

مطالعه بارگذاری و آزادسازی سدیم دیکلوفناک با استفاده از مواد مزوپور MCM-41 و MCM-41(APTES)

41(APTES)

سمیرا عرب سلمان آبادی، فرشته نادری*، مظهر احمدی

گروه شیمی، واحد شهر قدس، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

کارایی نانو حفره در جذب سدیم دیکلوفناک (DS) از محلولهای آبی و رها سازی آن مورد بررسی می باشد. نانو حفره سیلیکایی MCM-41 سنتز و سپس برای تأمین شبکه متخلخل قابل دسترس، سورفکتانت ها از کانال حذف شد و در ادامه با استفاده از ترکیب ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان (APTES)، اصلاح و MCM-41(APTES) سنتز گردید. از تکنیک پراش پرتو ایکس (XRD) و طیفسنجی تبدیل فوریه فروسرخ (FTIR) برای بررسی و شناسایی ساختار هر دو نمونه سنتز شده استفاده گردید. بارگذاری و رها سازی داروی سدیم دیکلوفناک بر روی مواد مزوپوروس انجام شد. عوامل مختلف برای جذب بهینه داروی سدیم دیکلوفناک بر روی سطح حامل ارزیابی گردید. جذب / واجذب نیتروژن MCM-41 و نمونه اصلاح شده آن، مورد بررسی قرار گرفت. مساحت سطح ویژه و حجم نمونه ی اصلاح شده در مقایسه با نمونه ی MCM-41 کاهش یافته است. اندازه گیری به کمک دستگاه طیفسنجی فرابنفش - مرئی، نشان داد بارگذاری دارو در مواد مزوپوروس اصلاح شده با آمین در مقایسه با MCM-41 بیشتر می باشد. اثر پارامترهایی مانند pH، وزن حامل، زمان بارگذاری دارو و موارد دیگر بر بارگذاری و رهاسازی دارو بر حامل های MCM-41 و MCM-41(APTES) بررسی گردیدند. با افزایش زمان تابش فراصوت، میزان بارگذاری دارو تا حدی کاهش یافته و بعد از ۱۰ دقیقه ثابت باقی می ماند. در محیط اسیدی گروه N-H از ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان پروتونه می شود. پروتونه شدن گروه آمین باعث برهمکنش شیمیایی می شود و بنابراین مقدار رهایش دارو کاهش می یابد. در pH بالاتر، نیروی دافعه بین گروه آمین و گروه کربوکسیلات، رهایش دارو را افزایش میدهد.

واژه های کلیدی: MCM-41، سدیم دیکلوفناک، بارگذاری دارو، رها سازی (رهایش)، تأثیر زمان تابش امواج فراصوت

نویسنده مسئول: fnaderi1@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۱/۲۰ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۴/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۶/۲

یکنواخت اندازه حفره ها و ساختار کنترل شده آن‌ها از جمله قابلیت تنظیم قطر حفره، می باشد که کاربردهای مهمی در صنایع داروسازی، ساخت کاتالیست‌ها، حسگرها و کروماتوگرافی دارد [۸] و [۹] حجم حفره زیاد و معمولاً بیش از cm^3/g ۰/۶ و مساحت سطح بسیار خوب و در حدود m^2/g (۷۰۰-۱۵۰۰) و ظرفیت جذب بالا از دیگر ویژگی های بارز این مواد مزو متخلخل می باشد.

از زمان کشف سیلیکای مزو متخلخل سنتز شده با استفاده از قالب های سورفکتانت کاتیونی، روش های قالبگیری به صورت گسترده برای تهیه سیلیکای مزو متخلخل با سطح ویژه بالا، اندازه تخلخل قابل تنظیم، حجم تخلخل بالا و مورفولوژی مطلوب مورد استفاده قرار گرفته اند [۱۰-۱۲].

حضور بخشهای آلی و غیر آلی در کنار هم به اندازه و ترکیب شیمیایی حفره ها قابلیت تغییر می دهد و به این ترتیب، می توان به ویژگیهای مطلوب دست یافت [۱۰ و ۱۳]. سطح این جامدات دارای شمار زیادی از گروههای سیلانول است که از واکنش این گروههای سیلانول با آلکوکسی سیلانهای گوناگون از طریق برقراری پیوند کووالانسی، MCM-41 عاملدار شده متنوعی بدست می آید [۱۴-۱۶].

اندازه بزرگ حفرات سیلیس مزو حفره علاوه بر فراهم آوردن شرایط عاملدار شدن این مواد توسط گروههای عاملی بزرگ، امکان رسیدن راحت جذب شونده به دیواره حفرات و در نتیجه سینتیک سریع جذب فیزیکی و شیمیایی را مهیا می سازد [17-19].

۱- مقدمه

جامدهای متخلخل بر اساس اندازه قطر داخلی تخلخل، طبق نامگذاری آیوپاک، شامل سه گروه میکرو حفره (اندازه حفرات کمتر از ۲ نانومتر)، مزو حفره (اندازه حفرات بین ۲ تا ۵۰ نانومتر) و ماکرو حفره (اندازه حفرات بزرگتر از ۵۰ نانومتر) می باشند [۱].

از سال ۱۹۹۰ میلادی تحقیقات بنیادی متعددی بر روی نانوذرات مزو متخلخل سیلیکاتی صورت گرفته است [2]. نتایج این تحقیقات منجر به تولید محصولاتی با خواص بهینه و منحصر به فردی نظیر توزیع یکنواخت و چیدمان منظم حفرات و اتصال مناسب به ذرات دیگر شد [۳ و ۴].

M41S به عنوان یک خانواده بزرگ از نانومتخلخل های سیلیکایی شناخته شده است که در سال های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده است. مشهورترین مواد در این دسته شامل MCM-41 (با ساختار شش وجهی)، MCM-48 (با ساختار مکعبی) و MCM-50 (با ساختار لایه ای) از نانوحفره ها هستند [۵ و ۶]. در میان خانواده M41S، MCM-41 شش وجهی، با اندازه حفره بین ۲ تا ۱۰ نانومتر، به دلیل کاربردهای زیادی که در صنایع مختلف مانند جذب، کروماتوگرافی، داروسازی، کاتالیزگر و ذخیره گاز دارد توجه بیشتری را به خود جلب کرده است [۷]. یکی از اهداف مهم سنتز نانو ذرات سیلیکاتی رسیدن به خواصی نظیر توزیع

داروها خواص فیزیکی بهتری از جمله حلالیت بیشتر و کنترل شده و همچنین پایداری بیشتری داشته باشند. این ساختارها دارای نانوحفره های با شبکه حفره ای منظم هستند که به دلیل توزیع اندازه ای یکنواخت حفره ها، سرعت بارگذاری و رهایش دارو به کمک آن ها به خوبی می تواند کنترل شود و چون این ساختارها دارای حجم حفره بسیار زیاد هستند، موجب قرارگیری مقدار داروی بیشتر در آنها شده و مشکل گرفتگی حفره ها کمتر می شود. از طرفی مساحت سطح بسیار بالای آنها باعث جذب سطحی فوق العاده زیاد دارو می شود [24].

دیکلوفناک یک داروی ضد التهاب غیر استروئیدی است که با کاهش پروستاگلاندین ها در بدن درد و التهاب را کاهش می دهد. دیکلوفناک سدیم در درد و التهاب ناشی از بیماری روماتیسمی و اختلالات عضلانی - اسکلتی، دردهای بعد از جراحی و نیز نقرس حاد به کار می رود. ساختار شیمیایی سدیم دیکلوفناک در شمای ۱ نشان داده شده است.

فعالیت کوتاه مدت دارو و عوارض جانبی آن در اثر استفاده در درازمدت، نیاز به استفاده از یک سامانه دارورسان مناسب برای افزایش عمر دارو در جریان خون و رهایش کنترل شده آن به منظور کاهش دوز مصرفی دارو و نیز کاهش عوارض جانبی دارو را آشکار می سازد. شاخص درمانی باریک دیکلوفناک ناشی از نیمه عمر بیولوژیکی کوتاه آن می باشد و به دلیل اثر گذر اول کبدهی تنها حدود ۵۰ درصد از این دارو به صورت سیستمیک در دسترس می باشد.

