



## طراحی و ارزیابی برون تنی نانوحامل بر پایه بسپار پلی آمیدوآمین (PAMAM) حاوی آرتسونات

شریف کامیابی<sup>۱\*</sup>، فاطمه بیرقدار<sup>۲\*</sup>، ابوالفضل اکبرزاده<sup>۳</sup>

۱- گروه شیمی، پردیس شهید چمران، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات نفرولوژی وارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات سلامت، بیمارستان شهید چمران، تهران، ایران

**چکیده:** در این مطالعه، سامانه جدیدی از نانوحامل آرتسونات بر پایه پلیمر پلی آمیدو آمین تهیه و شناسایی شده است. دارو آرتسونات بر روی سطح دندریمر پلی آمیدو آمین پیوند زده شد، سپس با اتصال عرضی اتیلن گلیکول دی متیل آکریلات، نانوحامل مبتنی بر پلیمر تهیه شد. نمونه تهیه شده با استفاده از رزونانس مغناطیسی هسته هیدورژن (<sup>1</sup>HNMR)، طیف سنج مرئی - فرابنفش (UV-vis) و میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) بررسی و تایید شد. نتایج نشان داد که نانوحامل بدست آمده دارای چگالی کم، انحلال پذیری بالا در آب، توانایی بارگیری مقدار زیادی دارو و پیوسته رهش است. خودگسستی موجب انتشار طولانی مدت و پایداری دارو در محیط سلولی شده از طرفی با توجه به وابستگی رهش دارو به pH، با تغییر pH در محیط‌های مختلف می‌توان میزان رهش دارو را کنترل کرد. این ویژگی‌ها به طور موثر و قابل توجهی کارایی دارو آرتسونات را افزایش داده و نانو پلیمر پلی آمیدو آمین را برای دارورسانی هدفمند آرتسونات مناسب خواهد کرد.

**واژگان کلیدی:** نانوبسپار، دندریمر، خودگسست، آرتسونات

\*[sh.kam.1393@cfu.ac.ir](mailto:sh.kam.1393@cfu.ac.ir), [biraghdarfa@gmail.com](mailto:biraghdarfa@gmail.com)

### ۱- مقدمه

مختلفی مانند سیلیکا، نانوتیوپ کربن، فسفات کلسیم و بسپارها مختلف به عنوان دارو رسانی مورد بررسی قرار گرفته‌اند که از میان این مواد، بسپارها توجه بیشتری را به خود جلب کرده‌اند، زیرا دارای ترکیبات متغیر هستند و می‌توانند به راحتی برای یک هدف خاص طراحی شوند [۲]، افزون بر این، پایداری، ساختار و گروه‌های عملکردی بر سطح آن‌ها را می‌توان با تغییر رویه سنتز تنظیم کرد.

به منظور اتصال بهتر دارو با سطح نانوذرات می‌توان از پوشش‌های بسپاری زیست سازگار و زیست تجزیه پذیر که دارای سمیت کم هستند، استفاده کرد. این بسپارهای زیست تجزیه

دندریمرها، ماکرومولکول‌های با یک هسته مرکزی و واحدهای منشعب شونده از گروه‌های عاملی انتهای تشکیل شده‌اند، که می‌تواند موجب کنترل دقیقی بر اتصال دارو به صورت کوالانس به این ساختارها شود. ساختار قابل کنترل، پراکندگی یکنواخت ذره و پایداری از خصوصیات شاخصی است که دندریمرها را به عنوان نامزدی قابل قبول برای انتقال دارو مبدل کرده است. این نوع سیستم‌های تحویل داروی مهندسی شده برای درمان با افزایش اثربخشی، در عین حال عوامل و تعاملات با مکان‌های سالم بدن را در شیمی درمانی به حداقل می‌رسانند [۱]. در این راستا، مواد

این رو نانومواد با خواص منحصر بفرد ساختاری، فیزیکی و شیمیایی و جذبی مناسب برای بهبود سازگاری یافته‌اند [۱۰]، مزدوج‌های دندریمر-دارو<sup>۴</sup> می‌توانند عوارض دارو را کاهش و اثر و کارایی دارو را در مقایسه با داروی فاقد دندریمر افزایش دهند، راحت‌ترین راه برای مزدوج دارو به دندریمر از طریق پیوند قابل تحریک و یا قابل شکست است، اتصال دی سولفید و تیوکتال را می‌توان به وسیله گلووتاتیون<sup>۵</sup> و گونه‌های اکسیژن فعال (ROS)<sup>۶</sup> در سلول تومور شکست، بنابراین، آنها به طور گسترده در طراحی مزدوج‌های دندریمر-دارو قابل شکافت مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۱۱].

