایی، تکثیر آن‌ها و در نتیجه درمان بی‌فایده بیماری‌های مختلف، کاهش رشد گیاهان به دلیل از بین رفتن باکتری‌های مفید خاک شود. همچنین به دلیل اثر سمیت، که به میکروارگانیسم‌های موجود در محیط‌زیست می‌رساند تعادل اکولوژیکی را برهم می‌زند [۱،۵].

روش‌های مختلفی برای حذف آنتی‌بیوتیک‌ها از محیط‌زیست از جمله تجزیه بیولوژیکی، ازوناسیون، تخریب نوری، اکسیداسیون شیمیایی، فوتوکاتالیست و اکسیداسیون پیشرفته الکتروشیمیایی به کار برده می‌شود، این روش‌ها دارای معایبی از جمله پرهزینه بودن، عدم کارایی بالا، تولید محصولات جانبی و تخریب آنتی‌بیوتیک می‌باشند [۶]. آنتی‌بیوتیک‌ها را می‌توان با روش‌های مختلف جداسازی و تخلیص کرد، سپس آنتی‌بیوتیک‌ها را بازیابی کرد و به چرخه تولید بازگرداند تا در نتیجه هزینه تولید و ورود آن‌ها به محیط‌زیست کاهش یابد. جداسازی و تخلیص آنتی‌بیوتیک‌ها با توجه به پیچیدگی ترکیبات درون محیط، وجود بسیاری از ناخالصی‌ها و غلظت‌های بسیار پایین از آنتی‌بیوتیک مشکل



شکل ۱. ساختار برخی آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولون، (الف) سیپروفلوکساسین (ب) نورفلوکساسین

۳- نانوذرات مغناطیسی

نانوذرات مغناطیسی به ذراتی با ماهیت مستقل و با ابعاد ۱ nm تا ۱۰۰ nm و دارای خاصیت مغناطیسی گفته می‌شود که به راحتی توسط میدان مغناطیسی خارجی هدایت می‌شوند. از بین نانوذرات مغناطیسی، اکسیدهای فلزی از قبیل مگنتیت (Fe_3O_4) و مگمایت ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) به دلایل متعددی از قبیل سهولت سنتز در مقیاس نانو، نسبت زیاد سطح به حجم، عدم سمیت، قابلیت زیست سازگاری و عدم ایجاد آلودگی مجدد، سهولت در دسترسی به منابع، امکان اصلاح سطح، جداسازی آسان جاذب بعد از فرآیند جذب، بسیار مورد توجه می‌باشند [۱۱]. روش‌های مختلفی برای سنتز موثر نانوذرات مغناطیسی مانند هیدروترمال، هم‌رسوبی، سل-ژل، سونوشیمیایی و تجزیه فاز آلی درجه حرارت بالا و سالوترمال^۵ گزارش شده و به اثبات رسیده است [۱۲]. نانوذرات مغناطیسی به طور گسترده‌ای در زمینه‌های آزمایش ایمونولوژی، تثبیت آنزیم، رهایش دارو، کروماتوگرافی جذبی و جداسازی کاربرد دارند. جداسازی مغناطیسی معمولاً غیر مخرب و ملایم برای آنالیز هدف‌های بیولوژیکی است. در مجموع، تکنیک‌های جداسازی مغناطیسی کارآمد و قدرتمند هستند، به خصوص برای عملیات در مقیاس بزرگ و قادر به تسریع یا تسهیل روش‌های مختلف تصفیه و جداسازی هستند و به طور مؤثر با اکثر روش‌های دیگر که در تجزیه و تحلیل بیولوژیکی کاربرد دارند ترکیب می‌شوند [۱۳].

۳-۱- نانوذرات مگنتیت

نانوذرات مگنتیت باید از لحاظ شکل، اندازه، قدرت مغناطیسی و خصوصیات سطحی برای کاربرد موانع مناسب باشد. این ویژگی‌ها تا حدود زیادی به روش تهیه نانوذرات بستگی دارد. برخی از روش‌های تهیه نانوذرات مگنتیت عبارت‌اند از هم‌رسوبی، تخریب

می‌باشد. روش‌های مختلف جداسازی آنتی‌بیوتیک‌ها از محیط‌های پیچیده شامل استخراج فاز جامد، استخراج میسلی معکوس، استخراج اولتراسونیک، استخراج مایع یونی، استخراج مایع-مایع، میکرو استخراج مایع-مایع پراکنده، استخراج پراکندگی فاز جامد ماتریس و فرآیندهای غشایی می‌باشد. استخراج مایع-مایع نیاز به حجم زیادی از حلال‌های آلی و عملیات پیچیده دارد. روش جداسازی میکرو استخراج مایع-مایع پراکنده، نرخ استخراج پایین، گزینش‌پذیری و پایداری ضعیفی دارد، استخراج فاز جامد و استخراج پراکندگی فاز جامد ماتریس معمولاً زمان‌بر هستند و گزینش‌پذیری و قابلیت ضد تداخل ضعیفی دارند، جداسازی با فرآیندهای غشایی مشکل ایجاد رسوب در غلظت‌های بالا و گزینش‌پذیری پایین را دارد [۱،۷،۸]. این فرآیندها، نشان داده‌اند که فرایند جذب یک روش ساده، مؤثر و مقرون به صرفه برای حذف آلاینده با غلظت کم از محیط‌های پیچیده می‌باشد. مواد جاذب معمولاً شامل کربن فعال، نانولوله‌های کربنی، اکسید فلزی، لجن فاضلاب و خاک رس اسمکتیت^۱ هستند. از آنجا که این جاذب‌ها به صورت غیرگزینشی جذب می‌کنند به دلیل وجود سایر ترکیبات در محیط، بازده پایینی دارند [۶].