عاملدار کردن دیواره حفرات سیلیس مزوحفره به عنوان مسیری ساده و پر بازده به منظور افزایش سرعت و ظرفیت جذب و همچنین افزایش انتخاب پذیری این جاذبها، مطرح است. در بین گروه های عاملی مختلف، گروه های آمینی به دلیل واکنش آسان با گروه های سیانول که روی دیواره حفرات وجود دارند و همچنین خواص خوبی که در جذب فلزات سنگین و ترکیبات آلی نشان می دهند، بسیار مورد استفاده قرار می گیرند [20].

سال ۲۰۰۱ میلادی، نخستین بار از MCM-41 به عنوان نخستین سامانه مزوحفره رهایش کنترل شده دارو استفاده شد [21]. در سال ۲۰۰۳ میلادی، هورکاژادا و همکاران نیز اقدام به بررسی اثر اندازه حفره بر آهنگ رهایش داروی ایوپروپوفن از زمینه MCM-41 کردند [۲۲].

رهایش کنترل شده دارو به معنی حفظ غلظت درمانی بهینه دارو در خون است که این امر موجب افزایش طول مدت فعالیت داروهای با نیم عمر کوتاه می شود. همچنین سرعت رهایش دارو و نمودار آن برای سیستم های با رهایش طولانی مدت قابل پیش بینی و تکرار پذیر خواهد بود. از مزایای این روش می توان به کاهش و از بین بردن عوارض جانبی دارو، کاهش نیاز به استفاده مکرر دارو، پیشگیری از اتلاف مقدار استفاده شده (دوز) دارو و بهینه کردن شرایط درمانی اشاره کرد که در نهایت مهمترین هدف آن افزایش راحتی و بالا بردن کیفیت زندگی برای بیمار خواهد بود [23].

تاکنون انواع مختلفی از داروهای ضدالتهابی و ضد درد بر روی نانو حاملها نشانده شده است، تا این

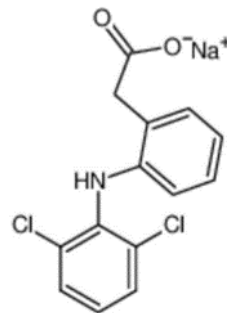
آسپیرین، از ماده مزوپروس MCM-41 و MCM-41 آمین دار شده، انجام دادند. به منظور بررسی عامل دار شدن و بارگذاری دارو از روشهای XRD، ایزوترم جذب-واجذب نیتروژن، و ترموگراویمتری استفاده نمودند. نتایج نشان داد که گروه آمینوپروپیل MCM-41 عامل دار شده با گروه کربوکسیلیک اسید آسپیرین، برهمکنش داد. آنان برای اثبات این قضیه، از ^{13}C NMR استفاده نمودند. نتایج ^{13}C NMR یک شیفت بر روی گروه فنیل را نشان داد. همچنین داده های آزاد سازی نشان داد که توزیع و بارگذاری دارو گروه های آمین در MCM-41 بر روی آزاد سازی دارو تاثیر می گذارد [28].

در سال ۲۰۱۹، فردریک بویور و همکارانش، ابتدا ماده مزوپروس MCM-41 را با استفاده از ستیل تری متیل آمونیوم بروماید (CTAB) و تترا اتیل اورتو سیلیکات سنتز نمودند. سپس، قالب آلی با روش استخراج، خارج گردید. در ادامه کار، گروه های کربوکسیلیک اسید، بر روی ماده مزوپروس MCM-41 قرار گرفت. در ادامه، پلی اتیلن ایمین (PEI) و پلی اتیلن گلیکول (PEG) را بر روی گروه MCM-41-COOH قرار دادند. سپس این مواد را برای بارگذاری و آزاد سازی داروی سیس پلاتین مورد استفاده قرار دادند. نتایج نشان داد که گروه MSNs-COOH با سیس پلاتین، بارگذاری دارو را آن چنان تغییر نداده، اما با PEI و PEG درصد بارگذاری دارو افزایش می یابد. همچنین، آزاد سازی دارو، با تغییر گروه عاملی، تغییر می کند [29]. در سال ۲۰۲۰ نیز هیرایاما و همکارانش، جذب و رهایش داروی ضد

خصوصیات فیزیکی و شیمیایی دیکلوفناک از قبیل نیمه عمر کوتاه (۱/۵ تا ۲ ساعت) و وزن مولکولی پایین (۳۱۸/۱۳ دالتون)، باعث شده است که این دارو گزینه مناسبی برای دارورسانی با نانو حامل ها به حساب آید [25]. [26]

شمای ۱. ساختار شیمیایی سدیم دیکلوفناک

در سال ۲۰۱۲، سزگدی و همکارانش، برای سنتز ماده MCM-41 از هگزادی دسیل تری متیل آمونیوم بروماید، به عنوان قالب آلی، و تترا اتیل اورتو سیلیکات به عنوان منبع سیلیکا استفاده



نمودند. سپس، به روش گرمایش، قالب آلی از کانال های مزوپروس خارج گردید. در ادامه، به منظور وجود گروه پیوند موثر در MCM-41 گرما داده شده، از ۳-آمینو پروپیل تری اتوکسی سیلان استفاده گردید. MCM-41 گرما داده شده و عامل دار شده، برای بارگذاری و آزاد سازی داروی ایبوپروفن، مورد استفاده قرار گرفت. آنان نتیجه گرفتند که وجود گروه آمین در ساختار مزوپروس، باعث بالا رفتن بارگذاری دارو و کند شدن سرعت رهایش می شود [27]. در تحقیق دیگری در سال ۲۰۱۲، لارسن و همکارانش، یک مطالعه جامع برای بارگذاری و آزاد سازی داروی

غیراستروئیدی (NSAID) با مسدود کردن تولید برخی از مواد طبیعی در بدن که باعث التهاب می‌شوند، عمل می‌کند. این اثر به کاهش تورم، درد یا تب کمک می‌کند ولی گاهی در بعضی از افراد باعث بروز ناراحتی گوارشی، حالت تهوع، سوزش سردل، اسهال، یبوست، نفخ، سردرد، گیجی، افزایش فشار خون و حتی خواب آلودگی و مشکلات تنفسی می‌شود. یک راه حل مناسب، استفاده از سامانه‌های کنترل کننده میزان رهایش دارو می‌باشد که هم غلظت دارو در خون را در بیشینه حد درمانی نگه میدارد و هم میزان مصرف دارو را به کمترین مقدار رساند. همچنین داروهایی که در چرخه بدن سریع تخریب می‌شوند را محافظت می‌کند تا از مصرف بیش از حد آن جلوگیری شود و در نتیجه از عوارض جانبی آن و نیز مسمومیت مصرف طولانی مدت به دلیل تجمع دارو در بدن، کاهش می‌یابد. در بحث رهایش دارو، اثر بخشی دارو و دستیابی به فرمولاسیون مناسب برای بهبود عملکرد آن، بسیار مورد توجه است. نانوفناوری می‌تواند مکانیسم و مسیرهایی برای رسانش دارو مهیا نماید که منجر به تولید داروهایی اختصاصی‌تر با اثر بخشی بیشتر و عارضه‌های جانبی کمتر شود. در این راستا مطالعه مکانیسمهای برهمکنش مواد با نانو ساختارها و بررسی آنها، مفید می‌باشد [33/34].

هدف از این تحقیق، سنتز نانوحفره سیلیکایی MCM-41 و MCM-41 عامل دار شده با گروه ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان MCM-41(APTES)، بررسی کارایی

مالاریای کوئینین را بر MCM-41، مشتق ۳-آمینوسیلان^۲ و همینطور مشتق ۳-فیل پروپیل سیلان^۳ آن بررسی نموده و به نتایج جالبی دست یافتند [30]. در تحقیق دیگری در سال ۲۰۲۱، آلماسی و همکاران، سینامیک اسید را بر MCM-41 نشاندهند و سدیم ناپروکسن را بر آن بارگذاری کردند و اثر اشعه فرابنفش را بر جذب و رهایش دارو بررسی نمودند [31].

اخیرا نیز داروی کلروکین (CQ) روی ساختار شش ضلعی MCM کپسوله شد. ایزوترم‌های جذب-واجذب N₂ نشان می‌دهند که مولکول‌های CQ در منافذ محصور شده‌اند، بدون اینکه مزوپورها را به طور کامل پر کنند. جذب و رهایش دارو به دقت مورد آزمایش قرار گرفته‌اند [32].