پیوندهای حساس به pH، به ویژه پیوندهای اتصال اسیدی (برای مثال، پیوند استال)، همچنین، برای ساخت مزدوج دندریمر-دارو استفاده می‌شود، این ترکیب‌ها برای درمان سرطان به دلیل اسیدی بودن محیط تومور به کار می‌رود، نمونه‌ای از مزدوج دندریمر-کمپتوتسین<sup>۷</sup> بر پایه هیدورژل برای دارو رسانی تومور طراحی و ساخته شده است که رهش در این سامانه تحت کنترل خود-شکافت پیوند استری بین دندریمر - کمپتوتسین است، سازوکار زمانبر خود-شکافت به طول قابل ملاحظه‌ای رهش کمپتوتسین را طولانی کرده بنابراین، موجب افزایش مهار تومور می‌شود [۱۲].

دندریمرهایی به طور گسترده شناخته شده‌اند که داروهای آب‌گریز را در خود جای داده و کپسوله می‌کنند به این طریق حلالیت داروهای آب‌گریز در آب به مقدار بیشتری افزایش می‌یابد، این نوع ترکیب‌ها همانند تک مولکول کلوتیدی (میسل) عمل می‌کنند، دندریمرها نسل پایین به دلیل فضای داخلی کوچک، ظرفیت محدودی برای بارگذاری دارو دارند در دندریمرهای ژله‌دار پلی‌اتیلنی ظرفیت بارگذاری دارو به علت تجمع مولکول‌ها افزایش می‌یابد، دندریمرهای ژله‌دار پلی‌اتیلنی همچنین می‌توانند با افزایش میزان نفوذ و حفظ اثر دارو کپسوله شده، توسعه دهنده این روش باشند [۱۳].

دندریمرهای PAMAM به دلیل ساختار منحصر به فردشان می‌توانند مواد فعال را به دو طریق داخل ساختار یا روی سطح به

پذیر، باعث افزایش پایداری شیمیایی و کنترل سرعت رهش دارو در بدن، می‌شوند، تاکنون بیش از صد ساختار دندریتی گزارش شده است که در آنها دندریمرهای پلی آمیدوآمین (PAMAM)، دندریمرهای پلی پروپیلن ایمین (PPI) و همچنین دندریمرهای مبتنی بر پلی آمید، پلی اتر، پلی استر و با پایه فسفر از رایج‌ترین خانواده‌های دندریمرها شناخته شده هستند [۳ و ۴].

دندریمرها به دلیل ساختار خوشه‌ای و کروی و نیز تعداد گروه‌های عاملی سطح، به عنوان یک بستر دارویی مناسب می‌تواند مولکول‌های دارو را هم در داخل و هم از طریق گروه‌های سطحی پوشش دهند که از این ویژگی برای تجویز موفقیت آمیز و حفظ اثربخشی بالا داروهای ضد سل استفاده شده است [۵].

دندریمرهای پلی آمیدوآمین اصلاح شده با ۲،۱-سیکلوهاگزان دی‌کربوکسیلیک اسید (CHex) و فنیل آلانین (Phe) توسط سلول‌های ایمنی مختلف از جمله سلول‌های T (نوعی گلبول سفید) و زیر مجموعه‌های آنها جذب موثری نشان می‌دهند و از آن برای رساندن دارو پروتوپورفیرین IX (PPIX) به سلول‌های T استفاده شده است [۶].

دندریمرها کاربردهای متعددی در تصویربرداری نیز دارند. طراحی دندریمر تشخیصی با ساختاری کاملاً مشخص جهت کنترل دارورسانی یک چالش بزرگی است که با اتصال دندریمر-بسپار - پلاتین (G5-PEG-Pt) به عنوان نانوزیکول‌های پاسخگو به pH برای تصویر برداری هدایت شده برای دارو رسانی پلاتین طراحی شده است [۷].

به لطف توسعه استراتژی‌های مختلف ترکیبی، از جمله کلیک شیمی<sup>۱</sup> و واکنش چند جزئی (MCR)<sup>۲</sup>، بسیاری از دندریمرهای جدید با فرآیند بازدهی مناسب و تنوع ساختاری پدید آمده‌اند [۸]. همه پیشرفت‌ها باعث شکوفایی دندریمرها و کاربردهای آنها در شیمی، مواد و علوم زیستی و پزشکی شده است. دندریمرهای مزدوج<sup>۳</sup> با بسپارهایی مانند پلی اتیلن گلیکول (PEG)، پلی ساکارید، و پلی پپتید به طور عمده با افزایش پایداری و حلالیت دارورسانی می‌کنند [۹]، دندریمر مزدوج پلی ساکاریدها معمولاً برای تولید نانو مواد با قابلیت ایجاد پیوند قوی استفاده می‌شوند از

<sup>4</sup> Dendrimer-drug conjugates

<sup>5</sup> Glutathione

<sup>6</sup> Reactive Oxygen Species

<sup>7</sup> Camptothecin

<sup>1</sup> Click chemistry

<sup>2</sup> Multicomponent reaction

<sup>3</sup> Conjugates

دندریمر دارای گروه انتهایی اکریلات بوده و داروی آرتسونات به آن اتصال یافته است.

