ORIGINAL ARTICLE

Fabrication and Optimization of Molecularly Imprinted Nanofibers in Assessment of Occupational Exposure to 5-fluorouracil

Zahra Beigzadeh[1],
Farideh Golbabaei[2],
Monireh Khadem[3],
Seyed Jamaleddin Shahtaheri[2]

[1] MSc in Occupational Health Engineering, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Professor, Department of Occupational Health Engineering, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Occupational Health Engineering, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received June 15, 2019 ; Accepted September 15, 2019)

Abstract

Background and purpose: Cytotoxic drugs are a group of chemicals that raise concerns over the health of healthcare professionals. Therefore, accurate methods are needed to investigate the traces of these drugs. This study was done to fabricate and optimize molecularly imprinted membrane as a specific absorbent in assessment of occupational exposure to 5-fluorouracil.

Materials and methods: 5-FU molecularly imprinted microspheres were produced by precipitation polymerization and encapsulated into nanofibers using electrospinning. Optimization of electrospinning parameters (MIP value, electrospinning voltage, the distance between needle tip to collector, and flow rate) was performed using response surface methodology (RSM) and Experimental design software. Totally, 22 trials were done on the basis of study design. The diameter of the fiber was measured using SEM image analysis. The applicability of the synthesized membranes in absorbing 5-FU was evaluated.

Results: In this study, MIP particles were successfully encapsulated into PET nanofibers. The optimization process showed that the molecularly imprinted nanofibers diameter of 276.38 nm could be obtained in 57%W MIP, 25 kV, 13 cm, and 0.55 ml/h. The efficacy of extracting 5-FU by synthesized membranes was 97.2±0.34.

Conclusion: The experimental models presented in this study can be used in further experiments to create a uniform molecularly imprinted nanofibers for specific analyte absorption in occupational and environmental monitoring.

Keywords: molecularly imprinted nanofibers, optimization, electrospinning, 5-Fluorouracil

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (179): 49-64 (Persian).

* **Corresponding Author: Seyed Jamaleddin Shahtaheri -** Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, (E-mail: shahtaheri@sina.tums.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و نهم شماره 179 آذر سال 1398 (64-49)

ساخت و بهینه سازی نانوالیاف قالب مولکولی جهت کاربرد در ارزیابی مواجهه شغلی با داروی 5-فلورواوراسیل

زهرا بیگ زاده[1]
فریده گلبابایی[2]
منیره خادم[3]
سید جمال الدین شاه طاهری[2]

چکیده

سابقه و هدف: گروهی از مواد شیمیایی که باعث بروز نگرانی در ارتباط با شاغلین بیمارستانی و داروسازی شده‌اند، داروهای سیتوتوکسیک می‌باشند. بنابراین استفاده از روش‌های حساس جهت ارزیابی مقادیر جزئی این داروها ضروری است. این مطالعه با هدف ساخت و بهینه سازی نانوالیاف قالب مولکولی جهت کاربرد به عنوان جاذب اختصاصی در ارزیابی مواجهه شغلی با داروی 5-فلورواوراسیل انجام شد.

مواد و روش‌ها: ذرات پلیمر قالب مولکولی (MIP) با روش پلیمریزاسیون ترسیبی، سنتز و با استفاده از الکتروریسی درون نانوالیاف، کپسوله شدند. بهینه سازی پارامترهای الکتروریسی (مقدار MIP، ولتاژ الکتروریسی، فاصله نوک سوزن از کالکتور و نرخ جریان پلیمر) با استفاده از روش سطح پاسخ و با نرم افزار Exprimental design انجام گرفت. در مجموع، 22 آزمایش با توجه به طراحی آزمایش صورت گرفته انجام شد. قطر الیاف با استفاده از آنالیز عکس‌های میکروسکوپ الکترونی روبشی(SEM) تعیین شد.کاربردپذیری نانوالیاف حاصل، در جذب 5- فلورواوراسیل برای ارزیابی مواجهه شغلی با این دارو مورد سنجش قرار گرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه، ذرات MIP با موفقیت درون نانوالیاف پلی اتیلن ترفتالات کپسوله شدند. فرایند بهینه‌سازی نشان داد که نانوالیاف قالب مولکولی با قطر 38/276 nm می‌توانند در شرایط 57 درصد وزنی MIP، ولتاژ 25 kv، فاصله 13 cm و نرخ تزریق 0/55 ml/h به دست آید. بازدهی استخراج داروی 5-فلورواوراسیل توسط ممبران سنتز شده 97/2±0/34 حاصل شد.

استنتاج: مدل‌های تجربی ارائه شده در این مطالعه، می‌تواند جهت انجام آزمایشات بعدی، به منظور ایجاد نانوالیاف قالب مولکولی یکنواخت برای جذب اختصاصی آلاینده‌های مختلف جهت پایش شغلی و محیطی بکار برده شوند.

واژه های کلیدی: نانوالیاف قالب مولکولی، بهینه سازی، الکتروریسی، 5-فلورواوراسیل

مقدمه

پزشکان، کارکنان بالینی، کادر پرستاری، داروسازان و کارگران خدماتی به واسطه سیکل شغلی‌شان با داروهای مختلف مواجهه دارند. آن‌ها درساخت، حمل و نقل، استفاده و دفع با این مواد درگیر و در معرض آسیب‌دیدن بوده و ممکن است عوارض جانبی را تجربه کنند(3-1). بنا بر تعریف *انجمن داروسازان* سیستم سلامت آمریکا (ASHP)

مولف مسئول: سید جمال الدین شاه طاهری - تهران: دانشگاه علوم پزشکی تهران E-mail: shahtaheri@sina.tums.ac.ir
1. کارشناس ارشد رشته مهندسی بهداشت حرفه ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
2. استاد، گروه مهندسی بهداشت حرفه ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
3. استادیار، گروه مهندسی بهداشت حرفه ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
تاریخ دریافت : 1398/3/25 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1398/3/29 تاریخ تصویب : 1398/6/24

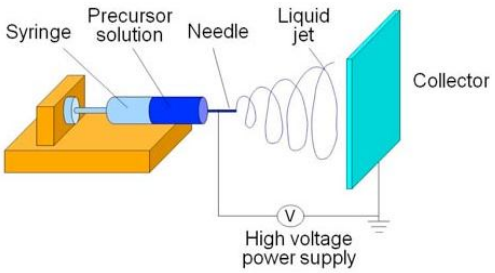
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