به طور کلی استفاده از دارو به روش‌های سنتی مشکلاتی چون ناپایداری، اثرات نامطلوب و کنترل نشده دارویی، باریکی پنجره درمانی و ... ایجاد می‌کند. تخریب داروهای حساس در مسیر معده و روده، سوخت و ساز سریع، نیاز به استفاده طولانی مدت در بیماریهای مزمن و نیاز به تزریق دارو در یک نقطه خاص (شیمی درمانی)، حلالیت کم و ناپایداری داروهای جدید مانند واکسنها، پپتیدها، هورمونهای رشد و پادتنها، اهمیت روز افزون طراحی سامانه‌های رهایش کنترلی دارو را نشان می‌دهد. دیکلوفناک، برای کاهش درد، تورم (التهاب) و سفتی مفاصل ناشی از آرتریت استفاده می‌شود. در واقع این داروی ضد التهابی

³ 3-phenylpropyl silane

² 3-aminopropyl silane

سوسپانسیون حاصل به مدت ۲ ساعت هم زده شد تا رسوب بطور کامل تشکیل شود. در نهایت رسوب بوسیله سانتریفوژ جدا و با آب مقطر شستشو داده شد و در دمای 45°C به مدت ۱۲ ساعت خشک گردید. برای خارج سازی سورفکتانت، نمونه را در بوتله چینی ریخته و درون کوره الکتریکی قرار داده و دمای کوره به 550°C رسانده شد. سپس نمونه در این دما به مدت ۵ ساعت نگهداری شد تا سورفکتانت به طور کامل از ساختار مزوپورس خارج شود.

MCM-41 عامل دار شده با گروه ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان (APTES) نیز مطابق روش کارماکار و همکارانش تهیه شد [29]. در این روش، ابتدا 0.4 g از MCM-41 به یک بشر حاوی 25 ml از حلال متانول در دمای اتاق افزوده شد. سپس، به مخلوط $1/5\text{ ml}$ APTES اضافه نموده و سوسپانسیون به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق هم زده شد تا واکنش بطور کامل انجام شود. نهایتاً رسوب به وسیله سانتریفوژ جدا و با متانول شستشو داده شد و در دمای 50°C به مدت ۱۲ ساعت خشک گردید. این ترکیب با نماد MCM-41(APTES) نشان داده می شود.

از ترکیبات تهیه شده فوق به عنوان حامل برای بارگذاری داروی سدیم دیکلوفناک (DS) استفاده شد. پارامترهایی نظیر زمان بارگذاری دارو، زمان تابش امواج فراصوت و مقدار حامل بر روی فرآیند بارگذاری دارو مورد مطالعه قرار گرفت.

نانو حفره در جذب سدیم دیکلوفناک (DS) از محلولهای آبی و بررسی تأثیر زمان تابش امواج فراصوت بر روی فرآیند بارگذاری دیکلوفناک، بررسی اثر پارامترهای pH، جرم جاذب، غلظت اولیه دارو و زمان تماس بر روی فرآیند جذب است. همچنین ایزوترمهای جذب لانگمویر و فروندلیش نیز مورد بررسی قرار می گیرند.

۲- بخش تجربی

جهت انجام آزمایشها و سنتز جاذب نانوحفره سیلیکایی MCM-41 ستیل تری متیل آمونیوم برماید، سدیم هیدروکسید، تترا اتیل اورتو سیلیکات، متانول، ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان، اتانول، نیتریک اسید، آمونیوم استات، استیک اسید، پتاسیم دی هیدروژن فسفات، دی پتاسیم هیدروژن فسفات و سدیم کلرید از نمایندگی شرکت مرک آلمان و دیکلوفناک سدیم از نمایندگی سیگما-آلدریج تهیه شد.

ابتدا ماده مزوپورس MCM-41 با روش کارماکار و همکارانش سنتز [35] و سپس برای تأمین شبکه متخلخل قابل دسترس، سورفکتانت ها از کانال حذف شد و در نهایت با استفاده از ترکیب ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان (APTES)، اصلاح گردید. در این روش، 1 g ستیل تری متیل آمونیوم برماید (CTAB) در دمای اتاق در 480 ml آب حل شد تا محلولی شفاف بدست آمد. سپس، $5/3\text{ ml}$ محلول سدیم هیدروکسید 2 M به محلول افزوده شد و دمای محلول به 80°C رسانده شد. در ادامه، $7/6\text{ ml}$ تترا اتیل اورتو سیلیکات (TEOS) اضافه و

۲-۱ ارزیابی عوامل مختلف برای جذب بهینه داروی سدیم دیکلوفناک بر روی سطح حامل:

برای بررسی تأثیر زمان بارگذاری سدیم دیکلوفناک در حامل‌های MCM-41، ۶۰ mg حامل‌های MCM-41 به ۵۰ ml محلول ۲۵۰ ppm سدیم دیکلوفناک در اتانول افزوده شد. سپس محلول برای تکمیل بارگذاری، در زمانهای مختلف هم‌زده شد. سپس با استفاده از سانتریفیوژ فاز جامد از محلول جدا گردید. از محلول رویی برای تعیین غلظت سدیم دیکلوفناک بارگذاری شده از دستگاه اسپکتروفتومتری UV-Vis شیمادزو، دو پرتویی استفاده شد. طیف جذبی از محلول دارو به منظور تعیین لاندا ماکس دارو توسط دستگاه گرفته شد، طول موج بیشینه (λ_{max}) سدیم دیکلوفناک در ۳۸۰ nm تعیین گردید. منحنی کالیبراسیون در این طول موج و در گستره ی غلظتی ppm (۸۰-۱۰) رسم شده و با توجه به منحنی کالیبراسیون، غلظت سدیم دیکلوفناک در محلول رویی محاسبه شد.

برای بررسی تأثیر زمان تابش امواج فراصوت بر روی فرآیند بارگذاری دیکلوفناک در حامل‌های MCM-41، ۶۰ mg حامل‌های MCM-41 به ۵۰ ml محلول ۲۵۰ ppm سدیم دیکلوفناک در اتانول اضافه شد و محلول در مدت زمانهای مختلف تحت تابش امواج فراصوت قرار گرفت.

محتویات نمونه در مدت ۲۰ ساعت هم‌زده شد. سپس به وسیله سانتریفیوژ فاز، جامد از محلول جدا گردید. از محلول رویی برای تعیین غلظت سدیم دیکلوفناک بارگذاری شده استفاده شد.

به منظور بررسی تأثیر مقدار حامل‌های MCM-41 بر روی فرآیند بارگذاری سدیم دیکلوفناک، تأثیر مقدار حامل‌های MCM-41 روی میزان بارگذاری دارو در محدوده (۹۰-۱۰) mg انجام گرفت. برای این منظور مقادیر مختلفی از حامل به ۵۰ ml محلول ۲۵۰ ppm سدیم دیکلوفناک در اتانول افزوده شد. سپس محلول به مدت ۲۰ ساعت برای تکمیل بارگذاری و رسیدن به تعادل هم‌زده شد. نهایتاً جامد بوسیله سانتریفیوژ جدا گردید و از محلول رویی برای تعیین میزان سدیم دیکلوفناک بارگذاری شده استفاده شد.

برای تعیین مقدار بارگذاری داروی سدیم دیکلوفناک به روش طیف سنجی، اندازه‌گیری مقدار بارگذاری دارو از حامل‌های MCM-41 با استفاده از طیف سنج UV-Vis انجام شد [36]. برای این کار، ۱۰ ml از محلول‌های استاندارد سدیم دیکلوفناک (۸۰۰-۱۰۰ ppm) و ۱ ml نیتریک اسید به بالن حجمی ۵۰ ml منتقل و بالن با آب به حجم رسانده شد. آن گاه جذب محلول‌ها در طول موج بیشینه (λ_{max}) ۳۸۰ nm خوانده شد.

۲-۲ بارگذاری دارو روی حامل: با توجه به نتایج بدست آمده، ۶۰ mg از حامل‌های مورد نظر به ۵۰ ml محلول ۲۵۰ mg/ml سدیم دیکلوفناک در اتانول اضافه شد. پس از



غلظت رهایش داروی سدیم دیکلوفناک در محلول محاسبه شد.

۲-۴ مشخصه یابی دستگاههای مورد

استفاده

برای بررسی ساختار و ویژگی یابی ترکیبات سنتز شده از فنون مختلف استفاده گردید که در ذیل به آنها پرداخته می شود.

