



سنتز و شناسایی نانو سرامیک SBA-16 به روش سبز و کاربرد آن به عنوان سیستم تحویل داروی تموزولامید

سمانه سلیمانی، مریم رضوی مهر، محمدحسین فکری*

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آیت الله بروجردی (ره)، بروجرد، ایران

چکیده: در این مطالعه از مزوساختار SBA-16 به عنوان حامل داروی استفاده شده است. مشخصات فیزیکوشیمیایی برای تایید ساختار SBA-16 پس از سنتز، توسط پراش اشعه ایکس (XRD)، طیفسنجی تبدیل فوریه (FTIR)، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)، میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) و آنالیز عنصری (EDX) شناسایی شدند. تاثیر پارامترهای موثر بر بارگذاری دارو شامل pH، غلظت اولیه دارو، مقدار نانوحامل، دما و زمان تماس با استفاده از روش سطح پاسخ (RSM)، مدل مرکب مرکزی (CCD) توسط نرم-افزار طراحی آزمایش (DOE) بررسی شد. رهایش دارو در سه محیط شبیه سازی شده بدن در دمای ۳۷ درجه سلسیوس از جمله محیط خنثی با pH = ۶/۸، اسیدی با pH = ۴/۸ و قلیایی با pH = ۷/۴ در زمان های ۱، ۲، ۳۴، ۱۲، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت مطالعه شد. داده های به دست آمده از مطالعات ایزوترم و سینتیک بارگذاری دارو نشان داد که فرآیند بارگذاری دارو از ایزوترم لانگمویر با ۰/۹۹۶۴ $R^2 =$ و مدل سینتیک شبه مرتبه دوم با ۰/۹۹۹۲ $R^2 =$ پیروی می کند. همچنین مطالعات ترمودینامیکی نشان داد که بارگذاری دارو بر روی نانوحامل SBA-16 یک فرآیند گرمازا و خودبه خودی می باشد.

واژگان کلیدی: بارگذاری دارو، رهایش دارو، نانوذرات سیلیس مزوپور، سیستم های دارورسانی، تموزولامید، طراحی آزمایش

*m.h.fekri@abru.ac.ir

است که در درمان تومورهای مغزی استفاده می شود. مصرف تموزولامید می تواند دوره بقا را از ۱۲/۱ ماه به ۱۴/۶ ماه در بیماران مبتلا به گلیوما درجه بالا افزایش دهد. این افزایش ۲/۵ ماهه بقا یک پیشرفت بزرگ در درمان است. تموزولامید دارای فراهمی زیستی ۱۰۰٪ با نیمه عمر کوتاه است، بنابراین، مصرف مقادیر بالای آن ضروری می باشد. با این حال، مقادیر بالا باعث

۱- مقدمه

گلیوبلاستوما شایع ترین تومور بدخیم مغزی در بزرگسالان است. درمان تومورها به ویژه گلیوبلاستوما، یک مساله چالش برانگیز می باشد زیرا متوسط زمان زنده ماندن برای بیماران کمتر از یک سال است. تموزولامید (شکل ۱) یک ماده آلیکله کننده کارآمد

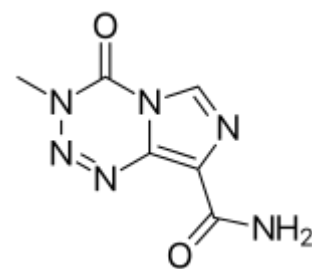
تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۳/۱۷

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۵/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۷/۲۰

زمستان ۱۴۰۳ | شماره ۴ | سال یازدهم

عوارض جانبی شدیدی مانند مسمومیت با ملیوم، ترومبوسیتوپنی، زخم، حالت تهوع، اسهال، خستگی و سردرد می‌شود که کارایی آن را محدود می‌کند. استفاده از سیستم‌های تحویل داروی مدرن یک استراتژی جدید است که می‌تواند عوارض جانبی تموزولامید را برطرف کرده و کارایی آن را افزایش و سمیت را کاهش دهند [۱-۳]. سیستم‌های تحویل دارو، آزادسازی ماده دارویی فعال را برای دستیابی به یک پاسخ درمانی مطلوب امکان‌پذیر می‌کند. سیستم‌های مرسوم دارورسانی (قرص‌ها، کپسول‌ها، شربت‌ها، پمادها و غیره) از فراهمی زیستی ضعیف و نوسانات سطح دارو در پلاسما رنج می‌برند و قادر به دستیابی به رهایش پایدار نیستند. بدون یک مکانیسم تحویل کارآمد، کل فرآیند درمانی می‌تواند بی‌فایده شود. علاوه بر این، برای دستیابی به حداکثر اثربخشی و ایمنی، دارو باید با سرعت کنترل شده و در محل مورد نظر تحویل داده شود. سیستم‌های تحویل داروی کنترل شده برای مبارزه با مشکلات مرتبط با دارورسانی متعارف توسعه یافته‌اند. در سیستم‌های تحویل دارو نوین سطح ثابتی از یک دارو در خون و بافت برای مدت طولانی حفظ می‌شود. سیستم‌های تحویل داروی کنترل شده سطوح پلاسمایی دارو را به طور مداوم با آزاد کردن مقدار معین دارو در هر نقطه زمانی برای مدت زمان از پیش تعیین شده حفظ می‌کند که به کاهش مقدار و تعداد دفعات مصرف دارو کمک می‌کند و انطباق بیمار را بهبود می‌بخشد. همچنین قرار گرفتن کمتر دارو در معرض محیط زیست، سمیت دارو و عوارض جانبی را کاهش می‌دهد [۴].



