

سنتز نانو ذرات قالب مولکولی بمنظور دارورسانی

هدفمند و کنترل شده نیتراتها به قلب

علیرضا محب علی*^۱، مجید عبدوس^۱، سید محمود رضایی درویشی

۱. گروه مستقل شیمی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، arma@aut.ac.ir

چکیده:

داروهای دهنده نیتراها، یکی از مهمترین داروهای قلبی بوده که نقش بسیار مهمی در درمان بیماریهای قلبی دارند. نیمه عمر کوتاه، عوارض جانبی و مقاومت بدن در برابر این داروها، یکی از معضلات متخصصان در ارتباط با درمان بیماریهای مزمن قلبی است. پلیمرهای قالب مولکولی بعنوان حاملی مطمئن می توانند مولکولهای دارو را به بافت مورد نظر رسانده و با رهایش آهسته نیمه عمر دارو را افزایش دهند. در این کار تحقیقاتی برای تهیه پلیمرها از پلیمریزاسیون رسوبی استفاده شد. در تصاویر میکروسکوپ الکترونی، مورفولوژی کروی پلیمرها با توپولوژی مناسب به اثبات رسید. ظرفیت جذب برای پلیمرها حساب شد و نسبت مولی بهینه اندازه گیری شد. مطالعات انجام شده *in-vitro* نشان می دهد که پلیمرهای قالب مولکولی می توانند حاملهای مطمئنی برای دارو رسانی هدفمند و آهسته رهش باشند.

کلمات کلیدی: دارو رسانی، نیتراتها، نیتروکانتین، پلیمرهای قالب مولکولی، رهایش دارو

مقدمه:

نیتراها با اشکال دارویی مختلف در درمان بیماریهایی مانند آنژین صدری، پیشگیری از دردهای قلبی، مهار حملات دردهای قلب، نارسایی قلبی و بیماریهای عروق محیطی نقش بسیار مفیدی دارند. این داروها در فرمهای قرص و کپسولهایی مانند ایزوسورباید دی نیتراها، نیتروگلیسرین

برای درمان‌های سریع‌ال‌اثر و درمان‌های طولانی‌مدت مورد استفاده قرار می‌گیرند. نیترات‌ها همچنین بعنوان یک متسع‌کننده وریدی فشار خون را کاهش داده و با کاهش فشار خون، موجب تندتپشی قابل‌توجه و افزایش نیروی انقباضی قلب می‌شود. داروهای دهنده نیترات، مانند ایزوسورباید دی‌نیترات، بعد از مصرف به مدت یک ساعت به میزان حداکثر غلظت پلاسمایی خود می‌رسند و نیمه‌عمر آنها حدود یک ساعت می‌باشد، نیمه‌عمر کوتاه دارو، نیاز اساسی بیمار به دارو را در بیماری‌های مزمن، بیشتر نموده بطوریکه مجبور است طی روز، قرص‌های با فواصل کم و ساعات معین را برای جلوگیری از حملات دردهای قلبی، مصرف نماید که مصرفی مداوم را طلب می‌کند، از طرف دیگر به دلیل مصرف مداوم، اثر دارو از بین می‌رود چراکه بدن در اثر استفاده طولانی‌مدت از نیترات‌های آلی، نسبت به آنها مقاوم شده و نمی‌تواند اثر درمانی آنها را اعمال نماید. استراتژی تجویزی که در حال حاضر به منظور کاهش مقاومت بکار می‌رود، متوقف کردن استفاده از نیترات‌ها برای دوره‌های کوتاه (۱۰ الی ۱۲ ساعت) میباشد. افزایش دوز داروی تجویزی اولیه موجب غلبه بر این مقاومت دارویی نمی‌شود و لذا دوره خالی از نیترات و توصیه‌های عمومی بصورت مصرف ۲ بار به جای ۴ بار در روز تنها راه جلوگیری از این مقاومت می‌باشد هر چند بطور کامل در درمان بیماری‌هایی مانند آنژین صدری در طولانی‌مدت موثر نیست. عیب استراتژی مذکور این است که بیمار در طول محرومیت از دارو، از اثرات سودمند آن محروم بوده و ممکن است منجر به پدیده افزایش حملات آنژینی یا انفارکتوس قلبی شود. [۱]

استراتژی دیگر کاهش این مقاومت، از طریق هدفمند کردن دارو در سیستم گردش خون و رهایش کنترل شده آن می‌باشد. بطوریکه دارو در حداقل دوز دارویی وارد خون شده و اثرات