از تکنیک پراش پرتو ایکس^۴ (XRD) برای بررسی ساختار نمونه های سنتز شده استفاده شد. برای حامل های MCM-41 از دستگاه XRD Philips PW1840 استفاده شد. شرایط پراش سنجی پرتو ایکس به صورت زیر می باشد:

محدوده زاویه پراش در دستگاه Philips	$2\theta < 10^\circ$
ولتاژ ژنراتور	۴۰ kV
جریان ژنراتور	۴۰ mA
طول موج تابش اشعه X	$\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$
جمع آوری داده های پراش	با تنظیم خودکار شکاف ^۵
زمان پیمایش	۶۰ min

برای تعیین مساحت سطح ویژه^۶ و حجم حفره ها^۷ از دستگاه های BET^۸ و BJH^۹ مدل BELSORP MINI 2 استفاده گردید. برای

آن، محلول برای تکمیل بارگذاری و رسیدن به تعادل به مدت ۲۰ ساعت هم زده شد. سپس به وسیله سانتریفیوژ فاز جامد را جدا نموده و از محلول رویی برای تعیین غلظت سدیم دیکلوفناک بارگذاری شده استفاده شد. فاز جامد پس از شستشو با ۵ ml اتانول، در دمای 50°C به مدت ۱۲ ساعت خشک گردید.

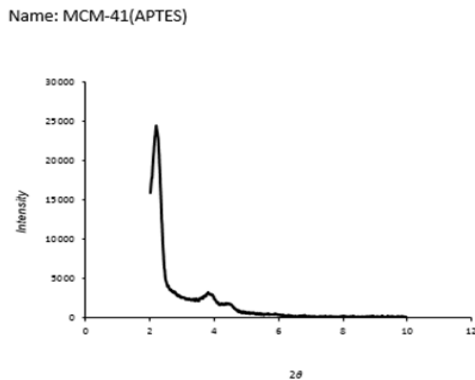
۲-۳ رهایش داروی سدیم دیکلوفناک:

رهایش دارو طبق روش فارماکوپه آمریکا (سرعت هم زدن ۵۰ rpm و دمای 37°C) در محیط های 0.01 M HCl ، $\text{pH} = 4.5$ و $\text{pH} = 6.8$ مورد بررسی قرار گرفت [37]. در این کار ۲۰ mg دیکلوفناک (از نمونه های بارگذاری شده) به طور جداگانه به ۵ ml محیط های فوق اضافه نموده و به مدت ۱۰ ساعت تحت شرایط ذکر شده قرار داده شد. هر یک ساعت ۵ ml نمونه از محلول برداشته شده و به دنبال آن ۵ ml محلول حلال به دستگاه اضافه شد. نمونه برداشته شده از کاغذ صافی عبور داده و مقدار داروی سدیم دیکلوفناک با استفاده از طیف سنجی UV-Vis مورد آنالیز قرار گرفت. طول موج جذب بیشینه (λ_{max}) سدیم دیکلوفناک در محیط های 0.01 M HCl ، $\text{pH} = 4.5$ و $\text{pH} = 6.8$ به ترتیب ۲۷۴ nm و ۲۷۶ nm تعیین شدند. منحنی مقیاس گذاری در این طول موج و در گستره ی غلظتی ppm (۳۰-۵) رسم شده و با توجه به منحنی مقیاس گذاری،

^۸ Brunauer-Emmett-Teller
^۹ Barrett-Joyner-Halenda

^۴ X-Ray Diffraction
^۵ Automatic divergence slit
^۶ surface area
^۷ pore volume

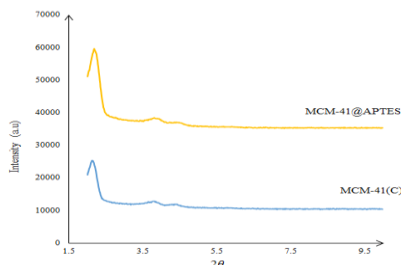
Figure 1. a) X-ray diffraction spectrum of MCM-41.



شکل ۱. ب) طیف پراش پرتو ایکس (MCM-41 (APTES)).

Figure 1. b) X-ray diffraction spectrum of MCM-41 (APTES).

الگوی پراش پرتو ایکس، MCM-41 و (APTES) MCM-41، در شکل ۲ نمایش داده شده است.



شکل ۲. الگوی پراش پرتو ایکس MCM-41 قبل و بعد از اصلاح.

Figure 2. X-ray diffraction pattern of MCM-41 before and after modification

۳-۲- ایزوترم بر جذب / واجذب نیتروژن MCM-41 و نمونه‌های اصلاح شده آن

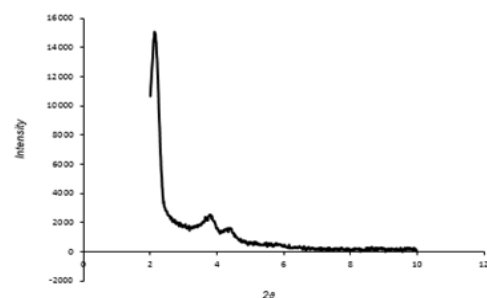
مشخصه یابی ترکیبات سنتز شده و نیز برای مطالعه روند بارگذاری دیکلوفناک سدیم روی حامل MCM-41 از تکنیک طیف سنج زیرقرمز تبدیل فوریه مدل Shimadzu IR Tracer 100 استفاده شد. برای بررسی آزادسازی دارو در حامل از دستگاه آزمون انحلال Pharma Test PTWS120D استفاده شد.

۳- تجزیه و تحلیل نتایج

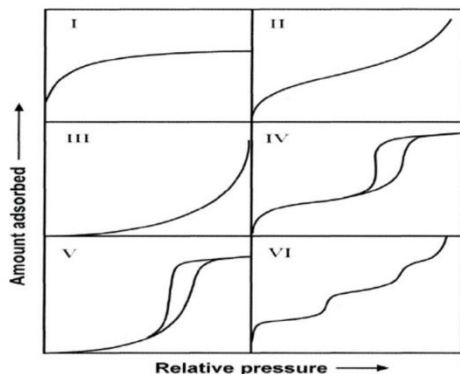
۳-۱- الگوی پراش پرتو ایکس

الگوی پراش پرتو ایکس MCM-41 و نمونه‌ی اصلاح شده در شکل ۱ نشان داده شده است. علامت اصلی و قوی در زاویه $2\theta = 2.16^\circ$ به خوبی نشان دهنده نظم و خلوص ساختاری ترکیب سنتز شده است و سیگنال قوی مربوط به 100 است. زاویه 2θ بین ۲ و ۳ نشان از تشکیل MCM-41 می‌باشد [38]. دو علامت دیگر که بسیار ضعیف تر می‌باشند در 2θ های بالاتر ظاهر شده‌اند ($4/42$ و $3/83$) که نشان دهنده طرح های 110 و 210 می‌باشند که نشان از ساختار MCM-41 هگزاگونال دارند [39, 40].

Name: MCM-41



شکل ۱. الف) طیف پراش پرتو ایکس MCM-41.



که در آن I و A به ترتیب عرض از مبدأ نمودار BET و شیب نمودار BET می‌باشند. سطح ویژه ماده نیز توسط معادله زیر بیان می‌شود:

$$S = \frac{V_m \times N \times a}{m \times 22400}$$

که N و a به ترتیب عدد آووگادرو و سطح مقطع موثر یک مولکول جذب شده بر حسب میلی‌متر مربع و m جرم نمونه تست شده بر حسب گرم می‌باشد.

جذب و واجذب معمولاً از طریق ایزوترم‌هایی بیان می‌شود که به ترتیب بیانگر میزان ماده جذب‌شونده و مقدار گاز واجذب شده بر روی سطح جاذب در مقابل تابعی از میزان فشار (در مورد گازها) در شرایط دمایی ثابت است. ایزوترم‌های جذب را می‌توان به شش گروه طبقه‌بندی کرد. در همه انواع ایزوترم‌های جذب، با افزایش فشار جزئی بخار ماده جذب‌شونده، مقدار ماده‌ای که جذب می‌شود افزایش می‌یابد تا زمانی که یک تک لایه روی سطح به وجود آید. افزایش فشار پس از این نقطه باعث به وجود آمدن بیش از یک لایه روی سطح می‌شود. شکل ۳ منحنی‌های ایزوترم جذب و واجذب را براساس تعریف آیوپاک نشان می‌دهد [41-43].