شکل ۱: ساختار شیمیایی داروی تموزولامید

مزومتخلخل‌ها جدیدترین نانوذراتی هستند که از آنها می‌توان در دارورسانی هدفمند برای افزایش کارایی دارورسانی استفاده کرد. با استفاده از این نانوحامل‌ها می‌توان دارو را در زمان و مکان مشخص با سرعت آزادسازی کنترل شده به بافت هدف رساند.

مزومتخلخل باید دارو را تا رسیدن به بافت هدف در بدن محافظت کرده و از آزادسازی زودرس جلوگیری کند [۵]. از جمله مواد مزومتخلخل که در سال ۱۹۹۸ توسط ژائو و همکاران توسعه یافت، SBA-n (سانتا باربارا آمورف) می‌باشد که در آن n از ۱-۱۶ است و عمدتاً توسط آرایه‌های SBA-11، SBA-12، SBA-14، SBA-15 و SBA-16 نشان داده می‌شود. این ترکیبات دارای قطر منافذ از ۲ تا ۵۰ نانومتر هستند. اجزای اصلی خانواده مزوپوره‌های مبتنی بر SBA-n، SBA-15 و SBA-16 هستند. بیشترین مطالعه بر روی ساختار SBA-15 انجام شده است که پایداری هیدروترمال بالایی به دلیل دیواره‌های سیلیسی (۳/۱-۶/۴ نانومتر) ارائه می‌کند و منافذ بزرگ‌تری (۴/۶-۳۰ نانومتر) دارد. علاوه بر این، در ساختار آن میکرو حفره (۳۰ درصد حجم کل منافذ) و مزو حفره وجود دارد. یکی دیگر از اعضای خانواده SBA-n، مزوپور SBA-16 با آرایش مکعبی سه بعدی با تقارن متمرکز (Im3m)، قطر منافذ بزرگ و توزیع باریک منافذ است. هر مزوپور در ساختار مکعبی SBA-16 دارای هشت مزوپور همسایه است، در واقع مطالعه کریستالوگرافی الکترونی نشان می‌دهد که هر مزوپور به هشت منفذ مجاور خود متصل است، بنابراین یک سیستم شبکه‌ای چند جهته را تشکیل می‌دهد [۶]. در فرآیند سنتز این ترکیبات یک منبع سیلیکا (معمولاً تترا اتیل اورتو سیلیکات) استفاده می‌شود که در یک محلول دو فازی حاوی یک الگوی ساختاری هیدرولیز می‌شود. پرکاربردترین عوامل هدایت کننده کopolymerهای دو یا سه بلوک مانند پلورونیک P123 هستند (شکل ۲). تغییرات در غلظت عامل هدایت کننده باعث ایجاد هندسه و منافذ مختلفی مانند SBA-11 (مکعب)، SBA-12 (شش ضلعی سه بعدی) و SBA-16 (مکعب) می‌شود. ساختار مکعبی SBA-16 با استفاده از کopolymer پلورونیک F127 سه بلوکی پلی (اتیلن اکسید) - پلی (پروپیلن اکسید) - پلی (اتیلن اکسید) با قطر منافذ بالای ۵ نانومتر سنتز می‌شود. همچنین، مزوفاز SBA-16 با نسبت‌های کمتر EO/PO با استفاده از مخلوط پلورونیک F127 با کopolymer پلورونیک P123 به دست می‌آید [۷]. کیم و همکاران [۸] مطالعه‌ای را انجام دادند که در آن هدف آنها بدست آوردن SBA-16 با قطر منافذ بزرگتر بود. برای این کار، آنها از مخلوطی از عوامل هدایت کننده پلورونیک F127 و پلورونیک P123 استفاده کردند. در نتیجه، آنها موفق