درماني را بطور آهسته و طولاني مدت، اعمال نمايد. اما اين آهستگي و پيوستگي، به تنهايي پاسخگوي مشكلات داروهاي دهنده نيرت نيست چراکه عوارض جانبي و نامطلوب دارو، هنوز وجود دارند. دارو در تمامي عروق بسرعت رها مي شود، موجب اتساع تمامي عروق شده و هدفمند عمل نمي کند در حالیکه هدف دارو فقط اتساع عروق کرونر است. در اين شرايط مي تواند تاري ديد، خشکي دهان، ضربان تند قلب، برافروختگي، اختلالات خواب، عوارض گوارشي و هايپوتانسيون را موجب شود که سردردهاي شديد يکي از شايع ترين علائم بيماران (تقريباً در بيش از ۳۰ درصد بيماران) مي باشند. در حال حاضر تجويز مسکنها نظير آسپرين و استامينوفن تنها راه بهبود اين سردردهاي آزار دهنده است. در صورتیکه دارو بتواند هدفمندتر عمل نمايد و با اتساع عروق قلبي موجب کاهش فشار خون سيستمي بدن نشود گام موثري در درمان با نيتراتها برداشته شده است. [۲, ۳]

در اين تحقيق سيستم دارورساني با استفاده از نانوذرات پليمرهاي قالب مولکولي براي داروهاي دهنده نيترات پيشنهاد شده است. اين پليمرها، عملکرد اختصاصي در شناسايي مولکول دارو داشته و داراي چندين هزار جايگاه براي مولکولهاي دارو مي باشند. در صورتیکه مورفولوژي قابل قبولي داشته باشند و اندازه ذرات کمتر از ۱۰۰ نانومتر باشد مي توانند نقش موثري در رهائش کنترل شده داروهاي دهنده نيترات در خون داشته باشند. از طرف ديگر اندازه ذرات آنها مي تواند از طريق جذب غير فعال، جذب اين داروها را در سيستم گردش خون هدفمند نمايد. [۴, ۵]

تهيه پليمرهاي قالب مولکولي بطور کلي از واکنش پليمريزاسيون بين مونومر عملي و يک مونومر اتصال دهنده عرضي در حضور يک مولکول قالب، بدست مي آيد. در اين تحقيق، کليه اتصالات بين دارو و مونومر عملي از نوع

برهمکنشهای غیر کوالانسی بوده و از نوع هیدروژنی می باشد. در این روش حفره هایی برای بارگیری دارو ایجاد می شود که می توانند تعداد زیادی دارو را در ابعاد کمتر از ۱۰۰ نانومتر، در خود جای داده و تا رسیدن به بافت هدف در خود محافظت نمایند. [۶]

بمنظور تامین هدف فوق، کوپلیمریزاسیون رسوبی متشکل از مجموعه واکنشهای رادیکالی بهترین راه برای تهیه پلیمرهای قالب مولکولی دارویی انتخاب شد. این روش دارای مزایای زیادی نسبت به روشهای دیگر است که تهیه پلیمرهایی با ابعاد کوچکتر و دارای قدرت بارگیری بیشتر از آن جمله می باشد. پلیمریزاسیون رسوبی مراحل کمتری داشته و ذرات یکنواخت تر و کوچکتری را در ابعاد نانو موجب می شود. در این روش مقدار اضافی مونومر عاملی لازم است تا نتایج دلخواه تامین شود ولیکن میزان و نسبت اجزا پلیمر باید بدقت و بصورت بهینه استفاده شود چرا که در غیر این صورت محصولات جانبی تهیه شده و شستشوی پلیمر تهیه شده تا حذف کامل مونومر عاملی به زمان زیادی نیازمند است. [۷، ۸]

مواد و روشها

تهیه پلیمرهای قالب مولکولی:

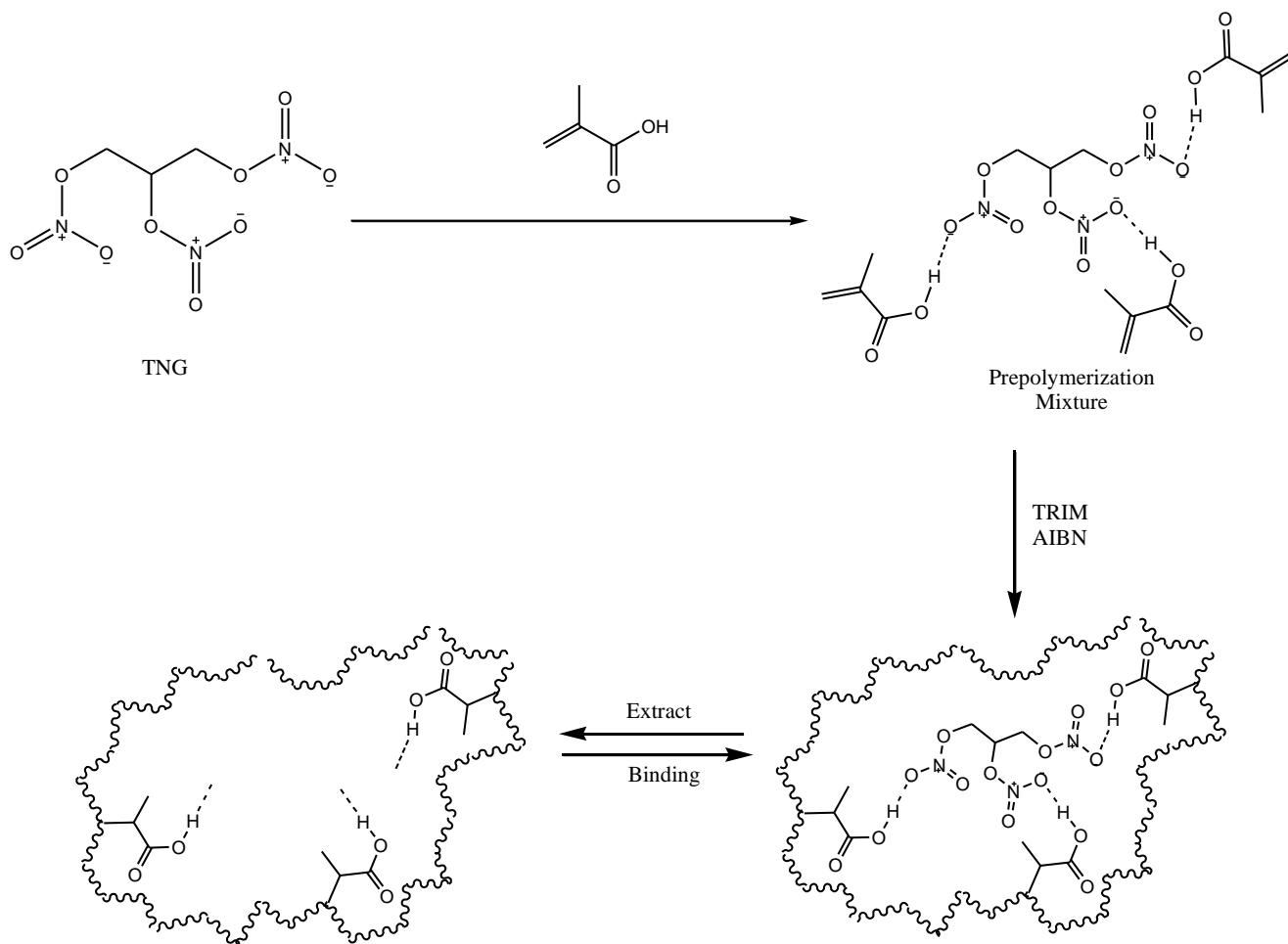
بمنظور انجام فرایند سنتز پلیمرهای قالب مولکولی یک مولکول الگو مانند داروی نیتروکانتین انتخاب می شود. مونومر عاملی متا آکرلیک اسید و عامل شبکه ساز تری متیل پروپان تری متیل اکریلات انتخاب می شوند. ابتدا مقداری از دارو توزین شده در حلال آلی قطبی مانند استو نیتریل حل شده و متا آکرلیک اسید به منظور فرایند پیش پلیمریزاسیون به محلول دارو اضافه می شود. سپس مخلوط حاصل تا ایجاد محلولی شفاف، با دور آرام بر روی یخ

مخلوط می گردد تا فرایند پیش پلیمریزاسیون به منظور ایجاد پیوندهای هیدروژنی تکمیل شود. سپس عامل شبکه ساز تری متیل پروپان تری متیل آکریلات اضافه شده و گاز زدایی صورت می گیرد و سپس مقداری متناسبی آغازگر آزوایزوبیس ایزوبوتیل نیتریل (AIBN) به محلول واکنش اضافه می شود تا واکنش پلیمریزاسیون آغاز گردد. از آنجاییکه اندازه ذرات و بارگیری و گزینش پذیری پلیمرهای قالب مولکولی به میزان مونومر و نسبت مونومر به عامل شبکه ساز بستگی دارد لذا به منظور تهیه بهترین پلیمر با بیشترین ظرفیت جذب، نسبتهای مختلفی از پلیمر قالب مولکولی ساخته شد (جدول ۱)

جدول ۱ ترکیب پلیمرهای قالب مولکولی ساخته شده

نسبت مولی دارو: مونومر عاملی: عامل شبکه ساز	عامل شبکه ساز mmol	مونومر عاملی mmol	پلیمر
۱۰:۴:۱	۱۰	۴	MIP1
۱۰:۶:۱	۱۰	۶	MIP2
۱۰:۸:۱	۱۰	۸	MIP3
۱۰:۱۰:۱	۱۰	۱۰	MIP4
۱۶:۶:۱	۱۶	۶	MIP5
۲۰:۶:۱	۲۰	۶	MIP6