نحوه آماده‌سازی ایزوترم بر جذب-واجذب مولکول‌ها به شرح زیر است: ابتدا سلول حاوی نمونه مورد نظر در مخزن نیتروژن مایع، قرار می‌گیرد، سپس با افزایش تدریجی فشار گاز نیتروژن، میزان حجم گاز جذب شده توسط ماده اندازه‌گیری می‌شود. در ادامه با کاهش تدریجی فشار گاز، میزان واجذب آن محاسبه شده و در نهایت نمودار حجم گاز نیتروژن جذب و واجذب شده توسط ماده براساس فشار نسبی در دمای ثابت رسم می‌شود. معادله بر جذب و واجذب به صورت زیر بیان می‌شود:

$$\frac{1}{V_a \left(\frac{P_0}{P} - 1 \right)} = \frac{C - 1}{V_m C} \times \frac{P}{P_0} + \frac{1}{V_m C}$$

که در آن Va و Vm به ترتیب حجم گاز جذب شده در شرایط استاندارد بر حسب میلی‌متر و حجم گاز جذب شده در حالت استاندارد برای تولید یک تک لایه روی سطح نمونه بر حسب میلی‌متر می‌باشد. P و P0 فشار جزئی گاز جذب شده در حالت تعادل در دمای ۷۷/۴ کلوین و P0 فشار جزئی گاز جذب شده بر حسب پاسکال می‌باشد. C مقدار ثابتی است که به آنتالپی جذب گاز جذب شده روی سطح نمونه بستگی دارد. رابطه BET در بازه ۰/۰۵ برای بدست آوردن حجم گاز نیتروژن که به صورت تک مولکولی در شرایط استاندارد جذب سطحی شده است از معادله زیر بدست می‌آید:

$$V_m = \frac{1}{A + I} \quad C = 1 + \frac{A}{I}$$

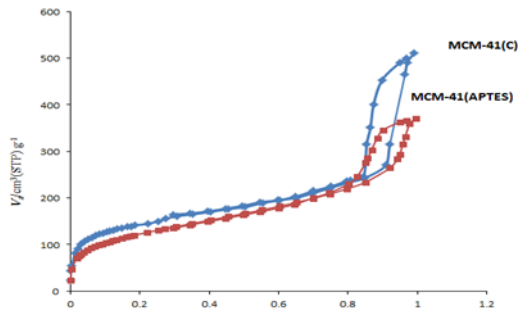


Figure 4- Adsorption-desorption isotherms of MCM-41 samples and modified sample.

جدول ۱ حجم حفرات، مساحت سطح و اندازه حفره نمونه‌ی MCM-41 و نمونه‌ی اصلاح شده را نشان می‌دهند. نتایج نشان می‌دهد این مقادیر در نمونه‌ی اصلاح شده در مقایسه با نمونه‌ی MCM-41 کاهش یافته است. بنابراین کوچکتر شدن اندازه حفره در نمونه‌ی اصلاح شده می‌توان گفت که مولکول APTES در دیواره‌های داخل حفرات و یا کانال‌های MCM-41 قرار گرفته‌اند. افزودن ترکیب ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان به MCM-41 تغییراتی در شیمی سطح و ساختار داخلی ایجاد کرده که به کاهش اندازه حفره‌ها منجر شده است. با توجه به کاهش سایز حفره‌ها و احتمالاً تغییر توزیع حفره‌ها، مساحت سطح افزایش یافته است.

جدول ۱. حجم حفره، مساحت سطح و اندازه حفره نمونه‌های MCM-41 و نمونه اصلاح شده

Table 1. Hole volume, surface area and hole size of MCM-41 samples and modified samples

شکل ۳- منحنی‌های ایزوترم جذب - واجذب براساس تعریف آیوپاک.

Figure 3. Adsorption-desorption isotherm curves based on IUPAC definition.

شکل ۴، منحنی ایزوترم جذب - واجذب نمونه‌های MCM-41 و نمونه‌ی اصلاح شده را نشان می‌دهند. مطابق تعریف IUPAC این منحنی‌ها نشان‌دهنده ایزوترم جذب نوع IV می‌باشند. همچنین در این منحنی‌ها هیسترسیس ۱۰ مشاهده می‌شوند که با توجه به آن می‌توان گفت MCM-41 و نمونه‌ی اصلاح شده آن از نوع مزوپورس می‌باشند. در این نمودار ابتدا، جذب گاز بر روی سطح جاذب، نمونه‌ی MCM-41 و نمونه‌ی اصلاح شده، در فشارهای مختلف اندازه‌گیری شد. عرض از مبدا و شیب محاسبه و به کمک سه معادله اخیر، میزان مساحت سطح محاسبه گردید.

شکل ۴. ایزوترم‌های جذب - واجذب نمونه‌های MCM-41 و نمونه‌ی اصلاح شده.

شکل ۵. طیف‌های FTIR، دیکلوفناک سدیم، MCM-41، و نمونه‌های اصلاح شده قبل و بعد از بارگذاری دارو (قدرت تفکیک 0.5 cm^{-1} و روش تهیه قرص با پودر KBr).

Figure 5. FTIR spectra of sodium diclofenac, MCM-41, and modified samples before and after loading the drug (resolution power 0.5 cm^{-1} and tablet preparation method with KBr powder)

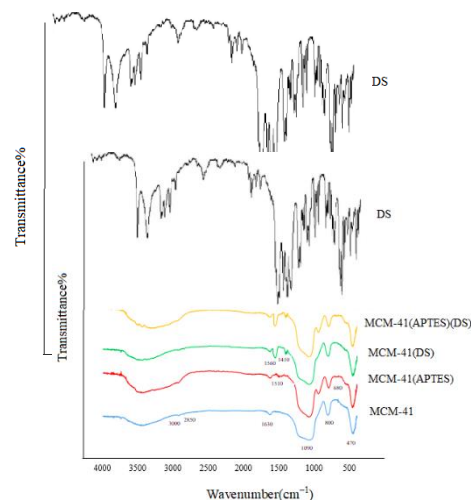
در شکل ۶، هر کدام از طیف‌های FTIR به تفکیک نشان داده شده است. نوارها در محدوده $2850-3000 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به ارتعاشات کششی C-H کربن هستند. نوارهای 470 cm^{-1} ، 800 cm^{-1} و 1090 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات O-Si-O می‌باشند [44]. نوار جذب در اطراف 1630 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات خمشی بر جذب مولکول‌های آب می‌باشند. حضور نوارهای جذب در اطراف 1510 cm^{-1} و 680 cm^{-1} به ترتیب مربوط به ارتعاشات گروه N-H و NH_2 در ساختار مزوپورس می‌باشند. با توجه به نتایج بدست آمده از طیف‌های IR وجود گروه‌های آمین در ساختار مزوپورس تأیید می‌شود. برای نمونه‌های بعد از بارگذاری دارو، نوارهای مستقر در 1410 cm^{-1} و 1560 cm^{-1} مشاهده می‌شود که به ترتیب مربوط به ارتعاشات کششی نامتقارن و متقارن گروه‌های COO^- در ساختار میان حفره می‌باشند [41]. بنابراین وجود گروه دیکلوفناک سدیم در ساختار مزوپورس بعد از بارگذاری دارو تأیید می‌شود.