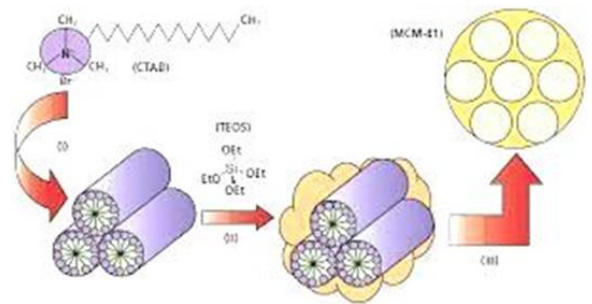
برای استخراج سیلیس از ساقه گیاه نی، پس از جمع‌آوری ساقه‌های گیاه نی آنها را به خوبی با آب شست و شو داده تا گرد و ۸۸ و آلودگی‌های احتمالی آن از بین برود و در دمای ۱۰۰ درجه سوس درون آن خشک شدند. سپس در هوای آزاد ساقه‌ها را سوزانده و به خاکستر تبدیل شدند. برای دستیابی به محصول با خلوص بالاتر، خاکستر تهیه شده به مدت ۳ ساعت درون HCl یک مولار خیسانده شد و صاف گردید و سپس برای خنثی‌سازی pH با آب مقطر فراوان چندین بار شست و شو گردید. پس از فرآیند خنثی‌سازی، خاکستر ساقه گیاه نی به مدت ۲۴ ساعت درون آن با دمای ۱۰۰ درجه سلسیوس قرار گرفت، تا کاملاً خشک گردد. پس از گذشت این زمان برای انجام فرآیند کلسیناسیون درون کوره با دمای ۶۰۰ درجه سلسیوس به مدت ۱۰ ساعت قرار گرفت. در نهایت خاکستر سفید رنگ کلسینه شده توسط آنالیز XRF شناسایی شد.

برای استخراج سیلیس، ۵ گرم خاکستر کلسینه شده با ۱۰۰ میلی‌لیتر سود ۲ مولار به مدت ۲ ساعت در دمای ۹۰ درجه سلسیوس رفلاکس گردید، سپس مخلوط حاصل صاف شد. پسماند با ۱۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر مجدداً برای ۲ ساعت با دمای ۹۰ درجه سلسیوس رفلاکس شد و مخلوط بدست آمده صاف گردید. سپس محلول زیر صافی حاصل از دو رفلاکس با هم مخلوط شدند و بعد از اینکه کاملاً خنک شد با استفاده از HCl یک مولار خنثی شد تا ژل تشکیل گردد. شکل‌گیری ژل پس از گذشت ۲۴ ساعت کامل شد. ژل بدست آمده به مدت ۱۲ ساعت در دمای ۸۰ درجه سلسیوس درون آن قرار گرفت.

۲-۳- سنتز SBA-16 به روش سبز با استفاده از منبع سیلیس طبیعی

۳ گرم از پلورونیک F127 در ۹ میلی‌لیتر HCl و ۱۴۴ میلی‌لیتر آب مقطر حل شد. محلول برای انحلال کامل سورفکتانت در دمای ۳۵ درجه سلسیوس روی همزن مغناطیسی قرار گرفت. سپس ۹ میلی‌لیتر ۱-بوتانول به محلول اضافه شد و به مدت یک

شدند SBA-16 را با قطر منافذ در محدوده ۹-۴/۵ نانومتر تهیه کنند. نتایج مطلوب به دلیل تغییرات در دمای سنتز، زمان و ترکیب الگو می‌باشد. گوین و همکاران [۹] سنتز SBA-16 را با پلورونیک F127 در محلول آبی و بوتانول، تترا اتیل اورتو سیلیکات به عنوان منبع سیلیس و HCl در غلظت‌های پایین ارزیابی کردند. SBA-16 در بهترین شرایط سنتز دارای مساحت سطح ۸۸۶ مترمربع بر گرم، حجم منافذ ۰/۷۷ سانتی‌متر مکعب بر گرم و قطر منافذ ۱۰/۴ نانومتر بود. از طریق این مطالعه آنها توانستند موادی را با کسر بالایی از ریز منافذ و دیواره‌های ضخیم و موادی با ریز منافذ کم و دیواره‌های نازک‌تر سنتز کنند [۱۰].



شکل ۲: سنتز ترکیبات مزومخلخل

۲- بخش تجربی

۲-۱- مواد و تجهیزات

ساقه گیاه نی، کوپلیمر پلورونیک F127، تترا اتیل اورتوسیلیکات، اسید کلریدریک، ۱-بوتانول، دی سدیم هیدروژن فسفات و سدیم دی هیدروژن فسفات، سدیم هیدروکسید. همه مواد از شرکت‌های سیگما آلدريج و مرک خریداری شد. داروی تموزولامید از سازمان غذا و داروی ایران تهیه شد.