## ۲- بخش تجربی

### ۲-۱- مواد و واکنشگرها

دی کلرو متان (DCM)، ۲-برمو ایزو بوتیریل برماید (BIBB 2)، دی متیل فرمامید (DMF)، دی متیل سولفوکسید (DMSO)، سدیم سولفات ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )، استون، سدیم دی هیدروژن فسفات، سدیم هیدروژن فسفات، تری اتیل آمین ( $\text{Et}_3\text{N}$ )، پلی آمیدوآمین (PAMAM) نسل G3، دی هیدرو آرتمیسینین دارو (ART)، اتیلن گلیکول دی متیل اکریلات (EGDMA) که از شرکت‌ها مرک آلمان، فلوکا و یا سیگما آلد ریچ تهیه و استفاده شدند. محلول‌های با استفاده از آب مقطر دوبار تقطیر و یون زدایی شده، تهیه شدند.

### ۲-۲- دستگاه‌ها

pH محلول‌های در  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  با دستگاه دیجیتال (WTW Metrohm 827) ساخت کشور سوئیس اندازه‌گیری شد. برای پراکندن کردن نانوذره‌ها از دستگاه اولتراسونیک مدل 4D با نام (Euronda) ساخت کشور ایتالیا استفاده شد. طیف رزنانس مغناطیس هسته ( $^1\text{H NMR}$ ) به وسیله (Bruker 300MHz) طیف‌سنج بروکر ثبت شد. تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی به وسیله دستگاه (SEM VEGA2 TESCAN) ساخت شرکت برونر کشور چک انجام شد، جداسازی با کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) مجهز به پمپ ۱۵۱۵ ایزوکراتیک، ستون Eurospher 100-5 C18 و آشکارساز UV Visible انجام شد. جذب نور مرئی - فرابنفش به وسیله دستگاه UV-Vis Array Spectrophotometer ثبت شد.

بررسی شرایط و امکان رهش دارو در شرایط شبیه سازی شده به پلاسما بدن، به وسیله امکانات مرکز تحقیقات سلامت انجام شد.

### ۲-۳- سنتز آرتمیسینین برمو ایزو بوتیریل برماید (ART@BIBB)

خود متصل کنند. محل مولکول‌های دارو به طور قابل توجهی بر سینتیک آزادسازی ماده فعال و سازوکار آن تأثیر می‌گذارد و درجه پروتون‌دار شدن دندریمر PAMAM و در ایجاد شرایط مساعد برای اتصال محل دارو تعیین کننده است [۱۴].

شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی دندریمرها به منظور بررسی ظرفیت بارگذاری داور در گونه‌هایی با طرح ساختاری متفاوت از دندریمر PAMAM و PEGylated با محاسبه میانگین نیروی پتانسیل نشان داد که طول پلی اتیلن گلیکول (PEG) بر ظرفیت بارگذاری داور تأثیر گذار بوده و مولکول‌های دارو را محکم نگه می‌دارد [۱۵].

دندریمرهای PAMAM با توجه به ماهیت شیمیایی دارویی که باید منتقل شود، ممکن است دچار تغییراتی شوند. دلیل اینکه دندریمرها در دارورسانی بسیار مورد توجه هستند این است که دارای ویژگی‌هایی از جمله: اندازه یکنواخت، حلالیت در آب، عملکرد سطحی قابل تغییر، درجه انشعاب بالا، چند ظرفیتی بودن، وزن مولکولی کاملاً مشخص، و حفره‌های داخلی در دسترس می‌باشند. علاوه بر این، سطح بالای کنترل بر معماری دندریتیک، آنها را به عنوان حامل‌های ایده‌آل متمایز می‌کند [۱۶]. آرتسونات یک مشتق آرتمیسینین است که به (DHA) دی هیدرو آرتمیسینین) متابولیزه می‌شود و رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌کند تا عملکرد طبیعی انگل‌های پلاسما دیوم را مهار کند. نتایج تحقیقات [۱۷] نشان داده که این دارو به طور قابل ملاحظه‌ای از رشد سلول‌های MCF-7<sup>8</sup> با دوز و زمان مشخصی جلوگیری می‌کند و می‌تواند رشد سلول‌های MCF-7 سرطان پستان را با القای آپوپتوز از طریق مسیرهای درونی و بیرونی وابسته به کاسپاز مهار کند.