مهم‌ترین ضعف روش‌های ذکر شده گزینش‌پذیری پایین، امکان وجود ناخالصی در محصول جدا شده و راندمان پایین تخلیص در غلظت‌های بسیار کم می‌باشد. لذا همواره محققان برای جداسازی و تخلیص آنتی‌بیوتیک‌ها به دنبال روشی هستند که از لحاظ هزینه و زمان مقرون به صرفه، دارای توانایی تخلیص در غلظت‌های بسیار کم، گزینش‌پذیری بالا، پایداری و ظرفیت جذب بالا باشد. در سال‌های اخیر محققان با ترکیب فناوری نانو و مولکول نگاری موفق به ساخت نانو جاذب‌هایی شده‌اند که توانایی جداسازی آنتی‌بیوتیک را با گزینش‌پذیری بالا، قابلیت استفاده مجدد و ظرفیت جذب بالا دارند. بنابراین در مقاله مروری حاضر به معرفی فناوری مولکول‌نگاری پرداخته شده است و انواع جاذب‌های مغناطیسی مولکول‌نگاری شده برای جذب و جداسازی آنتی‌بیوتیک فلوروکینولون به تفصیل توضیح داده شده و باهم مقایسه شده‌اند.

۲- آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولون^۲

آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان ترکیبات شیمیایی هستند که برای از بین بردن و یا جلوگیری از رشد میکرو ارگانیسم‌ها استفاده می‌شوند. آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولون مانند سیپروفلوکساسین^۳ و نورفلوکساسین^۴ (شکل ۱) در ساختار شیمیایی خود دارای اتم فلور هستند و برای درمان عفونت‌های باکتریایی گرم منفی و گرم مثبت در انسان و حیوانات کاربرد دارند. به طور کلی، فلوروکینولون‌ها به طور کامل در بدن متابولیزه نمی‌شوند [۹،۱۰].

^۱Smectite

^۲Fluoroquinolone

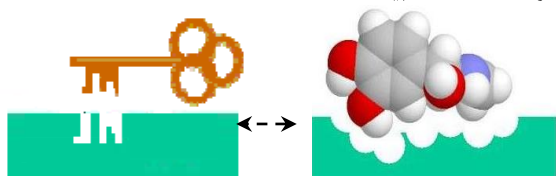
^۳Ciprofloxacin

^۴Norfloxacin

^۵Solvothermal

۴- پلیمر مولکول‌نگاری شده (MIP)^۳

مولکول‌نگاری پلیمر روش کاربردی برای ایجاد خاصیت تشخیص مولکول هدف، در مواد پلیمری است. در واقع مولکول‌نگاری پلیمر روشی است به منظور ایجاد حفرات اختصاصی در توده پلیمر، به نحوی که این حفرات بتوانند مواد و یا مولکول‌های مختص به خود را جذب و در خود جای دهند. در کل می‌توان گفت که این فناوری بر پایه ساخت قفل‌های مصنوعی برای کلیدهای مولکولی استوار است، که در آن مولکول‌های منومر در اطراف یک مولکول هدف، تحت عنوان مولکول الگو، پلیمریزه می‌شوند. در مرحله بعد با حذف مولکول الگو از میان توده پلیمر تشکیل شده، یک حفره اختصاصی بر جای می‌ماند که از نظر اندازه، شکل و گروه‌های عاملی مکمل مولکول الگو بوده و در واقع همان قفل مصنوعی برای مولکول الگو است [۱۷]. در ادامه مراحل مختلف در فناوری مولکول‌نگاری با مفهوم قفل و کلید فیش در شکل (۲) بیان شده است.



شکل ۲. اساس فناوری مولکول‌نگاری طبق تفسیر قفل و کلید فیش

در مقایسه با مکان‌های شناساگرهای بیولوژیکی طبیعی، یعنی پادتن‌ها، پلیمرهای مولکول‌نگاری شده مقاومت فیزیکی و شیمیایی بالایی در مقابل عوامل مخرب خارجی از خود نشان می‌دهند. بنابراین پلیمرهای مولکول‌نگاری شده به طور قابل توجهی در مقابل تنش‌های مکانیکی، دماهای بسیار زیاد و فشارهای بالا پایدار می‌باشند. به علاوه مقاومت در برابر اسیدها، بازها و یون‌های فلزی و پایداری در مقابل طیف وسیعی از حلال‌ها از دیگر مشخصه‌های این پلیمرها می‌باشد. دوام این مواد بسیار زیاد بوده و ذخیره‌سازی آنها برای مدت چندین سال در دمای محیط منجر به کاهش محسوسی در بازدهی آنها نمی‌شود. از طرف دیگر امکان استفاده مجدد از این پلیمرها وجود دارد و معمولاً می‌توان بیش از یک صد بار در طی سال‌های متوالی از آنها استفاده نمود بدون اینکه تأثیری چندانی در حافظه آنها داشته باشد [۱۸]. این نوع سامانه‌ها که در طی یک دهه گذشته بسیار مورد توجه قرار گرفته است به لحاظ پایداری شیمیایی مکانیکی و حرارتی به همراه گزینش پذیری بالا، در فرایندهای جدا سازی، خالص سازی، تعیین مقدار و یا تشخیص حضور یک ماده در یک محیط مشخص، غیر فعال کردن یک ماده بخصوص (مثل یک ماده سمی در بدن انسان یا در یک راکتور شیمیایی) ساخت کاتالیزور، پادتن‌های مصنوعی و سامانه‌های کنترل انتقال دارو قابل استفاده می‌باشند.