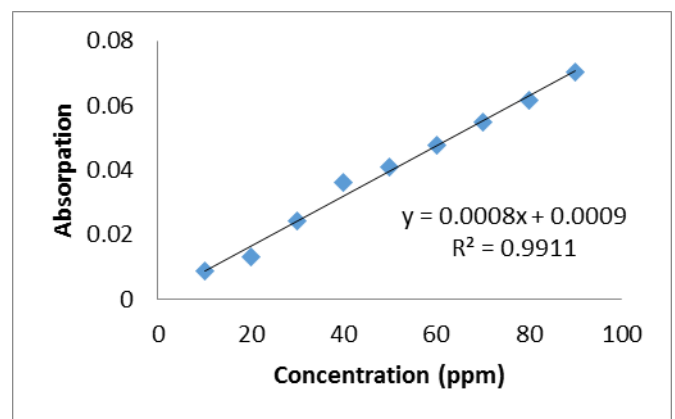
تجهیزات مورد استفاده در این پژوهش شامل، ترازوی دیجیتال (EJ 303)، دستگاه pH متر (ST 2100)، آون (Memmert)، همزن مغناطیسی (STIRRER 81 HOTPLATE)، کوره الکتریکی (Shimadzu)، دستگاه (FTIR)، دستگاه پراش اشعه ایکس، دستگاه میکروسکوپ الکترونی عبوری (EM208S100KV) و روبشی (FESEM) و ... می‌باشد.

۲-۲- استخراج سیلیس از ساقه گیاه نی

ساعت همزده شد. بعد از گذشت یک ساعت ۱۳/۲ گرم سیلیس تهیه شده از ساقه گیاه نی به محلول اضافه و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۵ درجه سلسیوس همزده شد. سپس برای ۲۴ ساعت درون آن با دمای ۱۰۰ درجه سلسیوس قرار گرفت. در نهایت قالب توسط استخراج با اتانول حذف شد.

۲-۴- منحنی کالیبراسیون داروی تموزولامید

شکل ۳ منحنی کالیبراسیون جذب داروی تموزولامید را نشان می‌دهد. برای رسم منحنی کالیبراسیون جذب داروی تموزولامید توسط نانوحامل SBA-16، ابتدا محلول استوک داروی تموزولامید با غلظت ۱۰۰۰ ppm تهیه شد. سپس با استفاده از آن محلول‌های استاندارد با غلظت‌های ۱۰۰-۱۰ ppm تهیه شد. میزان جذب محلول‌های تهیه شده در طول موج ماکزیمم داروی تموزولامید (۳۲۹ نانومتر) به کمک اسپکتروفتومتر UV-vis قرائت گردید و منحنی کالیبراسیون رسم شد.



شکل ۳: منحنی کالیبراسیون جذب داروی تموزولامید

۲-۵- بارگذاری دارو

برای بارگذاری دارو بر روی نانوذرات SBA-16، از داروی تموزولامید مقدار ۱۰ میلی‌لیتر برداشته، سپس مقدار pH پیشنهاد شده توسط نرم‌افزار طراحی آزمایش، در هر یک از آزمایش‌ها با

استفاده از اسید کلریدریک و سود ۰/۱ مولار تنظیم گردید. مقدار نانوحامل وزن و به محلول دارو اضافه شد، سپس دمای تعریف شده را اعمال و محلول دارو به همراه نانوحامل روی همزن مغناطیسی در مدت زمان مشخص قرار داده شد. پس از اتمام زمان همزدن، با استفاده از سانتریفیوژ نانوحامل از دارو جدا شد. غلظت داروی جذب شده با استفاده از دستگاه UV در طول موج ماکزیمم دارو ($\lambda_{max} = 329 \text{ nm}$) اندازه‌گیری شد. میزان درصد جذب شده با استفاده از رابطه ۱ محاسبه گردید:

$$(1) \quad \text{درصد بارگذاری دارو} = \frac{(C_0 - C_e)}{C_0} \times 100$$

که در آن C_0 و C_e به ترتیب غلظت اولیه و غلظت تعادلی دارو بر حسب mg/L می‌باشند.

۲-۶- طراحی آزمایش با استفاده از روش سطح پاسخ

روش سطح پاسخ (RSM) روشی مبتنی بر آمار است که در توسعه مدل‌های آماری برای حل معادلات مختلف استفاده می‌شود. این روش مبتنی بر پیش‌بینی رابطه عملکردی بین پاسخ و متغیرهای تجربی است. همچنین متغیرها را بهینه‌سازی می‌کند. روش سطح پاسخ از یک سری آزمایشات طراحی شده استفاده می‌کند و یک پاسخ بهینه برای کل روش به دست می‌آورد که وابسته به متغیرهای فرآیند است. طراحی مرکب مرکزی یا CCD رایج‌ترین روش مورد استفاده در هنگام بهینه‌سازی پارامترهای مربوط به فرآیند می‌باشد [۱۲].