به داروهایی که در مقادیر کم سمیت ژنتیکی، سرطان‌زایی، ناهنجاری زایی، اختلالات باروری داشته و باعث بروز دیگر نشانه‌های سمی می‌شوند، داروهای سیتوتوکسیک گفته می‌شود(3). به‌طور خاص نیز، برخی از خطرات سلامتی مرتبط با مواجهه شغلی پرسنل بهداشتی با داروهای آنتی نئوپلاستیک از سال 1970 با طیف وسیعی از پیامدهای بهداشتی، از جمله اثرات حاد، اثرات سمی بر روی باروری و آسیب به DNA به اثبات رسیده است(4). مواجهه حاد، به‌طور کلی باعث علائمی گذرا مثل سردرد، تهوع، ضعف، گیجی، آسیب کبدی، بثورات جلدی، درماتیت، سوزش غشای مخاطی و یا زخم و سوزش چشم یا گلو می‌شود(5). علاوه بر عوارض جانبی حاد، چندین مطالعه، ارتباط مواجهه با داروهای خطرناک را با عوارض جانبی مزمن نشان داده‌ند(6). قرار گرفتن در معرض عوامل شیمی درمانی، خطر قابل توجهی برای بهداشت باروری زنان به‌شمار می‌آید(7). متون علمی، وقوع ناباروری، سقط، ناهنجاری‌های جنین و بر هم‌خوردن چرخه قاعدگی را گزارش کرده‌اند. افزایش ریسک ابتلا به سرطان، عمدتا سرطان خون نیز در میان پرسنل بهداشتی گزارش شده است(4). به‌طوری‌که طبق گزارش صورت گرفته در منطقه آیووا، احتمال ابتلا به لوسمی میلوییدی در کارکنان بیمارستانی 2/9 برابر کارگران غیر بیمارستانی بود(1) انستیتوی ملی بهداشت و ایمنی کار (NIOSH) نیز گزارش کرد که مواجهه شغلی با داروهای سیتوتوکسیک، شامل داروهای آنتی‌نئوپلاستیک ممکن است خارش پوست، ناباروری، سقط جنین، آسیب‌های ژنتیکی، لوسمی و یا دیگر سرطان‌ها را افزایش دهد. همچنین آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC) داروهای آنتی‌نئوپلاستیک و سرکوب‌کننده ایمنی را در گروه مواد سرطان‌زا یا مشکوک به سرطان‌زایی تقسیم‌بندی کرده است(3،10- 7). مسیرهای مواجهه با داروهای سیتوتوکسیک ممکن است شامل استنشاق آئروسول‌ها، ذرات و قطرات، تماس پوستی یا چشمی به واسطه پاشش مایعات و یا تماس با سطوح آلوده، خوردن به واسطه بهداشت شخصی ضعیف یا پاشش مایعات و تزریق ناشی از صدمات حاصل از نوک سوزن باشد(8). علاوه بر این بسیاری از عوامل یا متابولیت‌های این داروها در مدفوع و ادرار بیماران پیدا می‌شود که ممکن است باعث مواجهه پرسنل شود(7). در نتیجه نیاز به روش‌های مناسب برای تعیین داروهای آنتی‌نئوپلاستیک از اهمیت برخوردار است(2). روش‌های توسعه یافته اولیه برای آنالیز داروهای سیتوتوکسیک بر پایه استفاده از کروماتو گرافی مایع با دتکتور UV (LC-UV) بوده است. امروزه کروماتوگرافی مایع - طیف سنجی جرمی (Liquid Chromatography-Mass Spectrometry:LC-MS) مسلما یکی از تکنیک‌های انتخابی برای آنالیز داروهای ضد سرطان با عملکرد تجزیه‌ای بسیار جذاب می‌باشد که حد تشخیص آن در حد $ng\ ml^{-1}$ به‌دست آمده است. علاوه بر این تکنیک، استفاده از تجهیزاتی مانند الکتروفورز مویین همراه با دتکتور UV(CE-UV)، گاز کروماتوگرافی-اسپکترومتری جرمی (GC-MS)، طیف سنجی RAMAN، اسپکترومتری مادون قرمز (IR) و کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا همراه با دتکتور UV(HPLC-UV) جهت تعیین داروهای آنتی‌نئوپلاستیک گزارش شده است(11). اگرچه استفاده از این سیستم‌های تشخیصی و دستگاه‌های آنالیز مدرن در برخی روش‌ها، قدرت گزینش‌پذیری و حساسیت‌های روش‌های تعیین مقدار را بهبود بخشیده‌اند اما این روش‌ها معمولا گرانقیمت بوده و در اغلب آزمایشگاه‌ها در دسترس نمی‌باشند. در نتیجه، گسترش روش‌های آماده‌سازی نمونه قبل از تعیین مقدار آن منجر به ساده‌سازی آنالیز و کاهش هزینه‌های آن شده و حساسیت و گزینش‌پذیری را افزایش می‌دهد(12). روش‌های استخراج مایع - مایع LLE : Liquid–liquid extraction استخراج فاز جامد SPE: Solid phase extraction و میکرواستخراج فاز جامد SPME : Solid-phase microextraction روش‌هایی هستند که برای آماده‌سازی داروهای آنتی‌نئوپلاستیک مورد استفاده قرار گرفته است. این روش‌ها، عملکرد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

کمّی رضایت بخشی برای آنالیز نمونه حاوی غلظت‌های بالای داروی هدف نشان داده اند(11). با وجود این، آماده‌سازی نمونه برای تجزیه وقتگیر بوده و با توجه به پیچیده بودن ماتریس‌های دارویی و بیولوژیکی و احتیاج به تعیین مقادیر جزئی آنالیت‌ها، نیاز به آنالیز با حساسیت و گزینش‌پذیری بالا احساس می‌شود(13) و طی سال‌های اخیر تلاش‌های بسیاری در جهت ابداع روش‌های نوین برای تعیین مقادیر اندک آلاینده‌های محیط‌های شغلی انجام پذیرفته است(14).

پلیمرهای قالب مولکولی سامانه‌های هوشمندی میباشند که با پلیمریزاسیون مونومرها در اطراف یک مولکول هدف شکل گرفته و یک ساختار سه بعدی اختصاصی برای مولکول هدف تشکیل می‌دهند که دارای میل ترکیبی بالا برای مولکول الگوی انتخاب شده است(17-15). با توجه به عمل اختصاصی و پایداری فیزیکی و شیمیایی بالا این پلیمرهای سنتزی در انواع فرآیندهای طراحی حسگر، تحویل دارو، کروماتوگرافی، تشخیص پروتئین، جداسازی، کاتالیزوری و آماده‌سازی نمونه مورد استفاده قرار گرفته است(19،18). در سال‌های اخیر، علاقه شدیدی به استفاده بالقوه از پلیمرهای قالب مولکولی MIP (Molecularly imprinted polymer) در آنالیز داروها و سایر ترکیبات در نمونه‌های بیولوژیکی و محیطی به وجود آمده است(20). افزایش استفاده از MIP در زمینه‌های مختلف نیازمند دستیابی به موادی با شکل و ویژگی‌های خاص بسته به کاربردهای مورد نیاز آن‌ها می‌باشد(22،21). اخیرا سنتز MIP به شکل نانو مواد یا نانو ساختار یا ترکیب MIP با دیگر مواد در نانوکامپوزیت‌ها مورد توجه قرار گرفته است(23). در میان بسیاری از نانومواد، نانوفیبرها به طور فزاینده ای، با توجه به ویژگی‌های جذابی مثل ارائه سطح ویژه بالا، انعطاف‌پذیری در ویژگی‌ها و قابلیت‌های سطح و عملکرد مکانیکی عالی (مثل سختی و استحکام کششی) استفاده شده است. تکنیک‌های فرایندی زیادی برای تولید نانو فیبرها وجود دارد که شامل سنتز قالب، الکتروریسی، جداسازی فاز، پلیمریزاسیون سطحی و خود-تجمعی می‌باشند. در میان این‌ها فرایند الکتروریسی یک روش خیلی مؤثر برای تولید نانوالیاف می‌باشد(24). فرایند الکتروریسی فرایندی است که از طریق اعمال یک میدان الکتریکی خارجی روی محلول پلیمری یا پلیمر مذاب، به طور مداوم نانوفیبرهای پلیمری با قطر در محدوده چند ده نانومتر تا چند میکرومتر ایجاد می کند. در ولتاژ کافی برای غلبه بر تنش سطحی، جت خوبی از مایع شکل گرفته و به سمت یک کالکتور خارج می‌شود و در نهایت به صورت ممبران نانولیفی روی کالکتور، جمع می‌شود (تصویر شماره1)(25).



تصویر شماره 1:تصویر شماتیک فرایند الکتروریسی

ممبران‌های نانو لیفی الکتروریسی شده قالب مولکولی، دارای ساختار متخلخل بوده، نسبت سطح به حجم بالایی داشته و در ضمن پایداری مکانیکی بالا و زیست سازگاری خوبی نیز دارند. همچنین گزینش‌پذیری مطلوب، ظرفیت اتصال بالا، سینتیک اتصال سریع و توانایی واجذب آسان از دیگر مزایای مطلوب این ساختارها می‌باشد که باعث شده بتوان آن‌ها را برای آماده‌سازی نمونه، جداسازی گزینشی و یا به‌عنوان لایه‌هایی با خاصیت گزینشی در بیوسنسورها به کار برد(26،19). برای بهبود عملکرد نانو فیبرها در کاربردهای ذکر شده، دستیابی به الیافی با مورفولوژی یکنواخت و قطر بسیار کم یک مسئله مهم است که با بهینه‌سازی پارامترهای مختلف فرایند الکتروریسی حاصل می‌شود(27). طراحی آزمایش

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

(Design Of Experiments :DOE) یک ابزار مهم برای طرح ریزی بهینه‌سازی مطالعات تجربی می‌باشد. DOE نقش مهمی در برآورد اثر چندین متغیر دارد و این‌که آیا این متغیر خاص باید به‌طور جداگانه، همزمان یا به صورت ترکیبی از دو متغیر مورد ارزیابی قرار گیرد. متدولوژی سطح پاسخ (RSM: Response Surface Methodology) یک روش آماری است که برای نشان دادن و تجزیه و تحلیل روابط موجود در بین چندین متغیر ورودی و پاسخ بکار برده می شود. هدف استفاده از RSM، بهبود پاسخ بهینه (متغیرهای خروجی) که تحت تاثیر چند متغیر مستقل (متغیرهای ورودی) قرار دارد، می‌باشد(28). طراحی مرکب مرکزی (Central Composite Design : CCD) اصلی‌ترین و پرکاربردترین طراحی در این زمینه می‌باشد که در واقع یک طراحی فاکتوریال توسعه یافته بوده و بر اساس مدل درجه دوم عمل می‌کند. مزیت استفاده از طرح مرکب مرکزی نسبت به طرح فاکتوریل، امکان استخراج اطلاعات بیش‌تر از تحلیل این طرح و تعداد کم‌تر نمونه و تکرارهای مورد نیاز برای انجام آزمایش می‌باشد که اجرای این طرح را آسان‌تر می‌کند. طراحی آزمایش و روش سطح پاسخ می‌توانند برای به دست آوردن پارامترهای بهینه برای ساخت الیاف خیلی نازک، یکنواخت و بدون مهره استفاده شوند(29). هدف از این مطالعه، ساخت و بهینه سازی نانوالیاف قالب مولکولی جهت کاربرد به عنوان جاذب اختصاصی در ارزیابی مواجهه شغلی با داروی 5- فلورواسیل است که یکی از پرمصرف‌ترین عوامل آنتی نئوپلاستیک (عامل آنتی‌متابولیت) به ویژه در ایران بوده و به عنوان بخش ضروری از درمان طیف وسیعی از تومورهای سخت مثل سرطان پستان، پروستات، تخمدان، پوست، دستگاه گوارش، خون و سروگردن مورد استفاده قرار می‌گیرد و مدل سازی و بهینه‌سازی پارامترهای مورد بررسی با استفاده از RSM با طراحی مرکب مرکزی انجام گرفت.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر به صورت آزمایشگاهی و با گواهی اخلاق با شماره IR.TUMS.SPH.REC.1396.4142 به شرح زیر انجام گرفت.