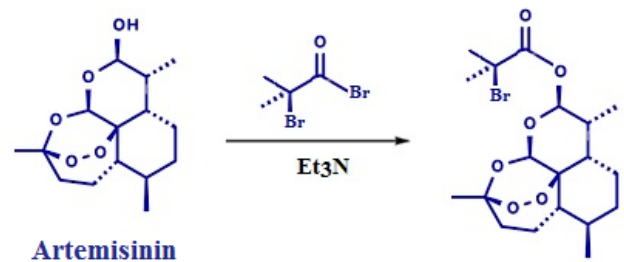
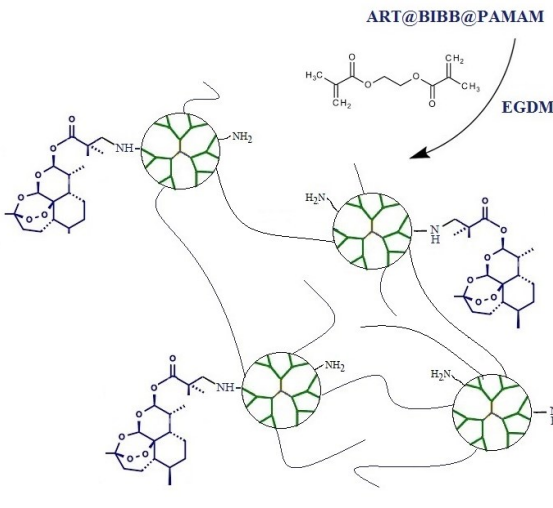
دندریمر با دارو واکنش داده و اتصال عرضی ایجاد می‌شود، به هنگام رهش، دی هیدرو آرتمیسینین از طریق آمونولیز پیوند استری از دندریمر جدا می‌شود با توجه به زمانبر بودن خود-شکافت دارو میزان دوز و زمان رهش دارو تحت کنترل بوده و باعث افزایش مهار سرطان می‌شود.

در این پژوهش، بر اساس ساختار دندریمرها، بسترهای جدیدی برای نحوی بارگذاری دارو فراهم گردیده است، ساختاری نو که

<sup>8</sup> Michigan Cancer Foundation-7

در طول شب هم‌زده شد. فراورده بدست آمده پس از سانتریفیوژ به مقدار ۵۶ mg جمع آوری شد (۷/۷۶٪) و برای بدست آوردن نانو حامل freeze-dried شد.

با افزودن ۲۵ میلی‌لیتر دی کلرومتان خشک یک میلی مول دارو دی هیدرو آرتیمیسینین و ۵ میلی‌لیتر تری ایتیل آمین، مخلوط به مدت ۱۰ دقیقه در حمام آب یخ هم‌زده شد. سپس مقدار ۲ میلی مول ۲- برمو ایزوبوتیریل برامید به صورت قطره قطره به ظرف واکنش افزوده شد تا به مدت ۲ ساعت در حمام یخ هم بخورد، (شکل ۱) فراورده واکنش برای حذف ۲- برمو ایزوبوتیریل برامید اضافی سه با آب یون زدایی شده شسته شد، سپس با سدیم سولفات خشک و صاف شده و در خلا خشک شد.



شکل ۳: تشکیل دیواره عرضی در دارو متصل به دندریمر

شکل ۱: تهیه آرتیمیسینین برمو ایزو بوتیریل برامید ART@BIBB

### ۳- نتایج و بحث

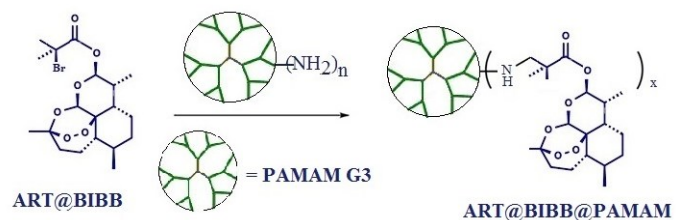
#### ۳-۴- اتصال دارو به دندریمر پلی آمیدوآمین