در این پژوهش، طراحی آزمایش‌ها، تجزیه و تحلیل داده‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار Stat-Ease Design-Expert (نسخه ۱۱)، روش سطح پاسخ به عنوان ابزار ریاضی و آماری برای بهینه‌سازی متغیرهای موثر بر جذب مانند pH محلول، مقدار نانوحامل، غلظت اولیه دارو، زمان تماس و دما برای بارگذاری داروی تموزولامید به عنوان پاسخ (خروجی) انجام شد. جدول ۱ سطوح مختلف تجربی عوامل مستقل و کدهای آنها را نشان می‌دهد. جدول ۱ اساساً از $2n$ فاکتوریل و $2 \times n$ مسیر

محوری به همراه تعداد نقاط مرکزی (p) تشکیل شده است. برای محاسبه تعداد اجرای آزمایش بر اساس تعداد متغیرهای ورودی از معادله ۲ استفاده می‌شود:

$$N_p = [2^m + (2 \times m) + p] \quad (2)$$

جدول ۱: سطوح مختلف برای پارامترهای مستقل تاثیرگذار بر بارگذاری دارو

کد	پارامترهای مستقل	واحد	سطح ۲-	سطح ۱-	سطح ۰	سطح ۱+	سطح ۲+
A	pH	-	۲	۴	۶	۸	۱۰
B	مقدار نانوحامل	g	۰/۰۱	۰/۰۲	۰/۰۳	۰/۰۴	۰/۰۵
C	غلظت دارو	ppm	۱۰	۲۰	۳۰	۴۰	۵۰
D	دما	°C	۳۰	۴۰	۵۰	۶۰	۷۰
E	زمان تماس	min	۱۰	۲۰	۳۰	۴۰	۵۰

منتقل شدند و ابتدای آن نیز مجدداً توسط گیره‌های مخصوص بسته شد به طوری که هیچ‌گونه نشستی نداشته باشد. سه محیط اسیدی، قلیایی و خنثی به عنوان محیط شبیه‌سازی شده بدن به حجم ۵۰۰ میلی‌لیتر از هر کدام تهیه شده و کیسه دیالیز درون آنها قرار گرفت. این مجموعه در دمای ۳۷ درجه سلسیوس روی همزن مغناطیسی قرار گرفت. آزمایشات رهائش دارو در زمان‌های ۱، ۲، ۳، ۴، ۱۲، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تست شد [۱۴]. در روش دیالیز، دارو از نانوحامل به درون غشا کیسه دیالیز نفوذ کرده و در محلول بافر انتشار می‌یابد. میزان رهائش داروی تموزولامید از نانوحامل SBA-16 با استفاده از معادله ۴ محاسبه شد.

$$\text{درصد رهائش دارو} = \frac{\text{وزن دارو در محلول}}{\text{وزن دارو در SBA-16}} \times 100 \quad (4)$$

طراحی مرکب مرکزی از ۳ مرحله که شامل شروع طراحی آزمایش، محاسبه ضرایب مدل و پیش‌بینی رفتار مدل و محاسبه نتایج تشکیل شده است. آزمایش‌ها منجر به ایجاد یک مدل تجربی می‌شود که رفتار تابع را بر اساس پارامترهای ورودی به همراه ترکیبات به هم مرتبط آنها محاسبه می‌کند و یک مدل چند جمله‌ای مرتبه دوم برای تحلیل و پیش‌بینی بارگذاری دارو همانطور که در معادله ۳ نشان داده شده است، بدست می‌آید:

$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^5 \beta_i X_i + \sum \beta_{ij} X_i X_j \quad (3)$$

که در آن Y و X_i و X_j به ترتیب نشان دهنده پاسخ بارگذاری دارو بر حسب درصد و فاکتورهای مستقل کدگذاری شده می‌باشد. β_0 یک مقدار ثابت است در حالی که β_i ، β_{ii} و β_{ij} به ترتیب نشان دهنده ضرایب خطی، درجه دوم و تعاملی متغیرهای مستقل ورودی هستند [۱۳]. در مجموع ۵۰ اجرا توسط مدل سطح پاسخ برای بررسی تأثیرات ۵ عامل مستقل بر بارگذاری دارو همانطور که در جدول ۲ ارائه شده است، توسط نرم‌افزار پیشنهاد شد.