حرارتی، هیدروترمال، میکروامولسیون، فراصوت شیمیایی، سنتز الکتروشیمیایی و پیرولیز لیزری می‌باشند. در این میان، روش هم-رسوبی پرکاربردترین روش جهت تهیه نانوذرات مگنتیت است. روش هم رسوبی شامل اختلاط یون‌های آهن (II) و آهن (III) با نسبت مولی ۲:۱ در محیط‌های شدیداً بازی، فاقد اکسیژن (جهت جلوگیری از اکسایش مگنتیت به مگمایت) در دمای اتاق و یا با اعمال حرارت اندک است. اندازه و شکل نانو ذرات مگنتیت به نوع نمک‌های آهن، نسبت مولی یون‌ها، pH محیط، دما، قدرت یونی محلول و سایر پارامترهای واکنشی مانند سرعت هم زدن و سرعت افزایش محلول یون‌ها بستگی دارد. این پارمترها بر الکترواستاتیک سطحی ذرات را تحت تأثیر قرار داده و موجب افزایش پخش پذیری نانوذرات می‌شود [۱۲، ۱۴].

برای مثال برای تهیه نانوذرات به روش هم رسوبی ابتدا ۱/۷۲ گرم $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ گرم و ۴/۷۲ گرم $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ در ۸۰ میلی لیتر آب فوق خالص در فلاسک سه دهانه توسط همزن مکانیکی (۸۰۰ دور در دقیقه) تحت نیتروژن حل می‌شود. سپس با افزایش درجه حرارت تا ۸۰ درجه سانتیگراد، ۱۰ میلی لیتر هیدروکسید آمونیوم قطره قطره اضافه شد و واکنش به مدت ۳۰ دقیقه نگه داشته می‌شود. محصول سیاه با قرار دادن ظرف روی یک آهنربا جدا می‌شود. رسوب سیاه شش بار با آب خالص برای حذف مواد شیمیایی واکنش ن داده شسته شد، پس از آن محصول سیاه Fe_3O_4 در آون خلاء خشک شد، اندازه ذرات بین ۶ تا ۱۶ نانومتر می‌باشد [۱۵].

۳-۲ پوشش نانوذرات مغناطیسی

برای بهبود پایداری و جلوگیری از اکسید شدن نانوذرات مغناطیسی می‌توان آنها را با پلیمرهای از جمله پلی ۴-وینیل پیریدین، پلی متاکریلیک اسید، پلی آنیلین، پلی دوپامین، پلی رودانین و غیره پوشش داد. برای ایجاد پوشش‌های پلیمری، منومرها از طریق واکنش‌های پلیمریزاسیون از جمله رادیکال آزاد، اکسیداتیو، پلیمریزاسیون انتقال به زنجیر افزایشی-جدایشی برگشت پذیر (RAFT)^۱ و پلیمریزاسیون رادیکالی انتقال اتم (ATRP)^۲ به هم متصل می‌شوند و مولکول‌های بزرگ‌تر ایجاد می‌شوند، سپس یک لایه پوشش پلیمری روی ذرات قرار می‌گیرد.

برای مثال برای تهیه نانوذرات مگنتیت پوشش داده شده با پلی دوپامین ابتدا ۱۸۰ میلی گرم نانوذره Fe_3O_4 در ۸۰ میلی لیتر از محلول بافر تریس-هیدروکلرید اسید (۱۰ میلی مولار، pH=۸/۵) پراکنده می‌شود، سپس ۱۸۰ میلی گرم دوپامین . هیدروکلرید اسید در ۱۰ میلی لیتر محلول تریس-هیدروکلرید اسید حل شده و به محلول بالا اضافه می‌شود. واکنش پلیمریزاسیون اکسیداتیو دوپامین تحت اکسیژن در دمای اتاق و در زمان‌های مختلف توسط همزن مکانیکی انجام شد. سپس محصولات به دست آمده توسط آهنربا جدا و با آب خالص شست و شو داده شد و در آون خلاء خشک گردید [۱۶].

^۱Reversible Addition Fragmentation chain Transfer

^۲Atom Transfer Radical Polymerization

^۳Molecularly imprinted polymer

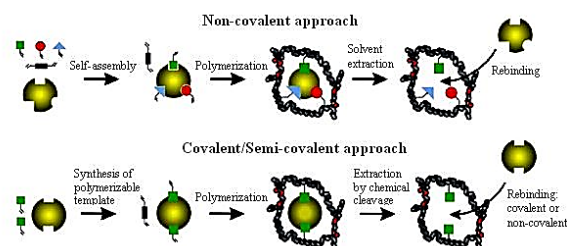
جدول ۱: مزایا و معایب مولکول نگاری کووالانسی، غیرکووالانسی و نیمه کووالانسی [۲۷].

مزایا	کووالانسی	نیمه کووالانسی	غیرکووالانسی
توزیع مکان‌های اتصال با ساختار همگن	توزیع مکان‌های اتصال با ساختار همگن	توزیع مکان‌های اتصال با ساختار همگن	مولکول‌نگاری می‌تواند در یک مرحله انجام گیرد.
مکان‌های اتصال بسیار گزینش پذیر.	مکان‌های اتصال بسیار گزینش پذیر.	مکان‌های اتصال بسیار گزینش پذیر.	فرایند تطبیق پذیر، قابل اجرا برای طیف گسترده ای از انواع مولکول های الگو و مونومرهای عاملی.
تعاملات غیر اختصاصی پایین.	تعاملات غیر اختصاصی پایین.	تعاملات غیر اختصاصی پایین.	-
باقی مانده‌های مونومر عاملی در سایت های مرتبط با الگو قرار می‌گیرند.	باقی مانده‌های مونومر عاملی در سایت های مرتبط با الگو قرار می‌گیرند.	سینتیک اتصال مجدد سریع می باشد.	سینتیک اتصال مجدد سریع و آسان می‌باشد
نیاز به مراحل سنتزی اضافی: ۱- تشکیل پیوند کووالانسی در کمپلکس الگو - مونومر. ۲- شکستن پیوندهای پلیمر-الگو در پلیمر پس از پلیمریزاسیون.	نیاز به مراحل سنتزی اضافی: ۱- تشکیل پیوند کووالانسی در کمپلکس الگو - مونومر. ۲- شکستن پیوندهای پلیمر-الگو در پلیمر پس از پلیمریزاسیون.	نیاز به مراحل سنتزی اضافی: ۱- تشکیل پیوند کووالانسی در کمپلکس الگو - مونومر. ۲- شکستن پیوندهای پلیمر-الگو در پلیمر پس از پلیمریزاسیون.	تعاملات غیر اختصاصی بالا به علت استفاده از مونومرهای عاملی اضافی در طول مولکول‌نگاری به منظور تشکیل کمپلکس های ضعیف مونومر- الگو.
سینتیک اتصال مجدد آهسته به عنوان یک پیوند کووالانسی باید در رویداد اتصال تشکیل شود.	سینتیک اتصال مجدد آهسته به عنوان یک پیوند کووالانسی باید در رویداد اتصال تشکیل شود.	-	توزیع مکان‌های اتصال ناهمگن به علت حضور کمپلکس‌های مونومر-الگو با استوکیومتری-های مختلف در مرحله سنتز
قابل اجرا برای تعداد محدودی از اتصالات کووالانسی و محدود به مونومرهای عاملی و الگو های خاص	قابل اجرا برای تعداد محدودی از اتصالات کووالانسی و محدود به مونومرهای عاملی و الگو های خاص	-	-