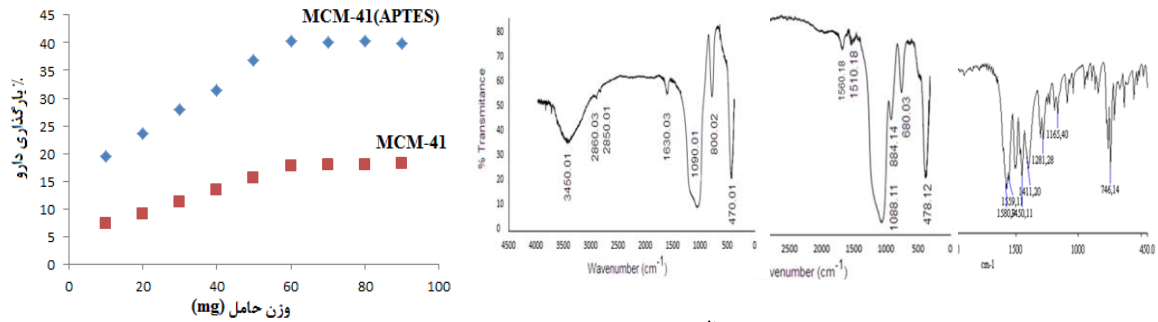
نمونه	حجم حفره (cm^3/g)	مساحت سطح (m^2/g)	اندازه حفره (nm)
MCM-41	0.677	575	4.47
MCM-41(APTES)	0.585	390	2.97

- بررسی طیف FTIR

جهت بررسی برهمکنش میان دارو و جاذب از روش طیف سنجی فوریه فروسرخ استفاده شد. جهت تهیه دیسک‌های 10 mm میلیتری مورد نیاز برای انجام آزمایش، هر یک از نمونه‌ها به نسبت یک به پنج با پتاسیم برماید مخلوط گردید و به مدت ۱۵ ثانیه تحت فشار سه تا شش تن قرار گرفت. دقت اسکن 0.5 cm^{-1} و محدوده اسکن $4000-400 \text{ cm}^{-1}$ بود.

طیف‌های FTIR برای نمونه‌های دیکلوفناک سدیم (DS)، MCM-41 و MCM-41(APTES)، قبل از بارگذاری دارو و بعد از بارگذاری دارو MCM-41(DS) و MCM-41(APTES) در شکل ۵ نشان داده شده‌اند.





روش طیف‌سنجی UV-Vis برای تعیین مقدار بارگذاری دارو به کار گرفته شد. در این روش از محلول باقیمانده‌ی حاوی دیکلوفناک سدیم با معرف نیتریک اسید با نسبت ۱ به ۱ واکنش داده شد. شکل ۷، طیف UV-Vis کمپلکس دیکلوفناک سدیم با معرف نیتریک اسید را نشان می‌دهد [37].

۳-۵ بررسی عملکرد MCM-41 اصلاح شده در فرایند بارگذاری دارو

شکل ۷. طیف UV-Vis کمپلکس سدیم دیکلوفناک (5µg/ml) با نیتریک اسید.

Figure 7. UV-Vis spectrum of sodium diclofenac complex (5µg/ml) with nitric acid.

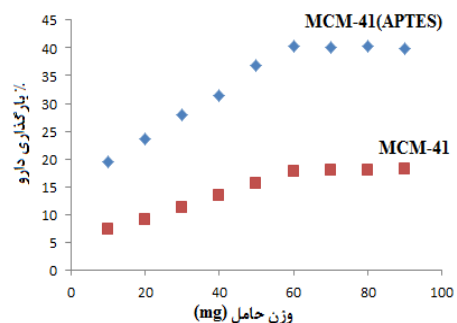
عوامل مختلفی از جمله مقدار جاذب، بر میزان داروی بارگذاری شده روی MCM-41 تأثیر دارد. شکل ۸ اثر وزن حامل‌های MCM-41 و MCM-41(APTES) بر روی بارگذاری دیکلوفناک سدیم را نشان می‌دهند.

شکل ۶. طیف FTIR مربوط به الف) MCM-

۴۱(ب) MCM-41(APTES)، ج) DS، د) MCM-41(DS)

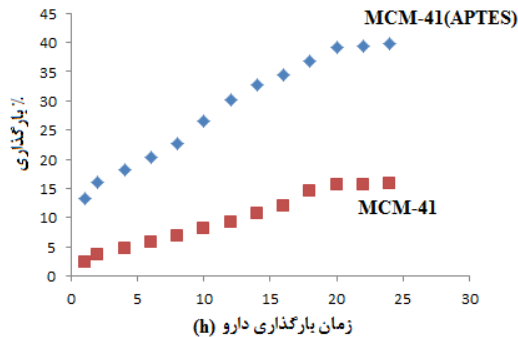
ه) MCM-41(APTES)(DS).

Figure 6. FTIR spectrum related to a) MCM-41, b) MCM-41(APTES), c) DS, d) MCM-41(DS), e) MCM-41(APTES)(DS).



۳-۴ اندازه‌گیری مقدار بارگذاری داروی دیکلوفناک سدیم

شکل ۹. اثر زمان بارگذاری دارو برای بارگذاری

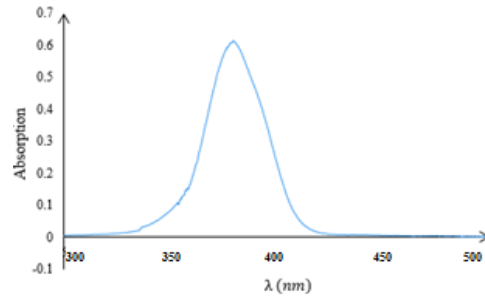


سدیم دیکلوفناک در حامل‌های الف) MCM-41 و MCM-41(APTES) غلظت اولیه دارو 250ppm، و حجم محلول 50ml و مقدار حامل 60mg.

Figure 9. The effect of drug loading time for sodium diclofenac loading in a) MCM-41 and MCM-41 (APTES) carriers, the initial concentration of the drug is 250 ppm, and the volume of the solution is 50 ml, and the amount of the carrier is 60 mg.

با توجه به شکل ۹، تا زمان ۲۰ ساعت، افزایش در میزان بارگذاری برای هر دو حامل دیده می‌شود و بعد از آن ثابت می‌ماند. در تمام این آزمایش‌ها، غلظت دیکلوفناک سدیم موجود در محلول (بعد از سانتریفوژ) با استفاده از منحنی مقیاس‌بندی بدست می‌آید و سپس با توجه به غلظت اولیه و غلظت دیکلوفناک تعادلی، مقدار بارگذاری دارو محاسبه می‌گردد.

تأثیر زمان تابش فراصوت بر کارایی بارگذاری دارو با استفاده از حامل‌های MCM-41 و MCM-41(APTES) بررسی گردید. با افزایش زمان تابش فراصوت، میزان بارگذاری دارو تا حدی کاهش یافته و بعد از ۱۰ دقیقه ثابت باقی می‌ماند. پس از انجام هر آزمایش، محلول



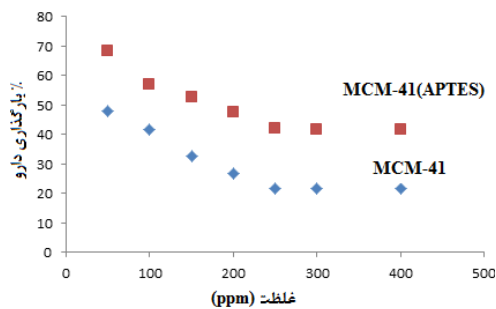
شکل ۸. اثر وزن حامل‌های MCM-41 و MCM-41(APTES) بر روی میزان بارگذاری دیکلوفناک سدیم. غلظت اولیه دارو 250 ppm حجم محلول 50 ml و زمان بارگذاری دارو ۲۰ ساعت.

Figure 8. The effect of the weight of MCM-41 and MCM-41(APTES) carriers on the loading rate of sodium diclofenac. The initial concentration of the drug is 250 ppm, the volume of the solution is 50 ml, and the loading time of the drug is 20 hours.

همانطور که ملاحظه می‌شود با افزایش مقدار حامل، میزان بارگذاری دارو نیز افزایش می‌یابد تا به بیشترین حد خود می‌رسد و سپس ثابت باقی می‌ماند.

زمان بارگذاری دارو نیز بر کارایی بارگذاری دیکلوفناک سدیم روی حامل‌های MCM-41 و MCM-41(APTES) در زمان‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفت. شکل ۹ اثر زمان بارگذاری دارو برای بارگذاری محلول دیکلوفناک با غلظت اولیه 250 ppm روی 60 mg حامل‌ها را نشان می‌دهد.

های بیشتر دارو در دسترس نمی باشد در نتیجه درصد بارگذاری دارو کاهش می یابد تا جایکه (در غلظت های بیشتر از ۲۵۰ ppm) دیگر مکانی برای بارگذاری بیشتر دارو وجود نخواهد داشت.