1- 1- مواد و تجهیزات

در این مطالعه، 5- فلورواوراسیل (5-FU) از شرکت سیگما و متاکریلیک اسید (MAA)، اتیلن گلیکول دی متاکریلات (EGDMA) و۲،۲ _آزوبیس ایزوبوتیرونیتریل، متانول (HPLC Grade)، استونیتریل (HPLC Grade) و روغن پارافین از شرکت مرک خریداری شده و برای ساخت پلیمر قالب مولکولی مورد استفاده قرار گرفتند. جهت سنتز نانو الیاف نیز، پلی اتیلن ترفتالات، تری‌فلورواستیک اسید (HPLC Grade)، دی کلرومتان (HPLC Grade) از شرکت مرک تامین شدند. دستگاه الکتروریسی (Fanavaran Nano-Meghyas-ESDP30-Iran) جهت بافت نانوالیاف قالب مولکولی مورد استفاده قرار گرفت. همزن مغناطیسی (MR Hei-Standard, Heidolph) و اولتراسونیک (Sono swiss, SW 6H) نیز از دیگر تجهیزات مورد استفاده در این مطالعه بودند.

1-2- آماده سازی پلیمر قالب مولکولی (MIP)

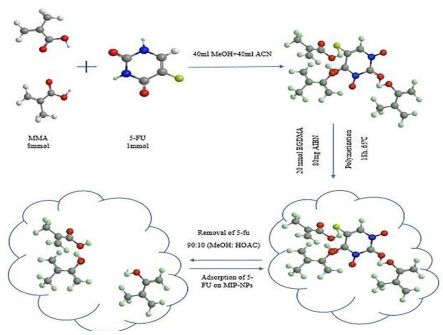
سنتز پلیمر قالب مولکولی با روش‌های مختلفی قابل انجام است که در این مطالعه روش قالب‌سازی غیر کووالانسی و به صورت ترسیبی مورد استفاده قرار گرفت. جهت سنتز پلیمر قالب مولکولی برای داروی مورد نظر از نسبت 1:8:20، مولکول الگو (5-فلورواوراسیل)، مونومر عاملی (متاکریلیک اسید) و اتصال دهنده عرضی (اتیلن گلیکول دی متاکریلات) به همراه 40ml متانول و 40ml استونیتریل به عنوان حلال پروژن استفاده شد. بدین منظور ابتدا 5- فلورواوراسیل، متاکریلیک اسید و اتیلن گلیکول دی متاکریلات درون حلال پروژن حل شدند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

در مرحله بعد، به منظور حذف اکسیژن موجود که مانع انجام عمل پلیمریزاسیون می‌شود، ترکیب حاصل به مدت 10 دقیقه توسط گاز نیتروژن گاز زدایی شد. پس از حذف اکسیژن، در حضور گاز نیتروژن که مانع از ورود مجدد اکسیژن به ترکیب می‌شود، ۲،۲ -آزوبیس ایزوبوتیرونیتریل (80mg) به‌عنوان عامل آغازگر واکنش پلیمریزاسیون به مخلوط اضافه شد.

در نهایت ظرف واکنش درزبندی شده و عمل پلیمریزاسیون در حضور گاز نیتروژن با قرار دادن ظرف واکنش درون حمام روغن با دمای 70 درجه سانتی‌گراد و روی همزن مغناطیسی با سرعت 100 rpm به مدت 18 ساعت انجام گرفت. پلیمر شاهد NIP بطور مشابه ولی در غیاب مولکول الگو (5- فلورواوراسیل) سنتز شد. به منظور خنثی‌سازی خاصیت اسیدی ناشی از مونومر عاملی در پلیمر حاصل و همچنین حذف ترکیباتی که وارد واکنش نشده اند، پلیمر بدست آمده در 4 نوبت 1 ساعته با استفاده از آب مقطر شستشو داده شد.

پس از آن مولکول‌های الگو توسط روش اولتراسونیک و با استفاده از حلال اتانول/ اسید استیک در 12 نوبت 45 دقیقه ای از پلیمر خارج شدند و در نهایت پلیمری با حفره‌ها یا محل‌های واکنش اختصاصی برای جذب 5- فلورواوراسیل حاصل شد. در هر مرحله میزان حذف مولکول الگو توسط دستگاه HPLC کنترل شد. پس از اتمام شستشو، پلیمر حاصل در آون در دمای 60 درجه سانتی‌گراد خشک شد. فرایند سنتز پلیمر قالب مولکولی در تصویر شماره 2 نمایش داده شده است.



تصویر شماره 2:تصویر شماتیک سنتز پلیمر قالب مولکولی

سنتز ممبران قالب مولکولی و بهینه سازی پارامترهای مؤثر بر آن

با توجه به اینکه در فرایند الکتروریسی متغیرهای مختلفی از قبیل غلظت پلیمر، ولتاژ دستگاه الکتروریسی، دبی تزریق محلول و فاصله نوک سوزن تا کالکتور بر روی ساختار و خصوصیات نانوفیبرهای تولید شده تاثیر گذار هستند به منظور تولید فیبرهای یکنواخت و با قطر مناسب و همچنین با میزان MIP کپسوله شده مناسب، این متغیرها بهینه‌سازی شدند. به منظور پیش‌بینی وضعیت مطلوب و دستیابی به شرایط بهینه در فرایند الکتروریسی، طراحی آزمایشات و تجزیه و تحلیل داده‌های تجربی با استفاده از نرم افزار Design-Expert (DX11) انجام گرفت. روش تجربی برای بهینه‌سازی فرایند الکتروریسی شامل پنج مرحله به شرح زیر است:

- *تعیین غلظت پلیمر ماتریکس، نسبت حلال مناسب*

با توجه به تاثیر پلیمر ماتریکس بر کپسوله شدن ذرات MIP، پس از انتخاب پلیمر و حلال مناسب با توجه به دیگر مطالعات، نانو فیبرهایی با غلظت و نسبت حلال‌های مختلف ساخته شده و ساختار آن‌ها با میکروسکوپ پلاریزان مورد بررسی قرار گرفت. بدین ترتیب بهترین ترکیب برای پلیمر ماتریکس انتخاب و مورد استفاده قرار گرفت.

- *تعیین شرایط مرزی پارامترهای الکتروریسی و محاسبه حجم نمونه*

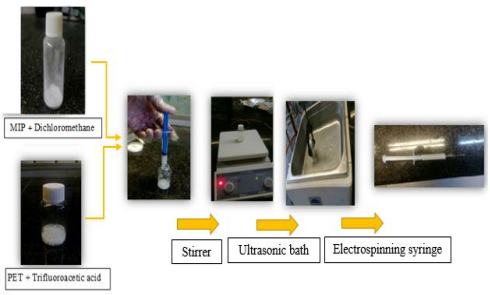
شرایط مرزی پارامتر های الکتروریسی، با توجه به مطالعات گذشته و شرایط دستگاه الکتروریسی موجود، مشخص شد. به‌منظور ارزیابی تاثیر شرایط فرایند الکتروریسی، روی قطر الیاف و جهت بهینه‌سازی و پیش‌بینی قطر میانگین فیبر حاصل از الکتروریسی پلیمر PET، مدل‌سازی آزمایش بااستفاده از نرم‌افزار DX11 انجام گرفت. بهینه‌سازی پارامترهای الکتروریسی، به منظور به دست آوردن مقادیر مورد نظر برای متغیرهای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

پاسخ/ وابسته از طریق روش RSM و براساس طراحی کامپوزیت مرکزی انجام شد. همانطور که در جدول شماره 1 نشان داده شده، طبق طراحی آزمایشات انجام شده، در مجموع 22 نوبت (ران) آزمایش به دست آمد.