این مکانها به طور معکوس از نظر شکل، اندازه و فعالیت شیمیایی شبیه به مولکول الگو بوده و در واقع شبیه سازی عمل قفل و کلید در آنیم‌ها می‌باشد [۲۸].

مزایای اصلی فرآیند مولکول نگاری، تمایل بالا و گزینش‌پذیری پلیمر برای مولکول هدف، دارای قدرت فیزیکی نسبت به مواد بیولوژیکی مانند پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک^۱، مقاومت در برابر فشار و دمای بالا، پایداری حرارتی و بی‌اثری در برابر مواد

عمل مولکول نگاری به طور عمومی به سه روش کلی دسته بندی شده است. هر یک از این روشها در شکل (۳) نشان داده شده است. روش اول، روش پیش سامان یافته است که به طور عمده توسط ولف و همکارانش پایه گذاری شد و اساس آن پیوندهای کووالانسی بازگشت‌پذیر قبل از انجام عمل پلیمریزاسیون می‌باشد [۱۹]. روش دوم روش، خودآرایی می‌باشد که توسط موسباخ و همکارانش بیان شد و در آن یک کمپلکس، بین مولکول الگو و مونومرهای عامل‌دار توسط پیوندهای غیرکووالانسی و یا پیوندهای کئوردیناسیون فلزی وجود می‌آید [۲۰]. روش سوم، روش نیمه کووالانسی است که در آن پیوند بین مولکول الگو و مونومر عامل‌دار کووالانسی بوده، ولی پس از انجام عمل پلیمریزاسیون و استخراج مولکول الگو، پیوند تشکیل شده در مرحله بازجذب آن از نوع غیر کووالانسی می‌باشد [۲۱].



شکل ۳. نمایش روشهای مختلف مولکول نگاری، غیر کووالانسی، کووالانسی و نیمه کووالانسی [۲۲].

مزایا و معایب تعاملات کووالانسی، غیر کووالانسی و نیمه کووالانسی در جدول (۱) آورده شده است.

شاید مشکل عمده پلیمرهای مولکول‌نگاری شده مقاوت بالای انتقال جرم باشد که برای رفع این مشکل آنرا به صورت لایه نازک روی هسته مغناطیسی قرار می‌دهند [۲۳-۲۶].

در کل فرآیند مولکول‌نگاری از چهار مرحله تشکیل شده است:

۱. انتخاب مونومر یا مونومرهای عاملی مناسب
۲. انتخاب حلال تخلخل‌زا
۳. انجام فرایند پلیمریزاسیون
۴. حذف یا استخراج مولکول الگو از ماتریس پلیمری.

ابتدا مونومرهای عامل‌دار با آرایش فضایی خاص، حول مولکول الگو قرار گرفته و با آن تشکیل کمپلکس می‌دهند. برای ایجاد این کمپلکس، مونومرهای عامل‌دار با مولکول الگو، پیوندهای کووالانسی یا غیرکووالانسی برقرار می‌کنند. کمپلکس به دست آمده بوسیله مقادیر زیادی از عوامل شبکه ساز و در حضور مقدار زیادی از حلال تخلخل‌زا و یک آغازگر رادیکالی پلیمریزه شده و پلیمری با اتصالات عرضی فراوان به دست می‌دهد. سپس مولکول الگو از مکانهای اتصال به پلیمر، معمولاً با روش استخراج یا آبکافت خارج می‌شود.

¹Nucleic acid

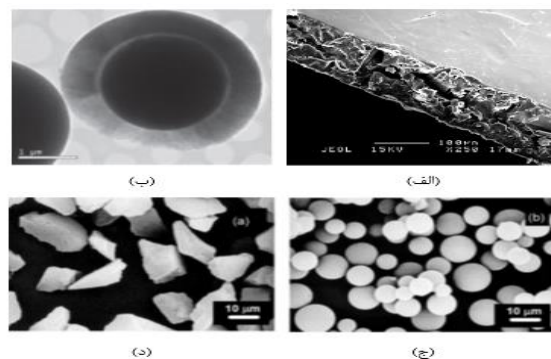
شیمیایی مختلف (حلال‌های آلی، اسیدها، بازها و یون‌های فلزی) می‌باشد [۲۹-۳۱].

۴-۱- اجزای تشکیل دهنده پلیمر مولکول نگاری شده

اجزای اساسی مورد نیاز برای سنتز MIP شامل مولکول الگو، یک یا چند مونومرهای کاربردی، یک اتصال دهنده عرضی، یک آغازگر پلیمریزاسیون و یک حلال است. بازده پلیمر مولکولی نگاری شده به ترکیب ساختار پلیمر بستگی دارد. برای ساخت پلیمری با ساختار مطلوب و رسیدن به راندمان بالا اتصال و خروج سریع مولکول هدف، مقادیر و نسبت مولی اجزاء پلیمر و عوامل ترمودینامیکی مانند دما، فشار، زمان و روش پلیمریزاسیون باید به صورت بهینه انتخاب شوند.