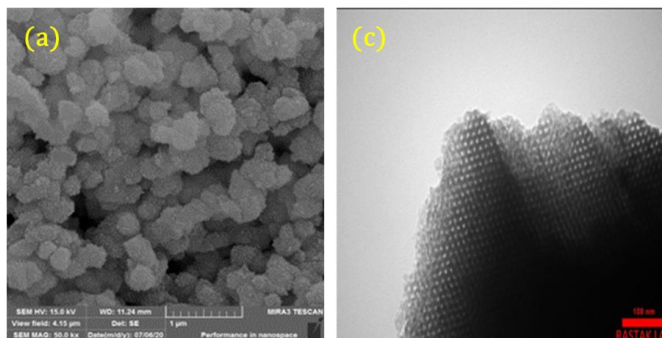
۲-۷- رهائش دارو

در این پژوهش، رهائش دارو توسط فرآیند دیالیز انجام شد. در فرآیند دیالیز، ابتدا کیسه دیالیز متناسب با عرض کیسه دیالیز و حجم محلول برش داده شد. پس از آن، برای آماده‌سازی به مدت ۱۰ دقیقه درون محلول سدیم بیکربنات ۲٪ وزنی جوشید. سپس، انتهای کیسه دیالیز توسط گیره‌های مخصوص بسته شد و محلول داروی تموزولامید به همراه نانوحامل SBA-16 به درون کیسه

۳-۴- تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) و میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)

شکل ۶ تصاویر میکروسکوپ الکترونی عبوری و روبشی (TEM و SEM) از سطح نمونه سنتز شده SBA-16 را نشان می‌دهد. همانطور که این میکروگراف‌ها نشان می‌دهند (شکل ۶ الف) SBA-16 دارای مورفولوژی کروی و همگن می‌باشد. مطابق با تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری SBA-16 دارای ساختار همگن و یکنواخت می‌باشد [۱۹ و ۲۰].

شکل ۶: تصاویر الف) میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) و ب) میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)



جدول ۲: آزمایش‌های پیشنهادی نرم‌افزار طراحی آزمایش برای بارگذاری داروی تموزولامید