واکنش پلیمریزاسیون در دمای ۶۰ درجه به مدت ۲۴ ساعت کامل شده و پلیمر آماده شستشو می باشد. در این مرحله پلیمرها توسط مخلوطی از اسید استیک - متانول با نسبت ۲ به ۸ و سپس با استون و در نهایت با آب شسته شده و خشک می شوند. ذرات حاصل پس از خشک شدن به منظور اندازه گیری میزان بارگیری دارو مورد آزمایش قرار می گیرند. به منظور کنترل پلیمرها، با تناسبات جدول ۱ نمونه های شاهد بدون مولکول الگو (دارو) سنتز شد تا در شناسایی و بررسی های بعدی مورد استفاده قرار گیرند. (شکل ۱)



شکل ۱. تصویر شماتیک سنتز پلیمرهای قالب مولکولی

بررسی نانو حاملها:

به منظور شناسایی پلیمرها از طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه FT-IR بهره گرفته شد. پلیمر شسته شده و شسته نشده مورد آزمون قرار گرفته و با شناسایی گروه OH حضور پیوندهای هیدروژنی و باندهای دیمر نشده متاکریلیک اسید و لذا مشارکت فعال آن در پلیمریزاسیون مورد ارزیابی قرار گرفت. به منظور شناسایی نانوحاملها و اندازه ذرات آنها از میکروسکوپ الکترونی روبشی SEM استفاده شد

بررسی میزان جذب پلیمر در محلولهایی با غلظتهای متفاوت دارو

به منظور انتخاب بهترین پلیمر به منظور دارو رسانی از پلیمرهای ساخته شده، ظرفیت جذب پلیمرها مورد بررسی قرار می گیرد. میزان جذب دارو توسط پلیمرهای قالب مولکولی در مایعات بیولوژیکی می تواند در جدا سازی دارو از پلاسما و همچنین بدست آوردن بهترین بارگیری دارو توسط نانوپلیمرها راهگشا باشد. داروی جذب شده توسط پلیمرها، حاصل جذب ویژه (توسط سایتهای تشخیصی و قالب گیری شده در حفرات) و جذب غیر ویژه و سطحی است. به منظور بررسی جذب سطحی می تواند از پلیمرهای شاهد ساخته شده فاقد دارو با عنوان NIP استفاده کرد.

بدین منظور ۵۰ میلی گرم از پلیمرهای بدست آمده شاهد NIP و پلیمرهای قالب مولکولی MIP را در ۵ میلی لیتر محلول ۰,۳ میلی مولار نیتروکانتین در لوله سانتریفیوژ معلق می شود. مخلوط حاصل به مدت ۲۴ ساعت، با سرعت ۱۴۰۰ دور بر دقیقه، هم خورده و سپس با سرعت ۱۰۰۰ دور بر دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه سانتریفیوژ شده، محلول فوقانی صاف شده و توسط دستگاه اسپکتروفتومتر UV/Vis مورد ارزیابی قرار می گیرد. با مقایسه جذب اولیه محلول دارو و جذب نهایی، ظرفیت جذب پلیمرها مورد محاسبه قرار می گیرد. با استفاده از داده های این مرحله بهترین پلیمر که ظرفیت جذب بالاتری دارد، به منظور بارگیری انتخاب می شود.

بارگیری دارو:

۲۰۰ میلی گرم از پلیمر انتخاب شده از مرحله قبل به همراه NIP مربوطه، در ۲۰ میلی لیتر محلول ۰,۳ میلی مولار نیتروکانتین، توسط دستگاه التراسونیک، ۵ دقیقه پخش شده

و به مدت ۴ ساعت تحت هم زدن ۱۴۰۰ دور بر دقیقه قرار گرفت. میزان داروی جذب شده پس از سانتریفیوژ با بررسی لایه فوقانی با دستگاه اسپکتروفتومتری UV-Vis (Perkin Elmer Lambda 45) مورد ارزیابی قرار گرفت. پودر بدست آمده حاوی داروی جذب شده در آون خلا تحت دمای ۴۰ درجه خشک شد.