۲-۴- شکل‌های MIP

استفاده روز افزون از MIP در بسیاری از زمینه‌های مختلف نیازمند به در دسترس بودن مواد با شکل‌های ویژه و خواص وابسته به کاربردشان می‌باشد. مسلماً نوع روش پلیمریزاسیون بر عملکرد MIP موثر خواهد بود. بنابراین پیشرفت قابل توجهی در ارائه و توسعه روش‌های مناسب پلیمریزاسیون (توده‌ای، رسوبی، متورم سازی چند مرحله‌ای، امولسیون، مینی امولسیون، ماکرو امولسیون) و تولید MIP در اشکال مختلف از جمله ذرات بی-شکل، میکرو و نانو ذرات کروی، غشاهای پلیمری و ذرات هسته-پوسته مولکول نگاری شده به منظور بهبود خواص جذب گزینشی و افزایش کارایی آن‌ها صورت گرفته است.



شکل ۳. الف: غشاء پلیمری [۳۲]؛ ب: ذرات هسته-پوسته [۲۷]؛ ج: میکروذرات، د: ذرات بی‌شکل [۳۳].

به عنوان مثال، فیلم‌های نازک یا غشا معمولاً در سنجش، حذف انتخابی و کنترل رهاش به کار گرفته می‌شوند. دانه‌های میکروکروی، برای استخراج فاز جامد (SPE) و یا کروماتوگرافی استفاده می‌شوند، در حالی که آزمایش‌هایی مانند ایمنی یا تحویل دارو نیاز به استفاده از دانه‌های نانوکروی دارند. نانوذرات هسته-پوسته مولکول نگاری شده برای جداسازی داروها کاربرد دارند. شکل‌های مختلف MIP در شکل (۴) نشان داده شده است [۳۴].

۵- پلیمر مغناطیسی مولکول نگاری شده (MMIP)^۲

مزایای پلیمر مولکول نگاری شده باعث کاربرد گسترده‌ی آن‌ها در جداسازی یا تشخیص ترکیبات مواد غذایی، زیست محیطی و دیگر زمینه‌ها شده است. با این حال، برخی از نقایص مربوط به MIP مانند انتقال جرم ضعیف، شکل نامنظم، حذف ناقص الگو، دسترسی ضعیف و یا توزیع ناهمگن مکان‌های اتصال، نشت الگو و سختی شستشو یا خارج کردن آن، کاربردهای آنها را محدود کرده است.

تلاش‌های زیادی برای حل مشکلات ذکر شده صورت گرفته است، یکی از گزینه‌های امیدبخش، افزودن خاصیت مغناطیسی به MIP و سپس استفاده از روش جداسازی مغناطیسی می‌باشد. ترکیب پلیمرهای مولکول نگاری شده با ویژگی‌های اضافی، از قبیل خواص مغناطیسی در مقایسه با MIP‌های معمولی منجر به نتایج خوبی شده است. پلیمرهای مغناطیسی مولکول نگاری شده مواد جدیدی هستند که از مواد مغناطیسی (مانند آهن، نیکل، کبالت یا آلایژ و اکسید آن‌ها) و مواد پلیمری غیرمغناطیسی تشکیل شده است. مواد مغناطیسی مولکول نگاری شده (MMIP) خصوصیتی از جمله جذب مغناطیسی، ظرفیت جذب بالا با مولکول الگو و توانایی شناسایی گزینشی ویژه را به اشتراک می‌گذارد. در سال ۱۹۹۸ برای اولین بار با استفاده از اکسید آهن مغناطیسی، پلیمرهای مولکول نگاری شده مغناطیسی با قطر میانگین ۱۳ میکرومتر از پلیمریزاسیون سوسپانسیون مونومرها در مایع پرفلوئوروکربن^۳ تولید شد [۳۵]. بنابراین، MMIP‌ها می‌توانند به راحتی از نمونه‌ها با یک آهنربای خارجی بدون فیلتراسیون یا مرحله سانتریفیوژ شدن جدا شوند.

برای جذب مولکول هدف MMIP‌ها به یک محلول یا سوسپانسیون حاوی مولکول هدف اضافه و هم زده می‌شود تا مولکول هدف روی پلیمرهای مغناطیسی جذب شود، سپس این جاذب با میدان مغناطیسی خارجی از محلول جدا شده و در یک محیط دیگر مولکول‌های جذب شده و جذب می‌شوند. این تکنیک یک روش نسبتاً آسان و سریع برای جداسازی پلیمرهای مغناطیسی از ماتریس‌های نمونه با استفاده از یک میدان مغناطیسی و بدون نیاز به فیلتر کردن یا سانتریفیوژ را فراهم می‌کند.

علاوه بر این، استفاده از نسبت بالای سطح به حجم نانولوله، نانوکپسول‌ها، نانوسیم‌ها و نانوذرات مغناطیسی همچنین می‌تواند قابلیت اتصال و سینتیک مربوط به MIP را افزایش دهد. در حال حاضر، استخراج فاز جامد مغناطیسی مولکول نگاری (MMISPE)^۴ یکی از روش‌های پذیرفته شده پیش آماده‌سازی نمونه برای پیش تغلیظ و استخراج مولکول‌های هدف در زمینه نمونه‌های غذایی، محیط زیست و بیولوژیکی به دلیل سادگی، راحتی و صرفه جویی در زمان می‌باشد که می‌تواند بر مشکلات موجود غلبه کند. علاوه بر این، MISPE با تکنولوژی تشخیصی کروماتوگرافی همراه است که به راحتی می‌تواند مقادیر کم هدف در ماتریس‌های پیچیده تشخیص دهد. تعدادی از پلیمرهای