#### ۳-۱- مطالعه طیف رزنانس مغناطیس هسته (1H NMR)

#### (ART@BIBB@ PAMAM)

مطالعه طیف  $^1\text{H NMR}$  ذره  $\text{ART@BIBB@ PAMAM}$  حامل دارو دی هیدروآرتیمیسینین در شکل (۴) ارایه شده است که حاوی پیک‌های سه گروه متیل، دو تا نوع دوم در،  $\delta\text{H } 1.00$  (d,  $J=6.5$ , H- c),  $1.17$  (d,  $J=7.2$ , H- d) و یکی نوع سوم در  $\delta\text{H } 1.40$  (s, H- e) علاوه بر این دو پیک متیلن آلیفاتیک در  $\delta\text{H } 2.12$  (ddd,  $J=14.9, 4.2, 2.6$ ) و  $2.40$  (ddd,  $J=14.9, 13.1, 4.1$ ) برای H-g و H-i مشاهده شد که با شکل طیف  $^1\text{H NMR}$  دارو دی هیدرو آرتیمیسینین مطابقت دارد و یک پیک منفرد یکتایی میدان پایین در  $\delta\text{H } 6.01$  وجود پروتون اکسیژن دار برای H-f را نشان داد که با ساختار ذره حامل مورد انتظار سازگار است، پیک‌های حاوی میدان  $\delta\text{H } 3.1$  تا میدان  $\delta\text{H } 3.6$  مربوط به وجود پروتون‌های  $\text{PAMAM(G3)}$  و اتصال-های حامل دارو است.

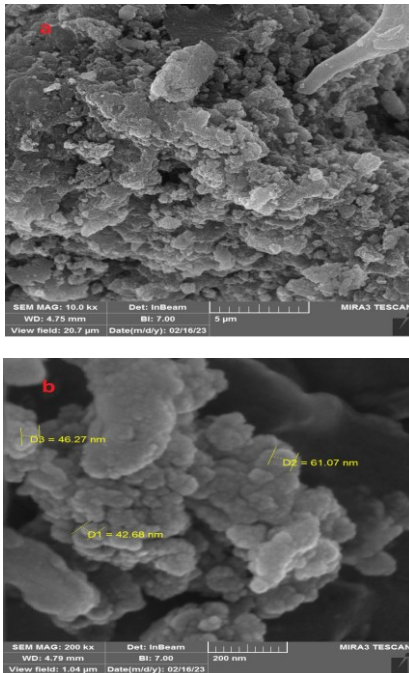
در یک بالن ۱۰۰ ml به مقدار ۴۳ mg (۰/۰۶ mmol) از پلی- آمیدوآمین و ۳۰ mg (۰/۰۷ mmol) آرتیمیسینین برمو ایزو بوتیریل برامید در ۶ ml از ۱/۱ (v/v) DMF/DMSO حل شد، مخلوط به مدت ۶ ساعت در دمای اتاق هم‌زده شد تا آرتیمیسینین برمو ایزو بوتیریل برامید به طور موثری به دندریمر پلی آمیدو آمین متصل شود (شکل ۲).



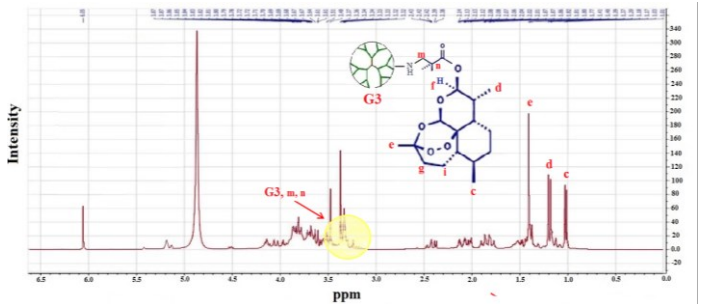
شکل ۲: اتصال دارو به دندریمر (ART@BIBB @PAMAM)

سپس، به امولسیون بالا ۱/۵ میلی‌لیتر (۸ mmol) از EGDM افزوده شد با گرانیروی شدن مخلوط و تشکیل دیواره عرضی (شکل ۳) در ادامه، ۵۵۰ میکرولیتر بافر PBS افزوده و

همچنین، نانوذره حامل دارو به دست آمده شبه کره بوده و اندازه ذره‌های از ۴۲ تا ۶۲ نانومتر (b-۶) متغیر است و به دلیل برهمکنش دوقطبی - دوقطبی به صورت تجمعی هستند که این نشان می‌دهد درصد تشکیل دیواره عرضی برای بارگذاری دارو نزدیک به مقدار مورد انتظار است.



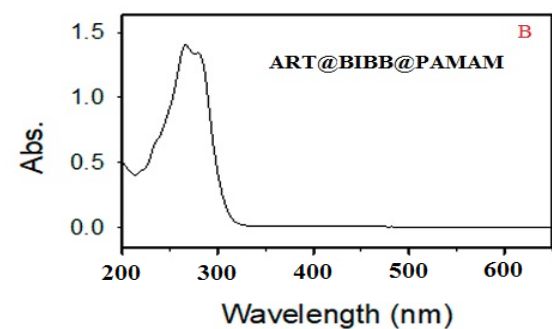
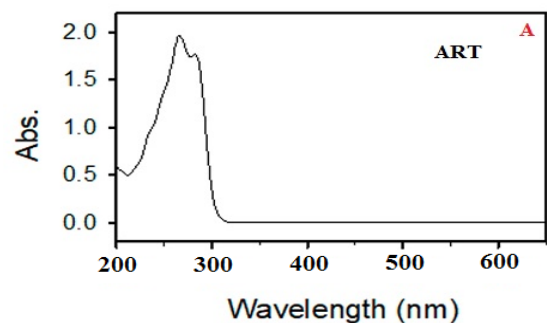
شکل ۶: ریخت شناسی نانو ذره حامل دارو a و b