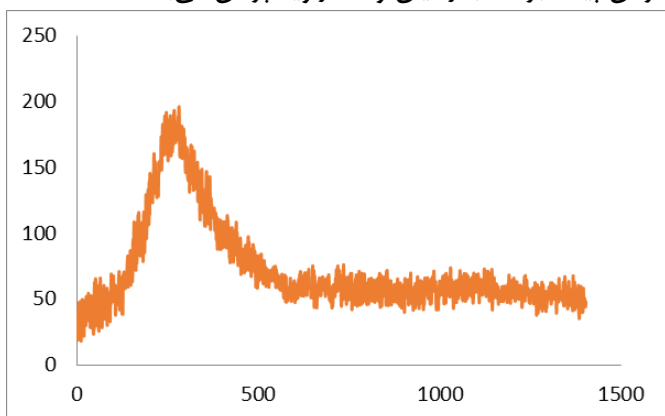
درصد بارگذاری دارو	زمان تماس min	دما °C	غلظت دارو ppm	مقدار جاذب g	pH	اجرا
۴۰/۰۰	۳۰/۰۰	۵۰/۰۰	۳۰/۰۰	۰/۰۳	۱۰/۰۰	۱
۷۱/۲۵	۲۰/۰۰	۶۰/۰۰	۴۰/۰۰	۰/۰۲	۴/۰۰	۲
۷۲/۵۰	۳۰/۰۰	۵۰/۰۰	۱۰/۰۰	۰/۰۳	۶/۰۰	۳
۶۰/۷۵	۴۰/۰۰	۴۰/۰۰	۲۰/۰۰	۰/۰۴	۸/۰۰	۴
۵۵/۵۰	۲۰/۰۰	۴۰/۰۰	۲۰/۰۰	۰/۰۲	۸/۰۰	۵
۸۰/۵۰	۳۰/۰۰	۵۰/۰۰	۳۰/۰۰	۰/۰۵	۶/۰۰	۶
۵۵/۰۰	۲۰/۰۰	۴۰/۰۰	۴۰/۰۰	۰/۰۴	۸/۰۰	۷
۷۲/۲۵	۳۰/۰۰	۵۰/۰۰	۳۰/۰۰	۰/۰۳	۶/۰۰	۸
۶۰/۵۰	۲۰/۰۰	۴۰/۰۰	۲۰/۰۰	۰/۰۴	۸/۰۰	۹
۵۴/۰۰	۲۰/۰۰	۶۰/۰۰	۴۰/۰۰	۰/۰۲	۸/۰۰	۱۰
۸۰/۷۵	۲۰/۰۰	۴۰/۰۰	۴۰/۰۰	۰/۰۲	۴/۰۰	۱۱
۶۵/۵۰	۳۰/۰۰	۵۰/۰۰	۵۰/۰۰	۰/۰۳	۶/۰۰	۱۲
۴۸/۱۰	۴۰/۰۰	۶۰/۰۰	۲۰/۰۰	۰/۰۲	۸/۰۰	۱۳
۹۱/۵۰	۳۰/۰۰	۵۰/۰۰	۳۰/۰۰	۰/۰۳	۲/۰۰	۱۴
۷۲/۲۵	۳۰/۰۰	۵۰/۰۰	۳۰/۰۰	۰/۰۳	۶/۰۰	۱۵
۹۲/۰۰	۴۰/۰۰	۶۰/۰۰	۲۰/۰۰	۰/۰۴	۴/۰۰	۱۶
۷۳/۲۵	۳۰/۰۰	۵۰/۰۰	۳۰/۰۰	۰/۰۳	۶/۰۰	۱۷
۹۵/۰۰	۴۰/۰۰	۴۰/۰۰	۲۰/۰۰	۰/۰۴	۴/۰۰	۱۸
۷۳/۵۰	۳۰/۰۰	۵۰/۰۰	۳۰/۰۰	۰/۰۳	۶/۰۰	۱۹
۷۵/۰۰	۲۰/۰۰	۶۰/۰۰	۲۰/۰۰	۰/۰۲	۴/۰۰	۲۰
۸۵/۰۰	۲۰/۰۰	۶۰/۰۰	۲۰/۰۰	۰/۰۴	۴/۰۰	۲۱
۸۲/۵۰	۲۰/۰۰	۴۰/۰۰	۲۰/۰۰	۰/۰۲	۴/۰۰	۲۲
۸۲/۲۰	۴۰/۰۰	۴۰/۰۰	۴۰/۰۰	۰/۰۲	۴/۰۰	۲۳
۷۱/۵۰	۳۰/۰۰	۳۰/۰۰	۳۰/۰۰	۰/۰۳	۶/۰۰	۲۴
۵۹/۰۰	۴۰/۰۰	۴۰/۰۰	۴۰/۰۰	۰/۰۲	۸/۰۰	۲۵
۶۴/۵۰	۱۰/۰۰	۵۰/۰۰	۳۰/۰۰	۰/۰۳	۶/۰۰	۲۶
۵۴/۰۰	۴۰/۰۰	۶۰/۰۰	۴۰/۰۰	۰/۰۲	۸/۰۰	۲۷
۹۰/۰۰	۲۰/۰۰	۴۰/۰۰	۲۰/۰۰	۰/۰۴	۴/۰۰	۲۸
۵۵/۵۰	۲۰/۰۰	۶۰/۰۰	۲۰/۰۰	۰/۰۴	۸/۰۰	۲۹
۷۲/۵۰	۳۰/۰۰	۵۰/۰۰	۳۰/۰۰	۰/۰۳	۶/۰۰	۳۰
۶۱/۵۰	۲۰/۰۰	۴۰/۰۰	۴۰/۰۰	۰/۰۲	۸/۰۰	۳۱

۷۶/۰۰	۴۰/۰۰	۶۰/۰۰	۴۰/۰۰	۰/۰۲	۴/۰۰	۳۲
۷۳/۰۰	۳۰/۰۰	۵۰/۰۰	۳۰/۰۰	۰/۰۳	۶/۰۰	۳۳
۵۹/۵۰	۴۰/۰۰	۶۰/۰۰	۲۰/۰۰	۰/۰۴	۸/۰۰	۳۴
۴۹/۵۰	۲۰/۰۰	۶۰/۰۰	۲۰/۰۰	۰/۰۲	۸/۰۰	۳۵
۸۳/۰۰	۴۰/۰۰	۴۰/۰۰	۲۰/۰۰	۰/۰۲	۴/۰۰	۳۶
۷۹/۰۰	۴۰/۰۰	۶۰/۰۰	۴۰/۰۰	۰/۰۴	۴/۰۰	۳۷
۷۰/۰۰	۲۰/۰۰	۶۰/۰۰	۴۰/۰۰	۰/۰۴	۴/۰۰	۳۸
۵۱/۵۰	۴۰/۰۰	۴۰/۰۰	۲۰/۰۰	۰/۰۲	۸/۰۰	۳۹
۷۸/۲۰	۴۰/۰۰	۶۰/۰۰	۲۰/۰۰	۰/۰۲	۴/۰۰	۴۰
۷۲/۵۰	۳۰/۰۰	۵۰/۰۰	۳۰/۰۰	۰/۰۳	۶/۰۰	۴۱
۷۰/۰۰	۵۰/۰۰	۵۰/۰۰	۳۰/۰۰	۰/۰۳	۶/۰۰	۴۲
۶۰/۵۰	۳۰/۰۰	۷۰/۰۰	۳۰/۰۰	۰/۰۳	۶/۰۰	۴۳
۷۲/۵۰	۳۰/۰۰	۵۰/۰۰	۳۰/۰۰	۰/۰۳	۶/۰۰	۴۴
۸۳/۵۰	۴۰/۰۰	۴۰/۰۰	۴۰/۰۰	۰/۰۴	۴/۰۰	۴۵
۵۳/۵۰	۴۰/۰۰	۶۰/۰۰	۴۰/۰۰	۰/۰۴	۸/۰۰	۴۶
۷۳/۷۵	۳۰/۰۰	۵۰/۰۰	۳۰/۰۰	۰/۰۱	۶/۰۰	۴۷
۵۸/۰۰	۴۰/۰۰	۴۰/۰۰	۴۰/۰۰	۰/۰۴	۸/۰۰	۴۸
۷۸/۰۰	۲۰/۰۰	۴۰/۰۰	۴۰/۰۰	۰/۰۴	۴/۰۰	۴۹
۵۴/۰۰	۲۰/۰۰	۶۰/۰۰	۴۰/۰۰	۰/۰۴	۸/۰۰	۵۰