^۲Magnetic molecularly imprinted polymers

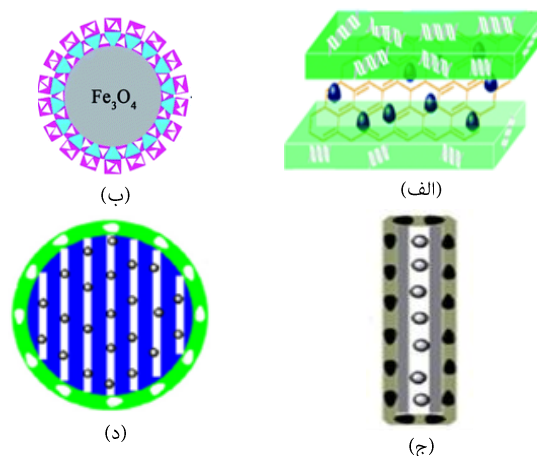
^۳Perfluorocarbon

^۴Magnetic molecularly imprinted solid phase extraction

^۱Solid phase extraction

تن^۷ و همکاران گرافن اکساید/ مگنتیت با پوشش مولکول نگاری پلی‌دوپامین (PDA@GO/Fe₃O₄)^۸ را برای جداسازی مغناطیسی و گزینشی آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولون در آب معرفی کردند. نانوذرات با استفاده از خود-پلیمریزاسیون دوپامین با استفاده از سارافلوکساسین^۹ به‌عنوان الگو ساخته شدند. پوشش مولکول نگاری یکنواخت دوپامین به ضخامت ۱۰ تا ۲۰ نانومتر روی سطح GO/Fe₃O₄ مکان‌های گزینشی را فراهم کرد. نانوذرات دارای اتصال سریع و ظرفیت جذب بالا (۷۰/۹ میلی‌گرم بر گرم) بودند. داده‌های جذب به خوبی با مدل جذب لانگمویر و مدل شبه مرتبه دوم مطابقت داشتند. این نانوذرات به‌طور موفقیت آمیز برای حذف آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولون در آب دریا با راندمان حذف بیش از ۹۵ درصد مورد استفاده قرار گرفتند [۴۱]. تونگ^{۱۰} و همکاران به روش مبتنی بر پلیمرهای مغناطیسی مولکول نگاری شده به عنوان یک جاذب، برای تعیین هم زمان آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولون (سیپروفلوکساسین، لومفلوکساسین^{۱۱}، انوکساسین^{۱۲} و نورفلوکساسین) از نمونه‌های آبی همراه با کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC)^{۱۳} پرداختند. در این روش ابتدا نانوذرات مغناطیسی با پوشش سیلیکا اصلاح شدند، سپس پوشش مولکول نگاری با روش پلیمریزاسیون سطحی به‌همراه نورفلوکساسین به‌عنوان الگو، آکریل آمید^{۱۴} به عنوان مونومر و MBAAm^{۱۵} به عنوان اتصال‌دهنده عرضی ایجاد شد. چندین پارامتر مؤثر بر جذب و دفع، ازجمله مقدار MMIP‌ها، زمان استخراج و دفع، حلال دفع و pH نمونه، موردبررسی و بهینه‌سازی قرار گرفت. تحت شرایط مطلوب، بازیابی نمونه‌ها در محدوده از ۷۰/۶ به ۱۰۳/۶ درصد بود. MMIP‌های تهیه شده می‌تواند برای پیش تغلیظ گزینشی و تعیین آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولون از نمونه‌های آب محیطی به کار گرفته شوند [۴۲]. هونگ هو^{۱۶} و همکاران یک جاذب جدید با گزینش‌پذیری بالا برای ترکیبات فلوروکینولون بر اساس سطح عامل‌دار نانوبلورهای سلولزی کربوکسیلیک مغناطیسی (M-CCNs)^{۱۷} با پلیمر مولکول نگاری شده حاوی بخش‌های آمینی توسعه دادند. مولکول نگاری پلیمر با روش پلیمریزاسیون رادیکالی به‌دست آمد که از گلیسیدیل متاکریلات^{۱۸}، تترا اتیلن پنتامین^{۱۹}، آفلوکساسین^{۲۰}، اتیلن گلیکول دی- متاکریلات^{۲۱} و AIBN^{۲۱} به ترتیب، به‌عنوان مونومر عاملی، گروه

مغناطیسی مولکول نگاری شده در شکل (۳) نشان داده شده است [۲۹].



شکل ۴. الف: صفحات دو بعدی گرافن اکساید مغناطیسی مولکول نگاری شده [۳۶]، ب: نانوذرات مغناطیسی هسته-پوسته مولکول نگاری شده [۳۷]، ج: نانولوله های کربنی مغناطیسی مولکولی نگاری شده [۳۸]، د: نانوذرات سیلیکای متخلخل مغناطیسی مولکول نگاری شده [۳۹].