شکل ۴: طیف  $^1\text{H}$  NMR نانو ذره حامل دارو دی هیدرو آرتمیسینین

## ۲-۳- مطالعه طیف جذب نور فرابنفش - مرئی

شکل (۵)، طیف جذب مرئی- فرابنفش نمونه‌های دارو دی هیدرو آرتمیسینین (A) و نانوذره حامل بسیاری متصل به دارو را نشان می‌دهد. همان‌گونه که انتظار می‌رفت، بیشینه جذب در ناحیه جذب فرابنفش - مرئی در هر سه نمونه بدون کاهش در ناحیه ۲۰۳nm تا ۲۵۸nm نانومتر همراه بود است.



شکل ۵: طیف جذبی داور دی هیدرو آرتمیسینین و فراورده های سنتز شده

## ۴-۳- رهش (release) دارو آرتسونات (in-vitro)

۵۰mg نمونه داروی بارگذاری شده را در ۳۰ml محلول بافر (۰/۵ مولار) (۰/۱۵ مول سدیم دی هیدروژن فسفات و ۰/۳۵ مول سدیم هیدروژن فسفات با تنظیم pH=7.4) در انکوباتور شیکردار در دمای  $37^{\circ}\text{C}$  قرار داده شد و در فواصل زمانی معین ۳ml از بخش شفاف محلول نمونه برداری کرده و همان موقع ۳ml محلول بافر جایگزین می‌شد. مقدار داروی آزاد شده در نمونه‌ها به وسیله (HPLC) فاز معکوس در حالت ایزوکراتیک و با حلال مخلوط استونیتریل/آب به نسبت حجمی (۱/۳ / ۷/۷)، جهت تعیین کمیت دارو، مواد شوینده با آشکارساز UV در طول موج‌های ۲۲۰ و ۳۶۰ نانومتر بررسی و برای رسم منحنی، اندازه گیری شدند. (جدول ۱).

## ۳-۳- بررسی ریخت شناسی نانوذره حامل دارو با استفاده از تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)

ساختار نانوذره حامل دارو با استفاده از تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی مورد مطالعه قرار گرفت. با توجه به تصویر به دست آمده (a-۶) برای نانوذره حامل دارو که به صورت متخلخل بوده و ساختار دندیریم PAMAM [۱۸] در آن حفظ شده است

اتصال عرضی و افزایش قدرت نیروی بین مولکولی، دارو را محکم نگه داشته و میزان بارگیری دارو را افزایش می‌دهد و همچنین، رهش دارو با انجام واکنش خودگسست آمونولیز و پخش دارو در دندریمر شبکه‌ای شکل به صورت پایا و زمانبر صورت می‌گیرد از طرفی با داشتن اتصالات حساس به pH، میزان رهش آن در محیط‌های مختلف قابل کنترل است بدین ترتیب که در سیکل بدن پایدار مانده اما در محیط اسیدی با هیدرولیز سریع دارو را به سلول هدف می‌رساند. موجب افزایش مؤثر برای نابودی سلول‌های سرطانی می‌شود. این عوامل برتری اثر درمانی نانوذره‌های بسیاری جدید تهیه شده را در افزایش کیفیت درمانی نسبت به روش‌ها پیشین نشان می‌دهد.

جدول ۱: رهش دارو در محیط بافری مشابه بدن

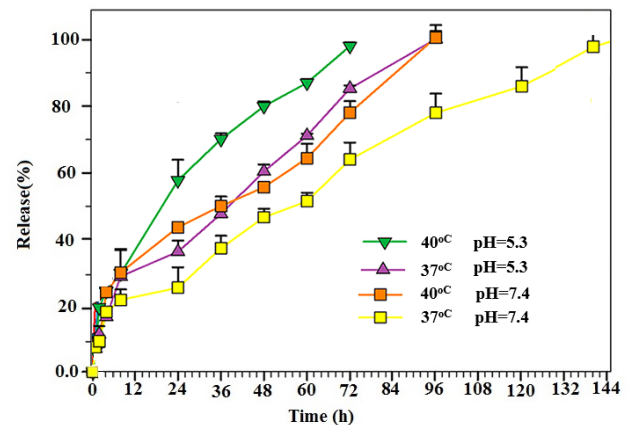
| زمان                             | 12h | 24h | 36h | 48h | 72h | 120h | 144h |
|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|
| درصد رهش دارو در<br>37°C, pH=7.4 | ۲۲  | ۲۶  | ۳۸  | ۴۴  | ۶۲  | ۸۳   | ۹۸   |
| درصد رهش دارو در<br>40°C, pH=7.4 | ۳۱  | ۴۴  | ۴۹  | ۵۷  | ۷۷  | ۸۰   | ۱۰۰  |