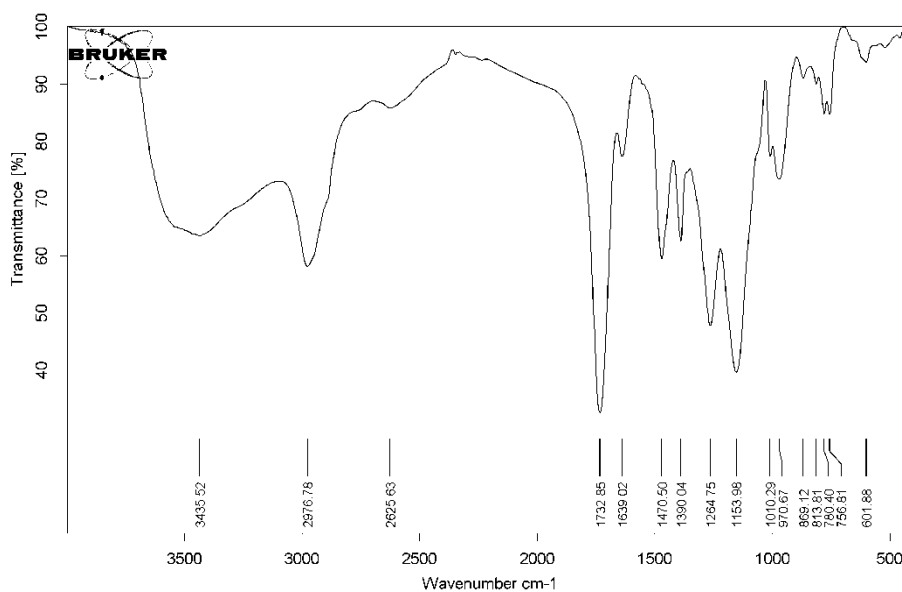
مطالعه رهایش in-vitro با کیسه دیالیز:

رهایش دارو از پلیمرهای قالب مولکولی با استفاده از کیسه های دیالیز صورت گرفت. ۴۰ میلی گرم از پودر پلیمرهای MIP و NIP از مرحله بارگیری دارو در ۵ میلی لیتر محلول بافر فسفات نمکی با $\text{pH} = 7.4$ شبیه مایعات بیولوژیک پراکنده شد و در ۵۰ میلی لیتر محلول آبی بافر فسفات غوطه ور شده و تحت هم زدن ملایم در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد قرار گرفت. در زمانهای مشخص، ۳ میلی لیتر از محلول بیرونی کیسه دیالیز برداشته و با ۳ میلی لیتر از محلول بافر فسفات جایگزین می شود. غظت دارو در بافر فسفات را با طیف سنج UV-Vis اندازه گیری شد.

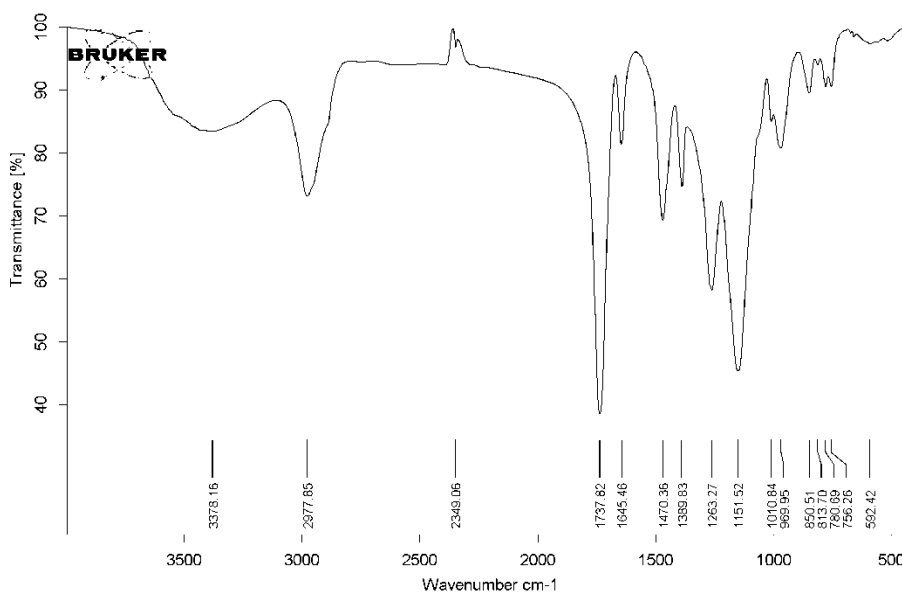
نتایج و بحث

بررسی شناسایی و اندازه ذرات

در نتایج حاصل از ارزیابی پلیمرها با طیف سنجی مادون قرمز، باند کششی و ارتعاشی OH در 3445 cm^{-1} و 1469 cm^{-1} مشاهده شد. با داده های طیف سنجی مادون قرمز، توانستیم علاوه بر شناسایی دقیق گروه های عاملی ذرات پلیمری، برهم کنش هیدروژنی آن را با باقی مانده های عاملی سایتها در ذرات شسته نشده، تشخیص دهیم.