۶- مروری بر کاربردهای پلیمر مغناطیسی مولکول نگاری شده در جداسازی فلوروکینولون‌ها

چن^۱ و همکاران برای استخراج گزینشی فلوروکینولون‌ها از نمونه‌های آبی با یک روش ساده براساس جداسازی مغناطیسی، پلیمرهای مغناطیسی مولکول نگاری شده را ساخته‌اند. MMIP با استفاده از سیپروفلوکساسین به عنوان مولکول الگو و Fe₃O₄ به‌عنوان ترکیب مغناطیسی تهیه شد. نتایج نشان داد که تحت شرایط بهینه فلوروکینولون‌ها می‌توانند به‌صورت انتخابی جذب شوند و اثرات ماتریسی با استفاده از استونیتریل به‌عنوان حلال شست‌وشو به‌طور کامل حذف شود. محدودیت‌های تشخیص فلوروکینولون‌ها در محدوده ۶/۲-۳/۲ نانوگرم بر لیتر بود. در هر سه سطح (۲۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ نانوگرم بر لیتر)، میزان بازیابی فلوروکینولون‌ها در محدوده ۹۴/۲-۷۶/۳ درصد بود. روش پیشنهادی برای تعیین فلوروکینولون‌ها ازجمله سیپروفلوکساسین، انروفلوکساسین^۲، اومفلوکساسین^۳، فلوکسازین^۴ و اسپارفلوکساسین^۵ در نمونه‌های مختلف مانند آب دریاچه، آب رودخانه، فاضلاب اولیه و فاضلاب نهایی با موفقیت انجام شد. این روش، از صرف زمان زیاد برای شست‌وشوی ستون یا مراحل فیلتراسیون در مقایسه با روش سنتی استخراج فاز جامد (SPE)^۶ اجتناب می‌کند و پتانسیل بسیار زیاد در جداسازی، تصفیه و تغلیظ هدف در حجم زیادی از نمونه‌های آب واقعی در سطح نانوگرم بر لیتر نشان داده است [۴۰].

⁷Tan

⁸Sarafloxacin

⁹Tong

¹⁰Lomefloxacin

¹¹Enoxacin

¹²High-performance liquid chromatography

¹³Acrylamide

¹⁴N, N'-methylene bisacrylamide

¹⁵Hong Hu

¹⁶Magnetic carboxylated cellulose nanocrystals

¹⁷Glycidyl methacrylate

¹⁸Tetraethylenepentamine

¹⁹Ofloxacin

²⁰Ethylene glycol dimethacrylate

²¹Azobisisobutyronitrile

¹Chen

²Enrofloxacin

³Omefloxacin

⁴Fleroxacin

⁵Sparfloxacin

⁶Solid phase extraction

(CNTs) بیشترین درصد بازیابی را برای فلوروکینولون ها دارا می‌باشند.

۸- منابع

- [1] V. Homem, and L. Santos, Journal of environmental management, 92(10), 2304-2347, (2011).
- [2] J.M.G. Derksen, G.B.J. Rijs, and R.H. Jongbloed, Water Science and Technology, 49(3), 213-221, (2004).
- [3] I. Michael, L. Rizzo, C.S. McArdell, C.M. Manaia, C. Merlin, T. Schwartz, C. Dagot, and D. Fatta-Kassinos, Water research, 47(3), 957-995, (2013).
- [4] D.Q. Tuc, M.G. Elodie, L. Pierre, A. Fabrice, T. Marie-Jeanne, B. Martine, E. Joelle, and C. Marc, Science of The Total Environment, 575, 758-766, (2017).
- [5] K. Kümmerer, Chemosphere, 75(4), 417-434, (2009).
- [6] F. Tan, D. Sun, J. Gao, Q. Zhao, X. Wang, F. Teng, X. Quan, and J. Chen, Journal of hazardous materials, 244-245, 750-757, (2013).
- [7] Y. Wang, X. Xu, J. Han, and Y. Yan, Desalination, 266(1), 114-118, (2011).
- [8] S. Wei, J. Li, Y. Liu, and J. Ma, Journal of Chromatography A, 1473, 19-27, (2016).
- [9] C. Yan, Y. Yang, J. Zhou, M. Liu, M. Nie, H. Shi, and L. Gu, Environmental Pollution, 175, 22-29, (2013).
- [10] H. Wang, N. Wang, B. Wang, and Q. Zhao, Environmental science & technology, 50(5), 2692-2699, (2016).
- [11] P. Xu, GM. Zeng, DL. Huang, CL. Feng, S. Hu, MH. Zhao, C. Lai, Z. Wei, C. Huang, GX. Xie, and ZF. Liu, Science of the Total Environment, 424, 1-10, (2012).
- [12] DD Suppiah and SBA Hamid, Suppiah, and S.B.A. Hamid, Journal of Magnetism, and Magnetic Materials, 414, 204-208, (2016).
- [13] Z. Sun, X. Zhou, W. Luo, Q. Yue, Y. Zhang, X. Cheng, W. Li, B. Kong, Y. Deng, and D. Zhao Nano Today, 11(4), 464-482, (2016).
- [14] B. Mirzayi, A. Nematollahzadeh, and S. Seraj, Powder Technology, 270, 185-191, (2015).
- [15] X. Wang, L. Wang, X. He, Y. Zhang, and L. Chen, Talanta, 78(2), 327-332, (2009).
- [16] W. Chai, H. Wang, Y. Zhang, and G. Ding, Talanta, 149, 13-20, (2016).

فعال، مولکول الگو، اتصال‌دهنده عرضی و آغازگر استفاده شد. M-CCNs@MIP تهیه شده دارای حداکثر جذب (۴۰/۶۵ میلی گرم بر گرم)، زمان تعادل سریع (۲۰ دقیقه) و محدوده بازیابی هفت نوع فلوروکینولون از ۸۱/۲ به ۹۳/۷ درصد بود. علاوه بر این، ایزوترم جذب با مدل‌های فریندلیچ و سینتیک جذب با مدل شبه مرتبه دوم مطابقت داشت. جاذب M-CCNs@MIP همچنین پس از هفت بار استفاده مجدد دارای عملکرد خوبی بود. با ترکیب جاذب M-CCNs@MIP با کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا، یک روش با افزایش جذب و گزینش پذیری هفت ترکیب فلوروکینولون در نمونه‌های آب رودخانه ایجاد شد [۴۳]. در جدول (۲) جاذب‌های مختلف مولکول نگاری شده با هسته مغناطیسی خلاصه شده است.