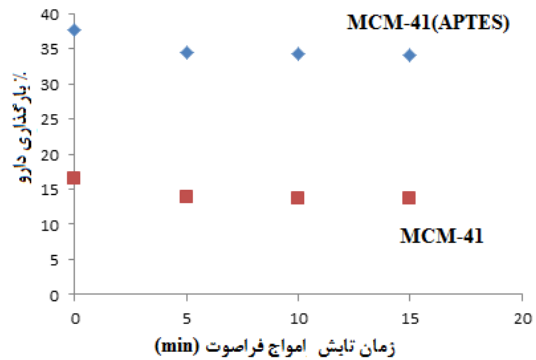
شکل ۱۱- اثر مقدار دارو بر روی بارگذاری دارو سدیم دیکلوفناک. حجم محلول ۵۰ ml، زمان بارگذاری دارو ۲۰ h ساعت و مقدار حامل ۶۰ mg.

Figure 11. The effect of drug amount on diclofenac sodium drug loading. The volume of the solution is 50 ml, the loading time of the drug is 20 hours, and the amount of the carrier is 60 mg..

۳-۶ بررسی فرآیند رهایش دارو

در بررسی مقدار رهایش داروی سدیم دیکلوفناک در محلول های HCl ۰/۰۱ مولار، $pH = 4/5$ و $pH = 6/8$ برای MCM-41 (APTES) مشخص شد با گذشت زمان مقدار رهایش دارو افزایش پیدا کرده و سپس ثابت باقی می ماند. همچنین مقدار رهایش در محیط $pH = 6/8$ در مقایسه با محیط های اسیدی ۰/۰۱ مولار $pH = 4/5$ بیشتر می باشد. بنابراین رهایش سدیم دیکلوفناک در محیط $pH = 6/8$ مناسب تر می باشد. شکل ۱۲ به وضوح

رویی را جدا نموده و غلظت سدیم دیکلوفناک باقی مانده با استفاده از منحنی مقیاس بندی بدست آمد و نتیجه در شکل ۱۰ قرار گرفت.



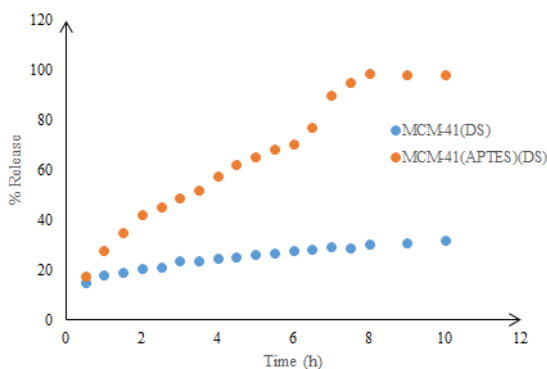
شکل ۱۰. اثر زمان تابش فراصوت برای بارگذاری سدیم دیکلوفناک. غلظت اولیه دارو ۲۵۰ ppm در حامل های MCM-41 و MCM-41(APTES) حجم محلول ۵۰ ml، زمان بارگذاری دارو ۲۰ ساعت و مقدار حامل ۶۰ mg.

Figure 10. The initial drug concentration is 250 ppm in MCM-41 and MCM-41 (APTES) carriers, solution volume 50 ml, drug loading time 20 hours and carrier amount 60 mg.

برای بررسی تاثیر مقدار دارو بر میزان داروی بارگذاری شده روی حامل ها، ۶۰ mg از هر یک از حامل ها به ۵۰ ml محلول هایی با مقادیر مختلف دارو اضافه شد. پس از آنکه هر محلول به مدت ۲۰ ساعت هم زده شد، با استفاده از سانتریفیوژ فاز جامد از محلول جدا گردید. از محلول رویی برای تعیین غلظت سدیم دیکلوفناک بارگذاری شده استفاده شد. همانطور که انتظار می رود و در شکل ۱۱ دیده میشود، در غلظت های کم دارو درصد زیادی از دارو بارگذاری می گردند اما با افزایش مقدار بیشتر دارو، مکان برای بارگذاری مولکول

Abs.=0/0061	Conc. 0/0039	محلول ۰/۰۱ مولار HCl
Abs.=0/0059	Conc. 0/0099	بافر استات pH= 4/5
Abs.=0/0058	Conc. 0/0144	بافر فسفات pH= 6/8

شکل ۱۳ ره‌ایش دارو با استفاده از حامل‌های MCM- و MCM-41(DS) را در محلول pH=۶/۸ (APTES)(DS) 41 در محلول pH=۶/۸ را نشان می‌دهد. همانطور که ملاحظه می‌شود میزان ره‌ایش دارو از حامل MCM- (APTES)(DS) 41 بیشتر از MCM-



41(DS) است، زیرا در (MCM- (APTES)(DS) 41) در pH=۶/۸ یک نیروی دفعه الکتروستاتیکی بین گروه آمین و گروه کربوکسیلات وجود دارد. بنابراین ره‌ایش دارو در MCM-41-(APTES)(DS) در مقایسه با MCM-41(DS) بیشتر می‌باشد.

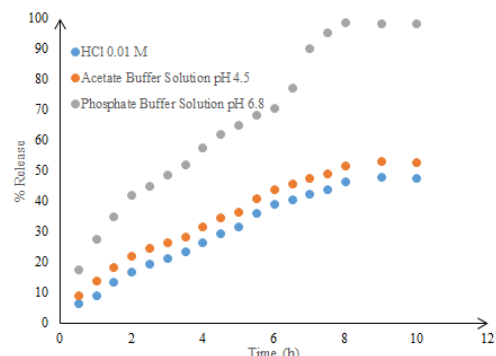
شکل ۱۳. مقدار ره‌ایش سدیم دیکلوفناک برای حامل‌های (MCM-41-(DS) و MCM-41-(APTES)(DS) در محلول pH=۶/۸.

Figure 13. Sodium Diclofenac release amount for carriers MCM-41(DS) and MCM-41-(APTES)(DS) in solution pH=6.8

۴- نتیجه گیری

بستگی ره‌ایش داروی دیکلوفناک از MCM- (APTES) 41 نشان می‌دهد.

در محیط اسیدی گروه N-H از ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان پروتونه می‌شود. پروتونه شدن گروه آمین باعث می‌شود که با گروه



کربوکسیلات سدیم دیکلوفناک از طریق نیروی الکتروستاتیکی برهمکنش شیمیایی دهد، بنابراین مقدار ره‌ایش دارو کاهش می‌یابد. در pH بالاتر، بین گروه آمین و گروه کربوکسیلات یک نیروی دفعه الکتروستاتیکی وجود دارد. بنابراین مقدار ره‌ایش دارو افزایش می‌یابد.

شکل ۱۲- مقدار ره‌ایش داروی سدیم دیکلوفناک در pH های گوناگون برای حامل MCM- (APTES)(DS) 41.

Figure 12. The amount of sodium diclofenac drug release at different pH for the carrier MCM-41(APTES)(DS).

برای بدست آوردن غلظت سدیم دیکلوفناک منحنی مقیاس بندی (جذب بر حسب غلظت) آن را در محلول های HCl 0.01 M، pH=۴/۵ و pH=۶/۸ رسم نموده و از روی منحنی مقیاس بندی غلظت سدیم دیکلوفناک در محلول مورد نظر بدست آمد. معادلات مربوط به هر یک از حلال‌ها در زیر آمده است.

داد که رهاسازی دارو می‌تواند با اصلاح گروه عاملی در ساختار مزوپورس تغییر کند.

۵. منابع

- [1] P. Selvam, S.K. Bhatia., and C.G. Sonwane, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 40, 3237-326, (2001).
- [2] M. Toki, S. Miyashita, T. Takeuchi, S. Kanbe, and A. Kochi, *Journal of Non-Crystalline Solids*, 100, 1-3, 479-482, (1988).
- [3] J. Li, T. Zhao., F. Li., B. Zong, Z. Du, and J. Zeng, *Ceramics International*, 42, 4, 4806-4818, (2016).
- [4] M. Tang, X. Lin, M. Li, J. Li, and S. Yin, *Journal of Wuhan University of Technology-Mater. Sci. Ed.*, 31, 4, 736-742, (2016).
- [5] A. Taguchi, and F. Schuth, *Micropor. Mesopor. Mat.*, 77,1, (2005).
- [6] J.S. Beck, J.C. Vartuli, W.J. Roth, M. E. Leonowicz, C.T. Kresge, K.D. Schmitt, C.T.W. Chu, D.H. Olson, E.W. Sheppard, S.B. McCullen, J.B. Higgins, and J.L. Schlenker, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 10834, (1992).
- [7] K. Northcott, S. Oshima, J. Perera, Komatsu Y., Stevens G., *Synthesis, Advanced Powder Technology*, 18, 6, 751-762, (2007).
- [8] H. Jeon, S. Lee, R. Patel, and J. H. Kim, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 7, 14, 7767-7775, (2015).
- [9] E. Yu. Stovpiaga, S. A. Grudinkin, D. A. Kurdyukov, Yu. A. Kukushkina, A. V. Nashchekin, V. V. Sokolov, D. R. Yakovlev, and V. G. Golubev, *Journal of Physics of the Solid State*, 58, 11, 2339-2344, (2016).
- [10] Omanović-Miklićanin, E. Badnjević, A. Kazlagic, *Health Technol*, 10, 51-59, (2020).
- [11] H. Song, L. Zheng, C. Cellulose, 20, 4, 1737-1746, (2013).
- [12] M. Asadi, S. Azordeg Molkabadi, S. Engameh, *POLL.10*, 1, (2024).