برای بررسی اثر pH در رهش دارو، میزان آزاد سازی دارو در محلول‌های بافر اسیدی (استیک اسید و سدیم استات) مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۲).

جدول ۲: رهش دارو در محیط بافر اسیدی

| زمان                                   | 12h | 24h | 48h | 72h | 120h | 144h |
|--|-----|-----|-----|-----|------|------|
| درصد دارو رهش یافته در<br>37°C, pH=5.3 | ۳۰  | ۳۷  | ۵۸  | ۸۰  | ۱۰۰  | ۱۰۰  |
| درصد دارو رهش یافته در<br>40°C, pH=5.3 | ۳۸  | ۵۷  | ۷۸  | ۹۱  | ۹۸   | ۱۰۰  |

نتایج جدول (۱) و (۲) در نمودار رهش دارو در شکل (۷) نمایش داده شده است.



شکل ۷: نمودار رهش دارو

## ۴- نتیجه‌گیری

بر اساس داده‌های به دست آمده از مطالعات، دندریمرها دارای ویژگی‌های ایده‌آلی برای سامانه‌های دارورسانی هدفمند هستند. یکی از موثرترین عامل‌ها، رهش کنترل شده داور است که در این پژوهش از اتصال شیمیایی دارو به سطح دندریمرها برای کنترل رهش داور با توجه به اتصال خود گسست و زمانمند دارو دی هیدرو آرتمیسنین استفاده شده است. با توجه به ماهیت سامانه نانوذره بسیاری و تغییر ابعاد آن، چگالی کاهش و انحلال پذیری در آب بهبود یافته و بعلاوه واحدهای پلی اتیلن گلیکول و ایجاد

- [7] Zhug P, Younis MR, Ma G, Zhang Q, An R, Wang K, et al. Dye-cored polylysine dendrimer as luminescent nanoplatform for imaging-guided anticancer drug delivery. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2023;222:113130 DOI: [10.1016/j.colsurfb.2023.113130](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113130)
- [8] Arseneault M, Wafer C, Morin JF, Recent advances in click chemistry applied to dendrimer synthesis. *Molecules* 2015;20: 9263–94 DOI: [org/10.3390/molecules20059263](https://doi.org/10.3390/molecules20059263)
- [9] Liu J, Gray WD, Davis ME, Luo Y. Peptide- and saccharide-conjugated dendrimers for targeted drug delivery: a concise review. *Interface Focus* 2012;2:307–24 DOI: [10.1098/rsfs.2012.0009](https://doi.org/10.1098/rsfs.2012.0009)
- [10] Pooresmaeil M, Namazi H. Advances in development of the dendrimers having natural saccharides in their structure for efficient and controlled drug delivery applications. *Eur Polym J* 2021;148:110356 DOI: [10.1016/j.eurpolymj.2021.110356](https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110356)
- [11] Wang G, Zhou Z, Zhao Z, Li Q, Wu Y, Yan S, et al. Enzyme-triggered transcytosis of dendrimer–drug conjugate for deep penetration into pancreatic tumors. *ACS Nano* 2020;14:4890–904 DOI: [10.1021/acs.nano.0c00974](https://doi.org/10.1021/acs.nano.0c00974)
- [12] Wang J, He H, Cooper RC, Gui Q, Yang H. Drug-conjugated dendrimer hydrogel enables sustained drug release via a self-cleaving mechanism. *Mol Pharm* 2019;16:1874–80 DOI: [10.1021/acsmolpharmaceut.8b01207](https://doi.org/10.1021/acsmolpharmaceut.8b01207)
- [13] Menjoge AR, Kannan RM, Tomalia DA. Dendrimer-based drug and imaging conjugates: design considerations for nanomedical applications. *Drug Discov Today* 2010;15:171–85 DOI: [10.1016/j.drudis.2010.01.009](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.01.009)
- [1] Batrakova EV, Kabanov AV. Pluronic block copolymers: Evolution of drug delivery concept from inert nanocarriers to biological response modifiers. *Journal of Controlled Release* 2008;130:98-106 DOI: [10.1016/j.jconrel.2008.04.013](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.04.013)
- [2] Chen Y, Liu L. Modern methods for delivery of drugs across the blood–brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev* 2012;64: 640-665 DOI: [10.1016/j.addr.2011.11.010](https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.11.010)
- [3] Idris AO, Mamba B, Feleni U. Poly (propylene imine) dendrimer: a potential nanomaterial for electrochemical application. *Mater Chem Phys* 2020;244: 122641 DOI: [10.1016/j.matchemphys.2020.122641](https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2020.122641)
- [4] Liko F, Hindre F, Fernandez-Megia E. Dendrimers as innovative radiopharmaceuticals in cancer radionanotherapy. *Biomacromol* 2016; 17:3103–14 DOI: [10.1021/acs.biomac.6b00929](https://doi.org/10.1021/acs.biomac.6b00929)
- [5] Patel DJ, Chaudhary S, Chaudhary AB, Patel JK. Dendrimers-Based Drug Delivery in Tuberculosis. *Tubercular Drug Delivery Systems* 2023;1:123–143 DOI: [org/10.1007/978-3-031-14100-3\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-031-14100-3_7)
- [6] Shiba H, Hirose T, Fu Y, Michigami M, Fujii J, Nakase I, et al. T cell-Association of Carboxy-Terminal Dendrimers with Different Bound Numbers of Phenylalanine and Their Application to Drug Delivery. *Pharmaceutics* 2023;15(3):888, DOI: [org/10.3390/pharmaceutics15030888](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030888)