- آماده سازی محلول های پلیمری برای الکتروریسی

به منظور آماده سازی محلول پلیمری ابتدا مقدار 0/45gاز پلی اتیلن ترفتالات به عنوان پلیمر ماتریکس، درون 1/5ml تری فلورواستیک اسید به عنوان حلال اصلی حل شد. به منظور حل شدن کامل پلیمر درون حلال، ترکیب به مدت 3 ساعت روی همزن مغناطیسی با سرعت 800rpm قرار داده شد. سپس براساس طرح آزمایشات انجام شده و نوبت‌های پیشنهاد شده، مقدار مشخصی از MIP درون 1/5ml دی کلرومتان به عنوان حلال کمکی و عامل دیسپرس کننده ریخته شده و جهت دیسپرس شدن ذرات MIP درون حلال، ترکیب حاصل به مدت 2 دقیقه درون اولتراسونیک قرار گرفت. پس از دیسپرس شدن کامل ذرات MIP درون حلال، پلیمر ماتریکس که در مرحله اول ساخته شد به ترکیب اضافه شده و به مدت 1 ساعت روی همزن مغناطیسی با سرعت 800rpm قرار گرفت تا ترکیبی یکنواخت حاصل شود. به منظور دیسپرس شدن کامل ذرات MIP و به‌دست آمدن ترکیبی یکنواخت، محلول پلیمری به مدت 15 دقیقه درون اولتراسونیک قرار داده شد. مراحل ساخت محلول پلیمری الکتروریسی در تصویر شماره 3 نمایش داده شده است.



تصویر شماره 3: تصویر شماتیک ساخت محلول پلیمری الکتروریسی

- انجام نوبت‌های آزمایش و بهینه‌سازی پارامترهای مؤثر بر فرایند الکتروریسی

پس از آماده‌سازی محلول‌های پلیمری، این محلول جهت الکتروریسی به سرنگ‌های 3 میلی‌لیتری مجهز به نیدل استیل با قطر استاندارد شماره 18 انتقال داده شد و سپس براساس نوبت‌های پیشنهاد شده در طرح آزمایشات شرایط الکتروریسی که شامل ولتاژ الکتروریسی (10-30kv)، فاصله نوک سوزن تا کالکتور (10-20cm) و دبی تزریق محلول پلیمری ($0/5-2 ml\ h^{-1}$) بود برای هر آزمایش تنظیم شد و الکتروریسی به ترتیب برای تمامی آزمایشات انجام شد. نانو الیاف سنتز شده به مدت 2 ساعت درون آون با دمای 60 درجه سانتی‌گراد قرار داده شده تا خشک شوند و در نهایت نیز درون دسیکاتور نگهداری شدند.

- تصویربرداری SEM از نمونه های نانوفیبر و تعیین مشخصات ساختاری با استفاده از نرم افزار آنالیز تصویر

پس از اتمام آزمایشات، نانوفیبرهای جمع‌آوری شده جهت تعیین مشخصات مورفولوژی (شامل قطر میانگین نانوفیبرها و یکنواختی ساختاری) و اطمینان از کپسوله شدن ذرات MIP درون نانو الیاف، با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی(SEM) مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌ها پس از آماده‌سازی بر روی پایه نمونه مخصوص SEM با طلا پوشش داده شدند و پس از تصویربرداری توسط میکروسکوپ SEM مطالعه ریخت‌شناسی و تعیین قطر میانگین نانوفیبرها از روی تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (S-3000N, Hitachi, Tokyo, Japan) و با استفاده از نرم‌افزار آنالیز تصویر (ImageJ 1/44p) انجام شد. به منظور تعیین میانگین قطر نانوفیبرها با استفاده از نرم‌افزار آنالیز تصویر، در هر تصویر 10 نانوفیبر به‌طور تصادفی انتخاب شدند و قطر آن‌ها مورد سنجش قرار گرفت.

- تعیین راندمان بارگذاری ذرات درون نانوالیاف

جهت تعیین راندمان بارگذاری ذرات روی نانوالیاف، الیاف ساخته شده تحت شرایط بهینه، درون مقدار مشخصی از تری فلورواستیک اسید و دی کلرومتان به

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

عنوان حلال‌های پلیمر ماتریکس حل شده و به این ترتیب ذرات MIP به دام افتاده درون نانوالیاف آزاد می‌شوند. سپس ذرات MIP آزاد شده در دمای 60 درجه سانتی‌گراد خشک شده و توسط ترازوی دیجیتال وزن شدند. راندمان بارگذاری ذرات درون نانوالیاف طبق فرمول شماره 1 محاسبه شد.

فرمول شماره 1 :

$$\text{راندمان بارگذاری ذرات درون نانوالیاف} = \frac{\text{وزن ذرات MIP کپسوله شده درون فیبر}}{\text{وزن ذرات MIP اولیه}} \times 100$$

- بررسی کاربرد پذیری ممبران قالب مولکولی سنتز شده جهت ارزیابی مواجهه شغلی با داروی 5-فلورواوراسیل

در این مرحله 10/3mg از ممبران حاوی ذرات قالب مولکولی 5-فلورواوراسیل به مدت 20/5 ساعت درون محلول 5ppm داروی 5- فلورواوراسیل با pH=6/2 نگهداری شد. سپس ممبران به مدت 1 ساعت جهت حذف ترکیبات جذب شده در سطح ممبران، درون 1ml آب تحت هم زدن مداوم شسته شد. در نهایت ممبران به مدت 1/27 ساعت درون 1 ml حلال شویش (نسبت 9/71 : 90/29 متانول و استیک اسید) نگهداری شد تا آنالیت هدف، شویش و از ممبران خارج شود. غلظت 5- فلورواوراسیل بعد از انجام مراحل بالا توسط HPLC مورد سنجش قرار گرفت. مراحل برای NIP ممبران نیز به همین ترتیب انجام گرفت.

یافته ها

برای بهینه سازی متغیرهای چهارگانه مطالعه حاضر، تعداد 22 آزمایش در نظر گرفته شد.

تصویر شماره 4 تصاویر SEM تهیه شده در نوبت‌های آزمایش طراحی شده را نشان می‌دهد. نتایج به‌دست آمده در جدول شماره 1 نشان می‌دهد که بیش‌ترین میانگین قطر لیف مربوط به نوبت شماره 9 و کم‌ترین آن مربوط به نوبت شماره 2 می‌باشد. همچنین کم‌ترین یکنواختی در نوبت شماره 18 مشاهده شد. الیاف حاصل از نوبت شماره 4 نیز بیش‌ترین یکنواختی را داشتند.

جدول شماره1: طراحی آزمایشات و مقادیر متغیرهای پاسخ نانوالیاف قالب مولکولی

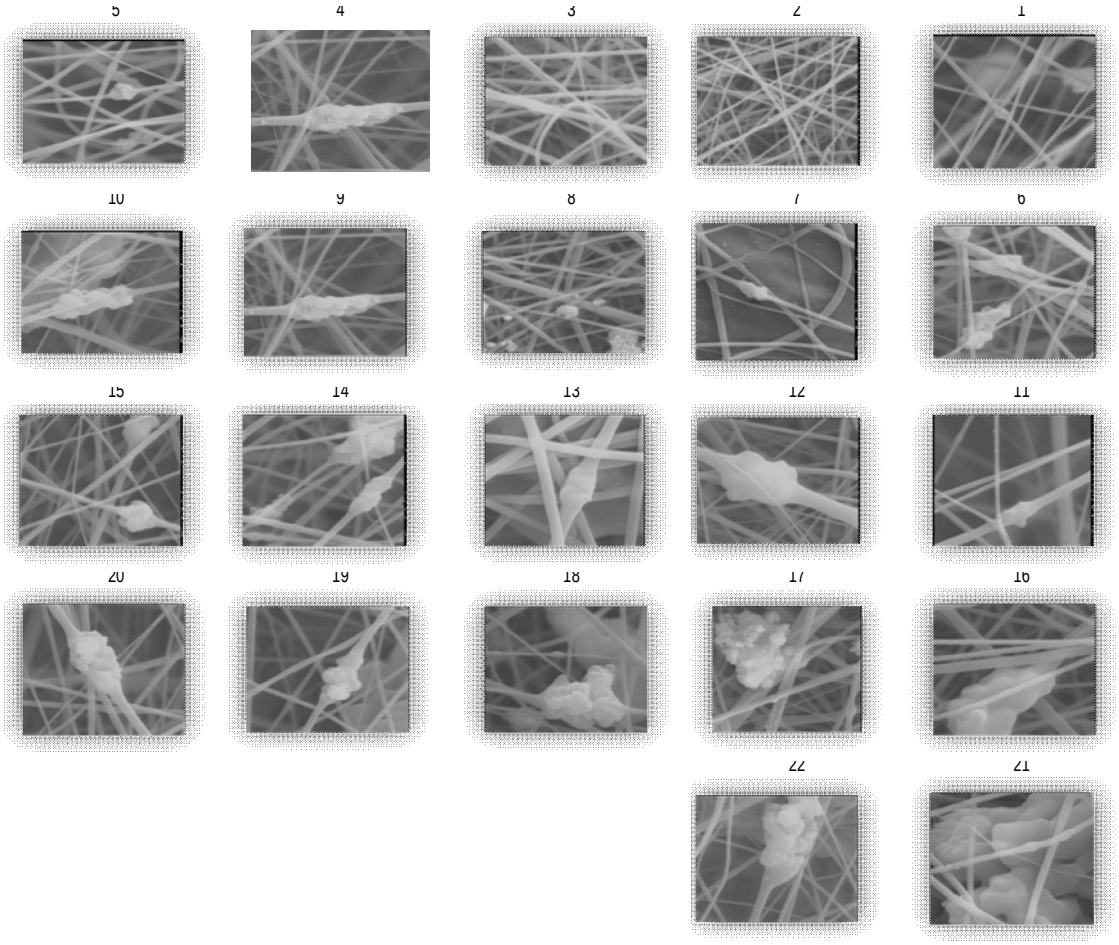
نوبت آزمایش	پارامترهای الکتروریسی					متغیرهای پاسخ	
	مقدار MIP	ولتاژ	فاصله	نرخ تزریق	میانگین قطر نانوفیبرها	درصد ضریب تغییرات قطر نانوفیبرها
	%W	kv	cm	ml/h	nm	درصد
1	10	10	20	0/5	292/68	34/759
2	10	30	10	2	255/36	41/625
3	55	20	20	2	297/93	33/858
4	55	20	15	0/5	279/53	21/249
5	55	20	15	1/25	300/04	30/5241
6	55	20	15	1/25	289/18	29/356
7	55	10	15	1/25	322/57	32/22
8	55	20	15	1/25	298/35	33/5061
9	100	10	20	2	357/59	32/001
10	10	30	20	2	270/05	26/354
11	10	10	10	0/5	261/49	29/859
12	55	20	15	1/25	301/35	30/6064
13	100	30	10	0/5	267/57	25/201
14	55	20	20	1/25	321/243	33/44
15	55	20	15	1/25	294/66	31/2
16	10	20	15	1/25	268/2	30/788
17	100	30	20	0/5	308/83	26/00
18	55	20	10	1/25	285/12	43/176
19	100	20	15	1/25	303/3	32/858
20	100	10	10	2	312/01	35/979
21	55	20	15	1/25	296/76	29/4464
22	55	30	15	1/25	298/35	27/44