الف

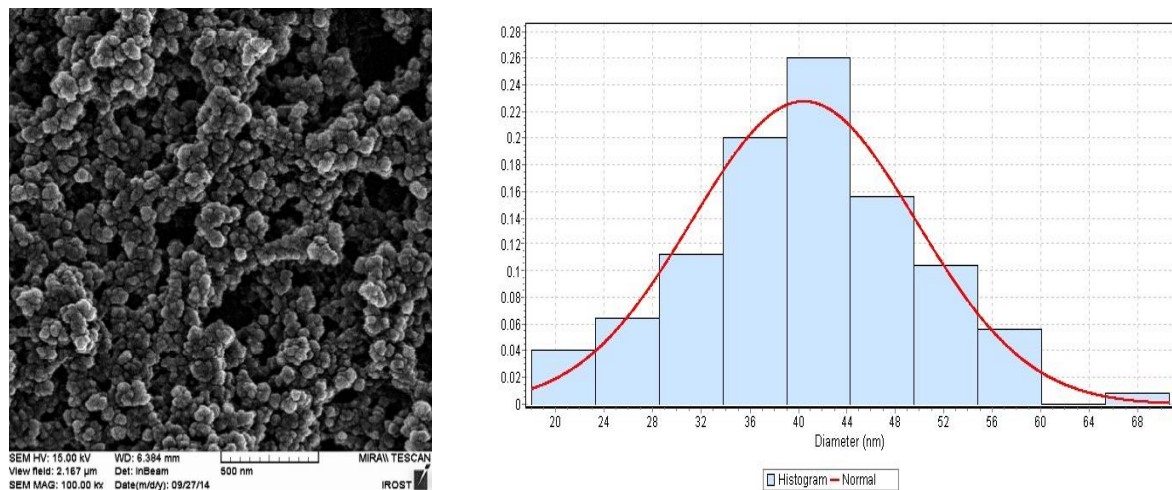


ب

شکل ۲. داده های طیف سنجی مادون قرمز برای MIP5، (الف) شسته شده ب) شسته نشده

تصویر حاصل از میکروسکوپ الکترونی برای MIP5 وجود نانوذرات کروی شکل را با توزیع یکسان ثابت می کنند. میکروگراف، ابعادی حدود ۴۰ نانومتر برای ذرات پلیمری قالب مولکولی ارائه می کند. توپوگرافی ذرات از یکنواختی

خوبی برخوردار بوده و همانطوریکه تصویر سطوح نانوحاملها کاملاً یکنواخت است.



شکل ۳. تصویر میکروسکوپ الکترونی برای MIP5

تحلیل نتایج دیگر نشان دهنده آن بود که پلیمرهای MIP2، MIP4، MIP5 و MIP6 دارای اندازه ذراتی کمتر از ۱۰۰ نانومتر بودند. باقی پلیمرها در ابعادی در حدود ۱۰۰ نانومتر و در مواردی بیش از ۱۰۰ نانومتر داشتند.

از آنجاییکه در دارو رسانی هدفمند بصورت غیر فعال به کرونرهای قلبی، مورفولوژی کروی و ابعاد حاملهای دارو، نقش بسیار مهمی دارند لذا این شیوه تهیه پلیمرهای قالب مولکولی که منجر به تهیه ذراتی با ابعاد کمتر از ۱۰۰ نانومتر می شود حائز اهمیت خواهد بود. بطور عمده دو استراتژی در دارو رسانی هدفمند وجود دارد که دارورسانی غیر فعال (**passive tissue targeting**) و دارو رسانی فعال (**active tissue targeting**) را شامل می شوند. در دارورسانی غیر فعال، حاملهای دارویی باید از شناسایی و حذف شدن توسط اندوتلیال خون فرار کنند. در این حالت نانو ذرات پلیمرهای قالب مولکولی در محل‌های پاتولوژیک مانند عروق

کرونر تجمع می کنند. قطر منافذ مویرگهای کرونری که آسیب دیده اند بیش از حد بزرگ بوده و خارج از نرمال است و لذا اجازه نشت حاملهای دارویی با ابعاد کمتر از ۱۰۰ نانومتر را به داخل اندوتلیال عضلات صاف عروق کرونر می دهند. وقتی حامل به داخل بافت نفوذ می کند با آزاد سازی حجم قابل توجهی از دارو بصورت کاملاً هدفمند، در عضله صاف میوکارد، موجب شل شدن عضله، افزایش جریان خون کرونر شده و بیمار را در شرایط اضطراری از حمله قلبی و در شرایط مزمن از دردهای آنژیینی رهایی می بخشد. [۹]

بررسی تاثیر نسبت مولکول الگو، مونومر و عامل شبکه ساز بر اساس ظرفیت جذب

به منظور تهیه بهترین حامل دارویی، علاوه بر شکل ظاهری، مورفولوژی و توپولوژی مناسب باید ظرفیت جذب نیز بهینه شود. بدین منظور درصدهای مختلفی از پلیمرها مطابق جدول ۱ ساخته و مورد ارزیابی جذب قرار گرفت. نسبت مولی مولکول الگو یا دارو به مونومر عاملی و عامل شبکه ساز از اهمیت بسزایی در ساخت پلیمرهای قالب مولکولی برخوردار است. نتایج حاصله (جدول ۳) از این آزمون در اندازه گیری ظرفیت جذب، نشان می دهد هنگامیکه نسبت مولی مولکول الگو (نیتروکانتین) به مونومر عاملی (متا اکریلیک اسید) افزایش می یابد، ظرفیت جذب پلیمر MIP نیز افزایش می یابد. نسبت مولی بهینه، نسبت ۱ به ۶ می باشد و نتایج نشان می دهد در صورتیکه میزان مونومر عاملی افزایش یابد اختلاف قابل ملاحظه ای در ظرفیت جذب مشهود نیست. جدول ۳. تاثیر نسبت مولی مونومر عاملی به مولکول الگو در ظرفیت جذب