پس از سنتز موفق حامل های MCM-41 و (APTES) MCM-41، بارگذاری و رهاسازی داروی سدیم دیکلوفناک بر آن‌ها بررسی شد. الگوی XRD نشان داد ساختار بلورین نمونه پس از عامل دار شدن هم چنان حفظ می‌شود. هم‌دمای جذب/ و جذب نیتروژن، احاطه شدن داروی سدیم دیکلوفناک داخل کانالها را به اثبات رساند. طیف FTIR، وجود سدیم دیکلوفناک در ساختار مزوپورس را بعد از بارگذاری دارو تأیید می‌کند. نتایج نشان داد که اصلاح سطح می‌تواند باعث بهبود کارایی در بارگذاری دارو شود. زیرا گروه‌های آمین در (APTES) MCM-41 می‌توانند با گروه کربوکسیلات سدیم دیکلوفناک برهمکنش الکتروستاتیک تشکیل داده و در نتیجه بارگذاری دارو در مواد مزوپورس اصلاح شده با آمین در مقایسه با MCM-41 بالاتر می‌باشد. پارامترهای بارگذاری دارو نظیر وزن حامل، زمان بارگذاری دارو و زمان امواج فراصوت مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان داد که که وزن حامل و زمان بارگذاری دارو بیشترین تأثیر را در فرآیند بارگذاری دارو دارند، در حالی که زمان امواج فراصوت تأثیر چندانی بر روی بارگذاری دارو ندارد. مقدار رهاسازی داروی سدیم دیکلوفناک در محلولهای ۰/۰۱ M HCl، بافر استات pH=۴/۵ و بافر فسفات pH=۶/۸ برای حامل های مزوپورس (DS) MCM-41 و (DS) MCM-41 (APTES) بررسی شدند. نتایج نشان دادند که مقدار رهاسازی MCM-41 (APTES) (DS) در مقایسه با MCM-41 (DS) بالاتر می‌باشد. در نهایت، نتایج نشان



Functionalized with Aminopropyl Groups via Co-condensation or Postsynthesis Modification Methods, *The Journal of Physical Chemistry C*, 34, 116, 2012.

[29] M. Varache, I. Bezverkhyy, G. Weber, L. Saviot, R. Chassagnon, F. Baras, and F. Bouyer, *Langmuir*, 11, 8984–8995, (2019).

[30] H. Hirayama, S.A. Amolegbe, M.S. Islam, M.A. Rahman, N. Goto, Y. Sekine, S. Hayami, *J. Mater. Chem. B*, 9, 5043–5046, (2021).

[31] M. Alması, A.A. Matiašová, M. Šuleková, et al. *Sci. Rep.* 11, 20191, (2021).

[32] R. Andrade, R.d.C.d.R.Schmidt, L.S. Gomes, L. Colina-Vegas, R. Hinrichs, M.A.Z. Vasconcellos, T.M.H. Costa, M. Deon, W. Villarreal, E.V. Benvenuti, *Pharmaceutics* 16, 357, (2024).

[33] T. Gharebiglu, F. Naderi, A. Heydarinasab, M. Khaleghian, *Water, Air, & Soil Pollution* 235 (2), 112, (2024).

[34] B. Makiabadi, F. Naderi, M. Zakarianezhad, *Journal of the Chinese Chemical Society*, <https://doi.org/10.1002/jccs.202400206>, (2024).

[35] S. Jambhrunkar, Z. Qu, A. Popat, J. Yang, O. Noonan, L. Acauan, S. Karmakar, *Molecular pharmaceutics*, 14, 625, (2014).

[36] A. Matin, M. Farajzadeh, and A. Jouyban, *II Farmaco*, 4, 236, (2005).

[37] USP 42-NF 37 United States Pharmacopoeia and National Formulary Testing Standard

[38] T.F. Parangi, R.M. Patel, and U.V. Chudasama, *Bull. Mater. Sci.*, 37, 609–615, (2014).

[39] N. B. Ab Rahman, H. Md. Rasid, H. M. Hassan, M.N. Jalil, *Malaysian Journal of Analytical Sciences*, 20, 3, 539 – 545, (2016).

[40] E-P. Ng, J-Y. Goh, T. C. Ling, and R. R. Mukti, *Nanoscale Research Letters*, 8, 1, 120, (2013).

[41] F. Ambroz, T. Macdonald, V. Marti, and I. Parkin, *Small Methods*, 17, 128, (2018).

[13] S.T. Meek, J.A. Greathouse, M.D. Allendorf, *Metal-Organic Frameworks, Advanced Materials*, 23, 2, 249-267, (2011).

[14] M. Bathfield, J. Reboul, T. Cacciaguerra, P. Lacroix-Desmazes, and C. Gérardin, *Block Copolymers, Chemistry of Materials*, 28, 10, (2016).

[15] Q. Wang and D. F. Shantz, *J. Solid State Chem.*, 181, 1659, (2008).

[16] J.F. Diaz, K.J. Balkus, F. Bedioui, V. Kurshev and L. Kevan, *Chem. Mater.*, 9, 61, (1997).

[17] A. C. ytak, B. Erdem, S. Erdem, R.M. Oksüzöđlü, *J Colloid Interf Sci.*, 45, 102-109, (2011).

[18] C. Zhang, H. Xie, Z. Zhang, B. Wen, H. Cao, Y. Bai, Q. Che, J. Guo, Z. Su, *Front. Pharmacol.* 13, 829796, (2022).

[19] R. Santos De Oliveira, N.L. Funk, J. Dos Santos, T. Viana De Oliveira, E. Gadelha De Oliveira, C.L. Petzhold, T.M. Haas Costa, E.V. Benvenuti, M. Deon, R. Carlos, et al.. *Pharmaceutics*, 15, 20, (2022).

[20] T. Yokoi, Y. Kubota, T. Tatsumi, *Appl Catal A: Gen*, 421, 3, 14-37, (2012).

[21] M. Vallet-Regi, R. P. Del Real, and A. Ramila, *Chemistry Materials*, 13, 308-311, (2001).

[22] P. Horcajada, A. Ramila, J. Perez-Pariente, and M. Vallet-Regi, *Microporous and Mesoporous Materials*, 68, 105-109, (2004).

[23] X. Liu, Y. Tao, H. Mao, Y. Kong, J. Shen, L. Deng, L. Yang, *Ceram. Int.*, 43, 5061–5067, (2017).

[24] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Mater. Sci. Eng. C.*, 49, 114–151, (2015).

[25] Sweetman SC. *Martindale. The complete drug reference*. 36th ed., London: Pharmaceutical Press: 2009.

[26] J. Balasubramanian, N. Narayanan, M. Kumar, N. Kumar, R.K. Azhagesh, *Indian J. Innov. Dev.*, 1, 68-73, (2012).

[27] A. Szegedi, M. Popova, I. Goshev, S. Klébert, and J. Mihály, *Journal of Solid State Chemistry*, 2, 257-263, (2012).

[28] D. Ashish, M. Izz El, and S. Larsen, *Aspirin Loading and Release from MCM-41*



- [42] J. Al Ebraheem, M. N. Alkhoder, & R. H. Tulaimat, *Heliyon* 10, 24652 (2024).
- [43] I. Shelash Al-Hawary, S., Saleh, R.O., AlBajalan, et al. *Sci Rep* 14, 7688 (2024).
- [44] R. Kozakevych, Y. Bolbukh, and V. Tertykh, *World Journal of Nano Science and Engineering*, 10, 863, (2013).