- بررسی اثر انفرادی و تعاملی پارامترهای الکتروریسی بر میانگین قطر الیاف و میزان یکنواختی آن ها

جدول شماره 2 اثرات انفرادی مقدار MIP، ولتاژ الکتروریسی، فاصله سوزن تا کالکتور و نرخ تزریق را در حالی که 3 پارامتر دیگر ثابت نگه داشته شده اند، روی میانگین قطر الیاف و میزان یکنواختی آن‌ها نشان می‌دهد. ارتباط بین متغیرهای ورودی و متغیرهای پاسخ، با استفاده از ضریب همبستگی نشان داده شده است.

به منظور بررسی اثر تعاملی پارامترهای الکتروریسی بر روی قطر نانوالیاف و یکنواختی آن ها از روش تجزیه و تحلیل واریانس ANOVA و برازش مدل به کمک نرم افزار Design-Expert استفاده شد. مدل پیشنهادی از نوع درجه 2 یا Quadratic بود که بیش‌ترین کاربرد را در بهینه‌سازی پارامترهای الکتروریسی در بین مدل‌های روش سطح پاسخ داشته است. عدم تطابق این مدل نیز غیر معنی‌دار بود که نشان از معتبر بودن مدل دارد(45). معادلات و مدل‌های پیشنهادی حاصل از این مدلسازی در جدول شماره 3 ارائه شده‌اند. مطابق با پیشنهاد نرم‌افزار پارامترهایی که رابطه معنی‌دار نداشتند از مدل حذف شدند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]



تصویر شماره 4: تصاویر SEM نانوالیاف حاصل از نوبت های آزمایش

جدول شماره 2: ضریب همبستگی بین پارامترهای الکتروریسی و متغیرهای پاسخ

پارامترهای الکتروریسی	متغیرهای پاسخ	
	میانگین قطر نانوفیبرها (nm)	یکنواختی (درصد)
مقدار MIP (%W)	0/603 *	0/158
ولتاژ الکتروریسی (Kv)	-0/437 *	-0/253
نرخ تزریق پلیمر (ml/h)	0/248 *	0/455*
فاصله نوک سوزن تا کالکتور (cm)	0/505 **	-0/324*

*رابطه در سطح 0/05 معنی دار است.

**رابطه در سطح 0/0001 معنی دار است.

جدول شماره3: مدل های پیشنهادی برای پیش بینی پارامترهای قطر نانوالیاف و یکنواختی آن ها

میانگین قطر نانوالیاف	R=297/72+55/17A-12/11B+16/88C+9/20D+5/12AC-12/97A²+11/74 B²-9/99 D²
یکنواختی	R=31/29-2/33C+6/30D+3/79AB-1/92BC-3/12CD+6/51C²-4/25D²
A- مقدار MIP	
B- ولتاژ	
C- فاصله	
D- نرخ تزریق	

با توجه به نتایج ANOVA برای مدل درجه دوم سطح پاسخ برای قطر فیبر، تمام متغیرهای مستقل شامل A (P=0/005)، B (P=0/0038)، C (P<0/0001)و D (P=0/0146) و برخی از تعاملات آن‌ها شامل AC (P=0/0089)، A^2 (P=0/0013)، B^2 (P=0/0023) و D^2 (P=0/0055) در سطح معنی داری P <0/05 رابطه معنی داری با قطر نانوالیاف داشتند.

- تعیین شرایط بهینه

نرم‌افزار Design-Expert می‌تواند در پیش‌بینی ترکیبات بهینه از متغیرهای ورودی به منظور دستیابی به مقادیر حداقل، حداکثر و یا خاصی از متغیر پاسخ مورد استفاده قرار گیرد. از آن‌جایی‌که متغیر میانگین قطر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

نانوالیاف تاثیر دوسویه بر کپسوله شدن ذرات MIP و همچنین جذب آنالیت هدف دارد، حالت "در دامنه یا گستره" به منظور بهینه‌سازی قطر نانوالیاف در نظر گرفته شد. همچنین به منظور دستیابی به حداکثر یکنواختی در قطر الیاف، حالت حداقل برای ضریب تغییرات قطر نانوالیاف تنظیم شد. جدول شماره 4 تعدادی از شرایط بهینه برای رسیدن به اهداف بهینه سازی را ارائه می‌دهد.

جدول شماره 4: برخی از راه حل های پیشنهادی بهینه

شماره راه حل	مقدار MIP	ولتاژ	فاصله	نرخ تزریق	میانگین قطر نانوفیبرها	درصد ضریب تغییرات قطر نانوفیبرها
	%W	kv	cm	ml/h	nm	(درصد)
1	67/3311	25/7785	14/9634	0/6345	258/089	20/9798
2	57/6616	25/8002	17/0946	0/588339	289/036	19/9923
3	62/285	22/2779	16/7421	0/51651	286/814	21/1684

- آزمایشات تایید

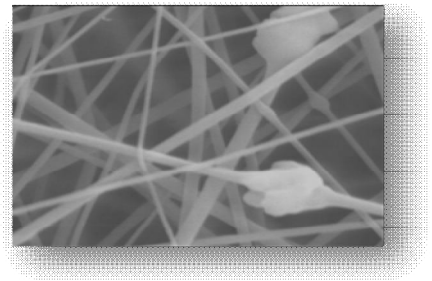
اعتبار معادله رگرسیونی و شرایط بهینه پیشنهادی توسط نرم افزار، از طریق ایجاد 3 نوبت تصادفی از لیست آزمایشات پیشنهادی نرم افزار مورد سنجش قرار گرفت. نتایج درصد اختلاف بین مقادیر واقعی و مقادیر پیش‌بینی شده توسط نرم‌افزار برای متغیرهای پاسخ (میانگین قطر نانوالیاف و یکنواختی آن‌ها) در جدول شماره 5 نشان داده شده است.

- تست پایداری نانوالیاف و انتخاب ممبران نانولیفی بهینه

پس از تایید اعتبار معادله رگرسیونی و شرایط بهینه پیشنهادی به منظور دستیابی به بهترین شرایط بهینه پایداری حاصل از 3 نوبت آزمایش انجام گرفته در مرحله قبل با بکار بردن آن ها در شرایط واقعی و طی مراحل آماده سازی نمونه مورد سنجش قرار گرفت. اختلاف وزن الیاف قبل و بعد از آماده سازی نمونه در جدول شماره 5 قابل مشاهده است. در این بین نانوالیاف حاوی %w 57 کم ترین کاهش وزن را داشت.