نسبت مولی مونومر عاملی به دارو	ظرفیت جذب (درصد)
۱	۵۴,۳

۶۹,۵	۲
۷۲,۳	۴
۸۴,۵	۶
۸۵,۱	۸
۸۵,۴	۱۰

بنابر نتایج فوق نسبت مولی ۶ نسبت به مولکول الگو، از مونومر عاملی برای سنتز و مطالعات بعدی انتخاب شد. میزان بهینه عامل شبکه ساز نیز، در گام بعدی باید مورد بررسی گیرد، لذا با نسبت مولی مونومر عاملی انتخاب شده، سه پلیمر دیگر با عامل شبکه ساز به نسبت مولی ۱۰، ۱۶ و ۲۰ سنتز و ظرفیت جذب آنها مورد بررسی قرار گرفت. میزان بالاتر عامل شبکه ساز موجب می شود ساختار سه بعدی پلیمر، چه از نظر شیمیایی و چه از نظر مورفولوژی پس از خروج مولکول الگو حفظ شود. لذا منطقی بنظر می رسد که میزان عامل شبکه ساز را به منظور قالبهایی مقاوم تر و پایدار تر، بیشتر گردد. از طرف دیگر نتایج حاصله از اندازه گیری ظرفیت جذب نشان می دهد، با افزایش عامل شبکه ساز از مقدار بهینه، و افزایش صلبیت پلیمر، ظرفیت جذب آن کاهش می یابد. مقدار بهینه برای این مطالعه، نسبت مولی ۱۶ برای عامل شبکه ساز در نظر گرفته شد. تصویر SEM از MIP5 نیز نسبت مولی ۱:۶:۱۶ را به جهت اندازه ذرات تایید می کنند. لذا پلیمر مولکولی ۵ (MIP5) انتخاب شد که نسبت مولی مولکول الگو به مونومر عاملی و عامل شبکه ساز ۱:۶:۱۶ باشد که از طرفی بیشترین ظرفیت جذب را داشته و از طرف دیگر اندازه ذرات مناسبی را دارا می باشد.

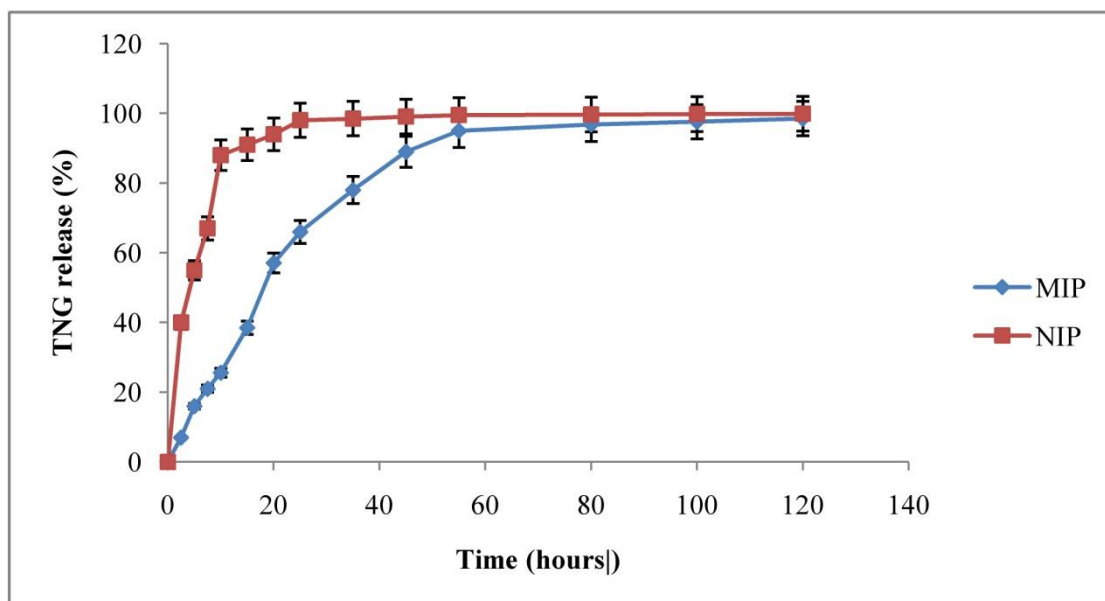
جدول ۴. درصد جذب برای نسبت مولی شبکه سازهای مختلف