- [16] Ghasemi S, Ghezelsofloo M, Dehghani A. Application of Dendrimers as Drug Carriers Support. Polymerization 2023; Articles in Press DOI: [10.22063/BASPARESH.2022.3097.1608](https://doi.org/10.22063/BASPARESH.2022.3097.1608)
- [17] Jamalzadeh L, Ghafari H, Sariri R. Evaluation of anti-proliferative activity of a semi-synthetic derivative of artemisinin-artesunate in MCF-7 human breast cancer cell line. Journal of Cell and Tissue 2016;7:45-57 DOI:[org/10.52547/JCT.7.1.45](https://doi.org/10.52547/JCT.7.1.45)
- [18] Park SK, Kim KD, Kim HT, Preparation of silica nanoparticles: determination of the optimal synthesis conditions for small and uniform particles. Colloids Surf A: Physicochem Eng 2002;197:7-17 DOI: [org/10.1016/S0927-7757\(01\)006](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(01)006)
- [14] Szota M, Wolski P, Carueei C, Marincola FC, Gurgul J, Jachimska B, et al. Ionization Degree of Poly(amidoamine) Dendrimer and 5-Fluorouracil on the Efficiency of Complex Formation—A Theoretical and Experimental Approach. Int J Mol Sci 2023;24(1):819 DOI: [org/10.3390/ijms24010819](https://doi.org/10.3390/ijms24010819)
- [15] Badalkhani-Khamseh F, Ebrahim-Habibi A, Hadipour NL, Behmanesh M. PEGylated PAMAM dendrimers as eptifibatide nanocarriers: An atomistic view from molecular dynamics simulations Chem Eng Sci 2023;267:118283 DOI: [org/10.1016/J.ces.2022.118283](https://doi.org/10.1016/J.ces.2022.118283)



## Design and in vitro evaluation of polyamidoamine polymer (PAMAM) based nanocarrier containing artesunate

SH.Kamyabi,<sup>\*1</sup>, F.Biraghdar<sup>2,\*</sup>, A.Akbarzadeh<sup>3</sup>

1. Department of Chemistry, Shahid Chamran Campus, Farhangian University, Tehran, Iran

2. Varology Nephrology Research Center, Baqiyatullah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Health Research Center, Shahid Chamran Hospital, Tehran, Iran

### Abstract:

In this study, a novel system of artesunate polymer based nanocarrier has been produced and characterized. The drug was grafted on the surface of the polyamidoamine dendrimer, then by cross-linking with ethylene glycol dimethyl acrylate, the polymer based nanocarrier was prepared. Then the prepared sample was analyzed by nuclear magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>HNMR), ultraviolet-visible spectrometer (UV-vis), and the scanning electron microscope (SEM). The results confirmed that the prepared nanocarrier has high water solubility, low density, the ability to load a large amount of drug, and sustained release. After pH dependent nanodrug degradation artesunate controlled released from the polymer network. According to the prolonged release time, the drug remains stable in the cellular environment. On the other hand, since drug release is pH dependent, by changing the pH in different environments, the amount of drug release can be controlled, this properties is one of the characteristics of targeted drug delivery, and effectively and significantly, the efficiency of this nanopolymer will be suitable for artesunate drug delivery.

**Keywords:** Nano Polymer, Dendrimer, Self-Dissociation, Artesunate