با توجه به نتایج بدست آمده شرایط بهینه الکتروریسی بدین صورت انتخاب شد: غلظت محلول PET: %W/V 15، مقدار MIP: %W 57، ولتاژ الکتروریسی: 25kv، فاصله سوزن تا کالکتور: 13cm، نرخ تزریق پلیمر ml/h $0/55 ml\ h^{-1}$، سرنگ 3 میلی لیتر، سوزن گیج 18 (قطر داخلی 0/84 mm).

تصویر SEM مت نانوفیبری ساخته شده با شرایط بهینه در تصویر شماره 5 نمایش داده شده است.



تصویر شماره 5: تصویر SEM مت نانوفیبری ساخته شده با شرایط بهینه

- راندمان بارگذاری ذرات درون نانوالیاف

نانوالیاف حاصل از شرایط بهینه از نظر میزان ذرات کپسوله شده درون آن مورد سنجش قرار گرفت. راندمان بارگذاری ذرات درون نانوالیاف، 89 درصد محاسبه شد.

- کاربرد پذیری ممبران قالب مولکولی سنتز شده جهت ارزیابی مواجهه شغلی با داروی 5- فلوروواوراسیل

جهت بررسی کاربرد پذیری ممبران حاوی ذرات قالب مولکولی 5- فلوروواوراسیل جهت ارزیابی مواجهه شغلی با داروی 5- فلوروواوراسیل، بازده استخراج این دارو توسط ممبران سنتز شده مورد بررسی قرار گرفت.

جدول شماره 5: آزمایشات تایید

شماره راه حل	مقدار MIP	ولتاژ	فاصله	نرخ تزریق	میانگین قطر نانوفیبرها		درصد ضریب تغییرات قطر نانوفیبرها		وزن نانوالیاف	
					پیش بینی شده	مشاهده شده	پیش بینی شده	مشاهده شده	قبل از آماده سازی نمونه	بعد از آماده سازی نمونه
1	57/365	25/032	13/935	0/557	276/383	260/281	19/441	17/31	4/88	4/76
2	65/846	25/799	17/8589	0/557	294/06	285/108	21/205	24/4	4/49	4/18
3	62/285	22/277	16/742	0/516	286/814	295/902	21/168	19/266	4/20	4/05

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

بازده استخراج داروی 5- فلورواوراسیل توسط ممبران قالب مولکولی سنتز شده که می‌تواند در ارزیابی مواجهه شغلی با داروی مذبور مفید واقع شود 0/34 ± 97/2 و بازده استخراج داروی 5- فلورواوراسیل توسط ممبران غیر قالب مولکولی 2/3 ± 36/2 به دست آمد.

بحث

برای دستیابی به حداکثر جذب آنالیت و به دنبال آن تعیین مقادیر جرئی آلاینده توسط جاذب‌های نانولیفی قالب مولکولی نیاز به دستیابی به الیافی با قطر و مورفولوژی مناسب می‌باشد. متغیرهای الکتروریسی متعددی وجود دارد که پتانسیل تاثیر روی نانوالیاف را دارند. تاثیر و وزن این متغیرها یکسان نبوده و بررسی همزمان تاثیر همه این پارامترها تقریبا غیرممکن است(30). بنابراین، در این کار برای بهینه‌سازی فرایند الکتروریسی از مدل‌سازی استفاده شده و تاثیر مهم‌ترین پارامترها به عنوان متغیرهای مدل بررسی شد. دیگر پارامترها نیز ثابت نگه داشته شدند. میانگین قطر نانوالیاف و یکنواختی آن‌ها به عنوان متغیرهای پاسخ برای مدل‌سازی آزمایش انتخاب شد. مدل سطح پاسخ بر پایه کامپوزیت مربع مرکزی به عنوان روش آماری چند متغیره موثر برای مدلسازی فرایند الکتروریسی و بررسی اثر هر متغیر و تعامل آن‌ها و به‌دست آوردن نانوالیاف با قطر مشخص و حداکثر یکنواختی به‌کار برده شد. در این کار پلی اتیلن ترفتالات به‌علت راحتی الکتروریسی و ایجاد نانوالیاف بسیار نازک به عنوان پلیمر ماتریکس انتخاب شد(31) و نانوذرات MIP به آسانی توسط الکتروریسی درون نانوالیاف آن کپسوله شدند.

- بررسی اثر انفرادی و تعاملی پارامترهای الکتروریسی بر میانگین قطر الیاف و میزان یکنواختی آن ها

در مقایسه با دیگر متغیرهای مستقل، مقدار MIP بیش‌ترین همبستگی را با قطر الیاف داشت که تاثیر آن می‌تواند به علت تغییر در غلظت محلول الکتروریسی که یکی از مهم‌ترین پارامترهای الکتروریسی است باشد. این یافته‌ها با نتایج بسیاری از مطالعات که نشان داده‌اند محلول پلیمر نقش مهمی در قطر فیبر ایفا می‌کند سازگار است(32،29). همچنین رابطه معکوس و معنی‌داری بین ولتاژ و قطر نانوالیاف مشاهده شد. افزایش ولتاژ الکتروریسی می‌تواند از طریق اعمال نیروی کششی بیش‌تر بر جریان پلیمر منجر به حرکت سریع جریان پلیمر شده و نانوالیافی با قطر کوچک‌تر ایجاد کند(33). اما در برخی از مطالعات افزایش قطر نانو الیاف با افزایش ولتاژ، گزارش شده است که افزایش سرعت جت پلیمر و در نتیجه کاهش زمان ماند جریان پلیمر بین نوک سوزن تا کالکتور و کاهش تبخیر حلال در اثر افزایش ولتاژ از جمله دلایل ذکر شده در این مطالعات می‌باشد(36-34). به نظر می‌رسد این نتایج متضاد به دلیل تاثیر خصوصیات پلیمرهای مختلف و همچنین نوع حلال مورد استفاده باشد. رابطه مستقیم و معنی‌داری بین نرخ جریان پلیمر با قطر نانوالیاف تولیدی مشاهده شد. با افزایش نرخ تزریق پلیمر، میزان پلیمر موجود در مخروط تیلور (قطره پلیمری شکل گرفته در نوک سوزن به هنگام تاثیر میدان الکتریکی) افزایش می‌یابد و همین امر باعث می‌شود که تبخیر حلال و خشک شدن جریان پلیمر تا رسیدن به کالکتور با تاخیر اتفاق بیفتد و بنابراین به دلیل ایجاد محدودیت در خشک شدن پلیمر، باعث تولید نانوالیاف قطورتر شود(38،37). فاصله نوک سوزن تا کالکتور نیز رابطه‌ای مستقیم و معنی‌دار با قطر نانوالیاف تولیدی داشت. نتایج مطالعات نشان داده است که افزایش فاصله از طریق تضعیف شدت میدان الکتریکی اعمال شده به جریان پلیمر، باعث افزایش قطر نانوالیاف تولیدی می‌شود(40،39،34). در برخی مطالعات این رابطه به صورت معکوس گزارش شده است که می‌تواند به علت افزایش زمان ماند جریان پلیمر بین نوک سوزن تا کالکتور و به دنبال آن تبخیر بیش‌تر حلال باشد. این حالت برای حلال‌هایی با فراریت بالا بیش‌تر اتفاق می‌افتد(41). در میان پارامترهای الکتروریسی تنها رابطه بین نرخ تزریق

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

پلیمر و فاصله نوک سوزن تا کالکتور با یکنواختی نانوالیاف از لحاظ آماری معنی‌دار بود که نشان از کاهش یکنواختی قطر نانوالیاف با افزایش فاصله و افزایش نرخ تزریق پلیمر داشت. نتایج سایر مطالعات نیز نشان داد که نرخ تزریق پایین و بالا هر دو می‌تواند عدم یکنواختی قطر الیاف را به دنبال داشته باشد. در نرخ‌های تزریق پایین، در اثر نیروی کششی ناشی از ولتاژ اعمال شده مخروط تیلور تشکیل نشده و همین امر باعث کاسته شدن یکنواختی نانوفیبرها می‌شود. همچنین در نرخ‌های تزریق بالا نیز به دلیل جمع شدن پلیمر در سر نیدل و همچنین تبخیر ناکافی حلال، فیبرهای غیر یکنواخت تولید می‌شود(42). در راستای ارتباط فاصله نوک سوزن تا کالکتور و یکنواختی قطر نانوالیاف نیز نتایج مطالعات متناقض است. به طوری که در برخی از مطالعات گزارش شده است که با افزایش فاصله، شدت نیروی کششی اعمال شده بر جریان پلیمر کاهش یافته و به دلیل پراکنده شدن و عدم تمرکز جریان، یکنواختی نانوالیاف کاهش می‌یابد(43). برخی از مطالعات نیز بیان داشته‌اند که با افزایش فاصله زمان کافی برای تبخیر حلال فراهم شده و در نتیجه حلال قبل از رسیدن جریان پلیمر به‌کالکتور تبخیر می‌شود و منجر به تولید نانوالیاف یکنواخت می‌شود(44). رابطه بین متغیرهای غلظت و ولتاژ با یکنواختی قطر نانوالیاف نیز به ترتیب از نوع معکوس و مستقیم و ضعیف بود.