نسبت مولی عامل شبکه ساز	درصد جذب NIP	درصد جذب MIP	جذب ویژه (درصد)
۱۰	۳۱,۵	۷۴,۷	۴۳,۲
۱۶	۱۵,۸	۹۱	۷۵,۲

۴۰,۳	۶۱,۸	۲۱,۵	۲۰
------	------	------	----

بررسی in-vitro رهایش دارو

شکل ۴ نمودار رهایش داروی نیتروکانتین را برای MIP5 و NIP مربوطه در محلول بافر فسفات ۷,۴ را نشان می دهد. در تمامی ساعات رهایش سریع دارو در زمانهای ابتدایی پروفایل رهایش مشاهده می گردد که البته مطابق با نمودار رهایش، مقدار رها شده دارو برای NIP بیشتر بوده و بطور ناگهانی می باشد که نشان دهنده عدم وجود سایت های انتخابی در حفرات احتمالی NIP می باشد. همانطور که در شکل ۴ نشان داده شده است، ۹۰ درصد از داروی جذب شده در NIP در ده ساعت اول رها می شود و پس از ۳۰ ساعت تمامی دارو رها شده است. در همین شرایط MIP بصورتی کاملاً آهسته پس از ۱۲۰ ساعت به ۹۸ درصد رسید. هرچند شدت ابتدایی پروفایل رهایش، نشان از سرعت در رهایش ابتدایی بواسطه جذب سطحی دارد.



شکل ۳ . بررسی پروفایل رهایش دارو در بافر فسفات نمکی

این اختلاف مشاهده شده در پروفایل رهایش MIP و NIP ناشی از وجود سایتهای اختصاصی در حفرات پلیمرهای قالب مولکولی MIP بود که در مولکولهای فاقد دارو NIP وجود نداشت. برهمکنش هیدروژنی میان مولکول الگو و مونومر عاملی در MIP از رهایش آن بسادگی جلوگیری می کند و لذا رهایش دارو به زمان زیادی برای رهایش کامل نیازمند است. لذا نتیجه این مطالعه آهسته رهش بودن دارو را باثبات می رساند که نشان از قابلیت بی نظیر حامل ساخته شده در دارو رسانی دارد.

نتیجه گیری

پلیمرهای قالب مولکولی ساخته شده می توانند حاملهای بسیار خوبی برای داروهای دهنده نیترا باشند و روش سنتز ارائه شده می تواند پلیمرهایی با اندازه ذرات کمتر از ۱۰۰ نانومتر و جذب داروی حداکثری ایجاد نماید که قادرند در محیط خون دارو را جذب یا رها نمایند و لذا هم در جداسازی و اندازه گیری غلظت دارو در خون و هم در دارورسانی نقش بسیار حائز اهمیتی داشته باشند. نتایج in-vitro حاکی از آن است که پلیمرهای قالب مولکولی تهیه شده علاوه بر هدفمند کردن دارو برای رسیدن به بافت قلب، می توانند دارو را در بافت مورد نظر بطور آهسته رها نمایند.

- . ١ Wood, A.J., J.D. Parker, and J.O. Parker, *Nitrate therapy for stable angina pectoris*. New England Journal of Medicine, 1998. **338**(8): p. 520-531 .
- . ٢ Scatena, R., et al., *Pharmacological modulation of nitric oxide release: new pharmacological perspectives, potential benefits and risks*. Current medicinal chemistry, 2010. **17**(1): p. 61-73 .
- . ٣ Brown, B., et al., *The mechanisms of nitroglycerin action: stenosis vasodilatation as a major component of the drug response*. Circulation, 1981. **64**(6): p. 1089-1097 .
- . ٤ Cunliffe, D., A. Kirby, and C. Alexander, *Molecularly imprinted drug delivery systems*. Advanced drug delivery reviews, 2005. **57**(12): p. 1836-1853 .
- . ٥ Sellergren, B. and C.J. Allender, *Molecularly imprinted polymers: A bridge to advanced drug delivery*. Advanced drug delivery reviews, 2005. **57**(12): p. 1733-1741 .
- . ٦ Allender, C., et al., *Pharmaceutical applications for molecularly imprinted polymers*. International journal of pharmaceutics, 2000. **195**(1): p. 39-43 .
- . ٧ Haginaka, J. and H. Sanbe, *Uniformly sized molecularly imprinted polymer for (S)-naproxen: Retention and molecular recognition properties in aqueous mobile phase*. Journal of Chromatography A, 2001. **913**(1): p. 141-146 .
- . ٨ Abdouss, M., et al., *Development and characterization of molecularly imprinted polymers for controlled release of citalopram*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2011. **22**(10): p. 2273-2281 .
- . ٩ Galagudza, M., *Cardiac Protection with Targeted Drug Delivery to Ischemic-Reperfused Myocardium*2012: INTECH Open Access Publisher .