جدول ۲: مقایسه جاذب‌های مولکول نگاری شده

درصد باز یابی	حداکثر جذب (mg/g)	منومر	الگو	جاذب مولکول نگاری شده
۹۴/۲ - ۷۶/۳	-	متاکریلیک اسید	سیپروفلوکساسین	Fe ₃ O ₄ @MIP
-	۷۰/۹	دوپامین	سارافلوکسین	PDA@GO/Fe ₃ O ₄ -MIP
۱۰۳/۶ - ۷۰/۶	-	آکریل آمید	نورفلوکسین	Fe ₃ O ₄ /SiO ₂ @MIP
۹۳/۷ - ۸۱/۲	۴۵/۴۰	گلاسیدیل متاکریلات	افولاکسین	M-CCNs@MIP
۱۱۶ - ۸۰/۲	-	گلاسیدیل متاکریلات	ایترفلاکسین	EDA@Mag-CNTs-MIP
۹۶/۱ - ۷۹/۲	۷۴	متاکریلیک اسید ^۱	افولاکسین	Mag@GO-g-CNCs@MIP

۷- نتیجه گیری

با توجه به مشکلات زیست محیطی که آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولون می‌توانند ایجاد کنند، تاکنون روش‌های مختلف برای جداسازی آن‌ها از آب به کارگرفته شده است. امروزه با ترکیب فناوری نانو و فرآیند مولکول نگاری شده محققان موفق به ساخت جاذب‌هایی مقرون به صرفه با گزینش پذیری بالا، ظرفیت جذب بالا و قابلیت اتصال مجدد شده اند که مناسب برای جداسازی آنتی‌بیوتیک‌ها می باشد. در این مقاله، استفاده از جاذب‌های پلیمری مولکول نگاری شده با خاصیت مغناطیسی برای جداسازی فلوروکینولون‌ها از آب بررسی شده است. ترکیب نانوذرات مغناطیسی با پلیمرهای مولکول نگاری شده جاذب‌های با خاصیت مغناطیسی بوجود می‌آورد که باعث افزایش ظرفیت جذب و سهولت در جداسازی جاذب‌ها در حضور میدان مغناطیسی می شود. با توجه به جاذب‌های آورده شده در جدول (۱)، Fe₃O₄ GO/EDA@Mag- کربنی مغناطیسی مولکول نگاری شده

^۱Methacrylic acid



- [38] J. Dai, X. Wei, Z. Cao, Z. Zhou, P. Yu, J. Pan, T. Zou, C. Li, and Y. Yan, *RSC Advances*, 4(16), 7967-7978, (2014).
- [39] J. Dai, J. He, A. Xie, L. Gao, J. Pan, X. Chen, Z. Zhou, X. Wei, and Y. Yan, *Chemical Engineering Journal*, 284, 812-822, (2016).
- [40] L. Chen, X. Zhang, Y. Xu, X. Du, X. Sun, L. Sun, H. Wang, Q. Zhao, A. Yu, H. Zhang, and L. Ding, *Analytica chimica acta*, 662(1), 31-38, (2010).
- [41] F. Tan, M. Liu, and S. Ren, *Scientific Reports*, 7(1), 5735, (2017).
- [42] T. Yukui, HU. Yue, XIA. Qinfei, and W. HUANG, T. Miaomiao, *Chinese Journal of Chromatography* 35(3), 291-301, (2017).
- [43] ZH. Hu, YF. Wang, AM. Omer, and X Ouyang, *International journal of biological macromolecules*, 107, 453-462, (2018).
- [17] A. Nematollahzadeh, W. Sun, CSA Aureliano, D. Lütkemeye, J. Stute, MJ. Abdekhodaie, A. Shojaei, B. Sellergen, B. Sellergren, *Angewandte Chemie International Edition*, 50(2), 495-498, (2011).
- [18] G. Wulff, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34(17), 1812-1832, (1995).
- [19] G. Wulff, and K. Knorr, *Bioseparation*, 10, 257, (2002).
- [20] K. Mosbach, *Anal. Chim. Acta*, 435(1), 3-8, (2001).
- [21] A.G. Mayes, and M.J. Whitcombe, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(12), 1742-1778, (2005).
- [22] B. Sellergren, and G. Subramanian, Editor, 69-93, (1994).
- [23] S.G. Del Blanco, L. Donato, and E. Drioli, *Separation and purification technology*, 87, 40-46, (2012).
- [24] H. Kimand, and G. Guiochon, *Journal of Chromatography A*, 1097(1), 84-97, (2005).
- [25] JP. Fan, XK. Xu, R. Xu, XH. Zhang, and JH. Zhu, *Chemical Engineering Journal*, 279, 567-577, (2015).
- [26] A. Nematollahzadeh, M.J. Abdekhodaie, and A. Shojaei, *Journal of Applied Polymer Science*, 125(1), 189-199, (2012).
- [27] C. Alvarez-Lorenzo, *Smithers Rapra*, (2013).
- [28] A. Nematollahzadeh, *Sharif University of Technology*, 169, (2010).
- [29] K. Ulubayram, *Biomaterials*, 123-138, (2004).
- [30] H. Yan, and K.H. Row, *International journal of molecular Sciences*, 7(5), 155-178, (2006).
- [31] A. Nematollahzadeh, P. Lindemann, W. Sun, J. Stute, D. Lütkemeyer, and B. Sellergren, *Journal of Chromatography A*, 1345, 154-63, (2014).
- [32] N.A Yusof, N.D Zakaria, N.A Mohd Maamor, A.H Abdullah, and Md. Jelas Haron, *International journal of molecular sciences*, 14(2), 3993-4004, (2013).
- [33] M. Yan, *CRC press*, (2004).
- [34] N.M. Maier, and W. Lindner, *Analytical and bioanalytical chemistry*, 389(2), 377-397, (2007).
- [35] R.J. Ansell, and K. Mosbach, *Analyst*, 123(7), 1611-1616, (1998).
- [36] F. Chen, W. Zhao, J. Zhang, and J. Kong, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 18(2), 718-725, (2016).
- [37] J. Wang, and J. Wei, *Journal of Materials Chemistry A*, 5(9), 4651-4659, (2017).