با توجه به نتایج ANOVA برای مدل درجه دوم سطح پاسخ برای قطر فیبر، تمام متغیرهای مستقل و برخی از تعاملات آن‌ها (AC, A^2, B^2, D^2) بر میانگین قطر نانوالیاف تاثیر قابل توجهی داشتند. در مطالعه Elkasaby و همکارانش نیز جهت بهینه‌سازی فرایند الکتروریسی پلی وینیل الکل از مدل‌سازی سطح پاسخ استفاده شد که در آن تاثیر تعاملی بین نرخ تزریق و غلظت در سطح اطمینان 99 درصد قابل توجه بود(46). همچنین احمدی پور و همکارانش از روش سطح پاسخ برای بهینه سازی تولید نانوالیاف مغناطیسی پلی وینیل الکل استفاده کردند. در این مطالعه نرخ جریان و ولتاژ تاثیر معنی‌داری روی قطر الیاف داشتند(47). تفاوت‌های مشاهده شده در مطالعات مختلف را می‌توان به خواص متفاوت محلول پلیمری، پارامترهای فرایند و شرایط محیط نسبت داد.

- اعتبارسنجی مدل رگرسیونی

اعتبار معادله رگرسیونی و شرایط بهینه پیشنهادی توسط نرم افزار، از طریق ایجاد 3 نوبت تصادفی از لیست آزمایشات پیشنهادی نرم افزار مورد سنجش قرار گرفت. نتایج نشان داد که مقادیر تجربی و مقادیر پیش‌بینی شده همبستگی نزدیکی با هم داشته، که نشان‌دهنده عملکرد مناسب مدل‌ها در پیش‌بینی متغیرهای پاسخ می‌باشد.

- تست پایداری نانوالیاف و انتخاب ممبران نانولیفی بهینه

پس از تایید اعتبار معادله رگرسیونی و شرایط بهینه پیشنهادی به منظور دستیابی به بهترین شرایط بهینه پایداری حاصل از 3 نوبت آزمایش انجام گرفته در مرحله قبل با بکار بردن آن ها در شرایط واقعی و طی مراحل آماده سازی نمونه مورد سنجش قرار گرفت. در این بین نانوالیاف حاوی w% 57 کم ترین کاهش وزن را داشت. این کاهش وزن می‌تواند به علت کپسوله نشدن بعضی از ذرات به علت سخت بودن الکتروریسی در مقادیر بالای MIP باشد. بدین ترتیب شرایط ساخت نانوالیافی که کم‌ترین کاهش وزن را داشت به دلیل از دست رفتن کم‌تر ذرات MIP حین استفاده از نانوالیاف که منجر به کاهش بازدهی روش می‌شود و کپسوله شدن بهتر ذرات MIP، به عنوان شرایط بهینه انتخاب شد.

شرایط بهینه الکتروریسی بدین صورت انتخاب شد: غلظت محلول PET: 15 %W/V ($\%\ ^{W}/_{V}$)، مقدار MIP: W% 57، ولتاژ الکتروریسی: 25kv، فاصله سوزن تا کالکتور: 13cm، نرخ تزریق پلیمر 0/55 ml/h، سرنگ 3 میلی لیتر، سوزن گیج 18 (قطر داخلی 0/84 mm)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

- راندمان بارگذاری ذرات درون نانوالیاف

نانوالیاف حاصل از شرایط بهینه از نظر میزان ذرات کپسوله شده درون آن مورد سنجش قرار گرفت. راندمان بارگذاری ذرات درون نانوالیاف، 89 درصد محاسبه شد. Tonglairoum و همکارانش نیز موفق به کپسوله کردن ذرات MIP با بازدهی نزدیک به 90 درصد درون نانوالیاف PET شدند (48).

- کاربرد پذیری ممبران قالب مولکولی سنتز شده جهت ارزیابی مواجهه شغلی با داروی 5- فلوروواوراسیل

جهت بررسی کاربرد پذیری ممبران حاوی ذرات قالب مولکولی 5- فلوروواوراسیل جهت ارزیابی مواجهه شغلی با داروی 5- فلوروواوراسیل، بازده استخراج این دارو توسط ممبران سنتز شده مورد بررسی قرار گرفت.

بر اساس نتایج حاصل شده بازده استخراج داروی 5- فلوروواوراسیل توسط ممبران قالب مولکولی به علت وجود ساختارهای طراحی‌شده برای مولکول 5- فلوروواوراسیل به میزان چشمگیری بیش‌تر از ممبران غیر قالب مولکولی می‌باشد که این نتایج تأییدی بر کاربردپذیری این جاذب در ارزیابی مواجهه شغلی با داروی 5- فلوروواوراسیل می‌باشد. علاوه براین، روش ذکر شده از حساسیت بالاتری نسبت به سایر تکنیک‌های آماده سازی نمونه و آنالیز برخوردار است (50،49).

در این مطالعه، برای ارزیابی مواجهه شغلی مقادیر جزئی داروی 5 -فلوروواوراسیل، به ساخت و بهینه‌سازی نانوالیاف قالب مولکولی به عنوان جاذب اختصاصی پرداخته شد. بدین‌منظور، بهینه‌سازی پارامترهای موثر بر نانوالیاف قالب مولکولی با استفاده از روش سطح پاسخ با طراحی مرکب مرکزی انجام‌گرفت. ارزیابی مورفولوژی الیاف نشان داد که ذرات MIP با موفقیت درون نانوالیاف PET کپسوله شدند. تجزیه و تحلیل رگرسیون نیز تاکید کرد که تمامی پارامترهای ذکر شده بر قطر الیاف تاثیر می‌گذارند. یکنواختی قطر الیاف نیز از نرخ جریان پلیمر و فاصله نوک سوزن تا کالکتور متاثر بود. در بین این پارامترها، مقدار MIP بیش‌ترین تاثیر را روی قطرداشته و نرخ جریان پلیمر، قوی‌ترین پارامتر تاثیرگذار روی یکنواختی قطر الیاف بود. در روش سطح پاسخ، مدل درجه دو به عنوان مناسب‌ترین مدل برای بررسی ارتباط بین قطر و یکنواختی قطر الیاف با پارامترهای عملیاتی برگزیده شد و به این ترتیب پارامترهای بهینه به‌دست آمد. آزمایشات تایید نشان داد که مقادیر تجربی در توافق خوبی با مقادیر پیش‌بینی شده بودند. بنابراین مدل‌های تجربی ارائه شده در این مطالعه، می‌توانند، به منظور ایجاد نانوالیاف قالب مولکولی یکنواخت برای جذب اختصاصی نمونه‌های مختلف جهت پایش مواجهه‌های شغلی و محیطی با داروها یا ترکیبات شیمیایی مورد توجه قرار گیرند.

References

1. Villarini M, Gianfredi V, Levorato S, Vannini S, Salvatori T, Moretti M Occupational exposure to cytostatic/ antineoplastic drugs and cytogenetic damage measured using the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: A systematic review of the literature and meta-analysis. Mutat Res 2016; 770(Pt A): 35-45.
2. Hedmer M. Monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs. Dr Thesis. Division of Occupational & Environmental Medicine. Lund University. 2006.
3. Shahrasbi A, Afshar M, Shokraneh F, Monji F, Noroozi M, Ebrahimi-Khojin M, et al. Risks to health professionals from hazardous drugs in Iran: a pilot study of understanding of healthcare team to occupational exposure to cytotoxics. EXCLI J 2014; 13: 491-501.
4. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

urine of nurses handling cytostatic drugs. Lancet 1979; 1(8128): 1250-1251.

5. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. Cancer Nurs 1993; 16(4): 288-295.
6. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. Am J Hosp Pharm 1993; 50(3): 455-462.
7. Martin S, Beach L .The adverse health effects of occupational exposure to hazardous drugs. Community Oncol 2005; 2(5): 397-400.
8. Hanafi S, Torkamandi H, Bagheri S, Tavakoli M, Hadav N, Javadi M .Safe Handling of Cytotoxic Drugs and Risks of Occupational Exposure to Nursing Staffs. J Pharm Care 2016; 3(1-2): 11-15.
9. Yoshida J, Koda Sh, Nishida Sh, Nakano H, Tei G, Kumagai Sh. Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. Ann Occup Hyg 2012; 57(2): 251-260.
10. Pharmacists A.S.o.H.-S. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm 2006; 63(12): 1172-1191.
11. Nussbaumer, Bonnabry P, Veuthey JL, Fleury-Souverain S.Analysis of anticancer drugs: a review. Talanta 2011; 85(5): 2265-2289.
12. Shahtaheri J, SGhamari F, Golbabaei F. Sample preparation followed by high performance liquid chromatographic (HPLC) analysis for monitoring muconic acid as a biomarker of occupational exposure to benzene. Int J Occup Saf Ergon 2005; 11(4): 377-388.
13. Smith JP, Sammons DL, Pretty JR, Kurtz KS, Robertson SA, DeBord DG, et al. Detection of 5-fluorouracil surface contamination in near real time. J Oncol Pharm Pract 2016; 22(3): 396-408.
14. Heidari M, Bahrami AR, Ghiasvand AR, Ghorbani Shahna F, Soltanian AR, Rafieiemam M, et al. Application of needle trap device for determination of organohalogen compounds in the air. IOH 2014; 1(2): 45-56.
15. Khadem M, Faridbod F, Norouzi P, Rahimi Foroushani AF, Ganjali MR, Shahtaheri SJ, et al. Development of a specific electrochemical sensor for occupational and environmental monitoring of diazinon. JHSW 2017; 7(1): 9-22.
16. Omidi F, Behbahani M, Sadeghi Abandansari H, Sedighi A, Shahtaheri SJ. Application of molecular imprinted polymer nanoparticles as a selective solid phase extraction for preconcentration and trace determination of 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid in the human urine and different water samples. J Environ Health Sci Eng 2014; 12(1): 137.
17. Omidi F, Behbahani M, Samadi S, Sedighi A, Shahtaheri SJ. Coupling of molecular imprinted polymer nanoparticles by high performance liquid chromatography as an efficient technique for sensitive and selective trace determination of 4-chloro-2-methylphenoxy acetic acid in complex matricesIran. J Public Health 2014; 43(5): 645-657.
18. Mu R, He X, Gao X, Jian J, Li J. Determination of Malathion Using Corona Discharge–Ion Mobility Spectrometry with Solid-Phase Microextraction. Analytical Letters 2018; 51(6): 807-819.
19. Bompart M, Haupt K, Ayela C. Micro and nanofabrication of molecularly imprinted polymers. Top Curr Chem 2012; 325: 83-110.
20. Andersson LI. Molecular imprinting for drug bioanalysis: a review on the application of

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

imprinted polymers to solid-phase extraction and binding assay. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 2000; 739(1): 163-173.

21. Alvarez-Lorenzo C. Handbook of Molecularly Imprinted Polymers. United Kingdom, Smithers Rapra. 2013.
22. Omidi F, Behbahani M, golbabaei F, Khadem M. Application of ultrasonication for facilitating the extraction of hippuric acid and methyl hippuric acid in real samples using Fe 3 O 4@ SiO 2@ sodium dodecyl sulfate: experimental design methodology. Analytical Methods 2018; 10(37): 4588-4595.
23. Brüggemann O, Haupt K, Ye L, Yilmaz E, Mosbach K. New configurations and applications of molecularly imprinted polymers. J Chromatogr A 2000; 889(1-2): 15-24.
24. Feng C, Khulbe C, Ismail AF, Tabe S, Matsuura T. Preparation and characterization of electro-spun nanofiber membranes and their possible applications in water treatment. Sep Purif Technol 2013; 102: 118-135.
25. Kalantary S, Golbabaei F, Latifi M. Evaluation resistance levels of the PCL/Gt nanofiber mats during exposure to PAHs for use in the occupational setting. SN Applied Sciences 2019; 1(9): 1042.
26. Wan L S, Wu J, Xu ZK. Porphyrinated nanofibers via copolymerization and electrospinning. Macromol Rapid Comm 2006; 27(18): 1533-1538.
27. Rajabi M ,Zahedi P, Haririan I, Hassannegad Z. Optimization of electrospinning parameters for producing silk fibroin/poly (ethylene oxide) nanofibers using D-optimal method. Journal of Natural Fibers. 2018: 1-11.
28. Khanlou H, Sadollah A, Ang BC. Prediction and optimization of electrospinning parameters for polymethyl methacrylate nanofiber fabrication using response surface methodology and artificial neural networks. Neural Comput Applic 2014; 25(3-4): 767-777.
29. Senthil T, George G, Anandhan S. Chemical-resistant ultrafine poly (styrene-co-acrylonitrile) fibers by electrospinning: process optimization by design of experiment. Polymer Plast Tech Eng 2013; 52(4): 407-421.
30. Askari M, Rezaei B, Noorpanah P, Abdouss M, Ghani M, MousaviShoushtari A Fabrication of high performance chitosan/polyvinyl alcohol nanofibrous mat with controlled morphology and optimised diameter. Can J Chem Eng 2014; 92(6): 1008-1015.
31. Chronakis IS, Milosevic B, Ye AF, Frenot A. Generation of molecular recognition sites in electrospun polymer nanofibers via molecular imprinting. Macromolecules 2006; 39(1): 357-361.
32. Rezaei B, MousaviShoushtari A, Mak WC, Rabiee M, Uzan L. Multifactorial modeling and optimization of solution and electrospinning parameters to generate superfine polystyrene nanofibers. Adv Polym Tech 2018; 37(8): 2743-2755.
33. Ding B, Yu J. Electrospun nanofibers for energy and environmental applications. Berlin, Springer. 2014.
34. Lee JS, Choi K, Ghim HD, Kim SS, Chun DH, KimHY, et al. Role of molecular weight of atactic poly (vinyl alcohol)(PVA) in the structure and properties of PVA nanofabric prepared by electrospinning. J Appl Polym Sci 2004; 93(4): 1638-1646.
35. Lee KH, Kim HY, Min YL, Lee DR, Sung HN. Influence of a mixing solvent with tetrahydrofuran and N, N dimethylformamide on electrospun poly (vinyl chloride) nonwoven mats. J Polym Sci Pol Phys 2002; 40(19): 2259-2268.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

36. Zhang C, Sheng J, Han Y, Wu L, Yuan X. Study on morphology of electrospun poly (vinyl alcohol) mats. Eur Polym J 2005; 41(3): 423-432.
37. Gholipour A, Bahrami S, Nouri M. Optimization of chitosan-polyvinylalcohol electrospinning process by response surface methodology (RSM). e-Polymers 2010; 10(1): 1-9.
38. Fridrikh SV, Yu JH, Brenner MP, Rutledge GC. Controlling the fiber diameter during electrospinning. Phys Rev Lett 2003; 90(14): 144502.
39. Doshi J, Renekerand D H. Electrospinning process and applications of electrospun fibers. J Electrostat 1995; 35(2-3): 151-160.
40. Ramakrishna S, Fujihara K, Teik-Cheng Lim, Teo WE. An introduction to electrospinning and nanofibers .World Scientific. 2005.
41. Pillay V, Dott C, Choonara YE, Tyagi C, Tomar L, Kumar P, et al. A review of the effect of processing variables on the fabrication of electrospun nanofibers for drug delivery applications. Journal of Nanomaterials 2013. 2013: ID 789289.
42. Zargham S, Bazgir S, Tavakoli A, Rashidi S, Damercherly R. The Effect of Flow Rate on Morphology and Deposition Area of Electrospun Nylon 6 Nanofiber. Journal of Engineered Fabrics & Fibers (JEFF) 2012; 7(4): 42-49.
43. Ding B, Wang M, Wang X, Yu J, Sun G. Electrospun nanomaterials for ultrasensitive sensors. Materials Today 2010; 13(11): 16-27.
44. Homayoni H, Ravandi SAH, Valizadeh M. Electrospinning of chitosan nanofibers: processing optimization. Carbohydrate Polymers 2009; 77(3): 656-661.
45. Ramakrishna G, Susmita M. Application of response surface methodology for optimization of Cr (III) and Cr (VI) adsorption on commercial activated carbons. Res J Chem Sci 2012; 2(2): 40-48.
46. Elkasaby M, Hegab H, Rizvi GH, Mohany A. Modeling and optimization of electrospinning of polyvinyl alcohol (PVA). Advances in Polymer Technology 2017; 37(6): 2114-2122.
47. Ahmadipourroudposht M, Fallahiarezoudar E, Idris A, Yusof NM, et al. Application of response surface methodology in optimization of electrospinning process to fabricate (ferrofluid/polyvinyl alcohol) magnetic nanofibers. Mater Sci Eng C 2015; 50: 234-241.
48. Tonglairoum P, Chaijaroenluk W, Rojanarata T. Development and characterization of propranolol selective molecular imprinted polymer composite electrospun nanofiber membrane. AAPS Pharmscitech 2013; 14(2): 838-846.
49. Fahmy OT, Korany MA, Maher HM. High performance liquid chromatographic determination of some co-administered anticancer drugs in pharmaceutical preparations and in spiked human plasma. J Pharm Biomed Anal 2004; 34(5): 1099-1107.
50. Fabrizi G, Fioretti M, Mainero Rocca L. Dispersive solid phase extraction procedure coupled to UPLC ESI MS/MS analysis for the simultaneous determination of thirteen cytotoxic drugs in human urine. Biomed Chromatogr 2016; 30(8): 1297-1308.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]