پراش بالاتر که به بازتاب صفحات d_{211} و d_{200} مرتبط هستند، مشاهده شد. متوسط اندازه بلورها (d) با استفاده از رابطه (۵) (کارت JCPDS شماره ۷۹-۱۹۱۲) [۱۵ و ۱۶] محاسبه شد. متوسط اندازه کریستالی $24/8$ نانومتر به دست آمد.

$$d = \frac{K\lambda}{\beta \cos \theta} \quad (5)$$

در معادله ۵ که به رابطه شرر معروف می‌باشد، d اندازه متوسط کریستالیت، K یک عدد ثابت و معمولاً 0.9 در نظر گرفته می‌شود، λ طول موج اشعه ایکس دارای مقدار $1/54$ نانومتر، β عرض پیک برحسب رادیان و θ زاویه پراش می‌باشد.



شکل ۴: الگوی XRD مزوساختار SBA-16

۳- بحث و نتایج

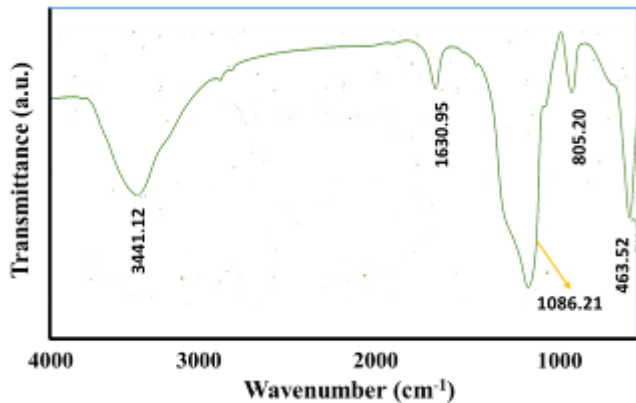
۳-۱- آنالیز XRF

برای اطمینان از میزان سیلیس موجود در ساقه گیاه نی، از سیلیس بدست آمده آنالیز XRF تهیه شد نتایج نشان می‌دهد که در ساقه گیاه نی ۹۶ درصد سیلیس موجود است. بنابراین، ساقه گیاه نی سرشاز SiO_2 می‌باشد (جدول ۳).

۳-۲- آنالیز XRD

ساختار مزوپور SBA-16 با استفاده از آنالیز XRD مورد ارزیابی قرار گرفت. شکل ۴ الگوی XRD مزوپور SBA-16 را نشان می‌دهد. مطابق با شکل یک پیک قوی پهن در حدود $2\theta = 24^\circ$ برای SBA-16 مشاهده می‌شود که مربوط به بازتاب صفحه کریستالی d_{100} بوده که تایید می‌کند ساختار SBA-16 بی‌شکل است و SBA-16 سنتز شده دارای ساختار مکعبی متعلق به گروه فضایی $Im3m$ است. همچنین دو پیک با شدت کمتر در زوایای

۳-۳- FTIR آنالیز



شکل ۵: طیف FTIR مزوساختار SBA-16

طیف‌سنجی FT-IR مزوپور SBA-16 (شکل ۵) دو باند جذبی را در 1086.21 cm^{-1} و 805.20 cm^{-1} نشان می‌دهد که به ترتیب مربوط به ارتعاش متقارن و نامتقارن Si-O-Si می‌باشد [۱۷]. یک قله پهن در 3441.12 cm^{-1} نشان دهنده نوار کششی گروه سیلانول (Si-OH) است و یک نوار مشخص در 1630.95 cm^{-1} به دلیل ارتعاشات مولکول‌های آب جذب شده است [۱۸].

جدول ۳: آنالیز XRF مربوط به ساقه گیاه نی

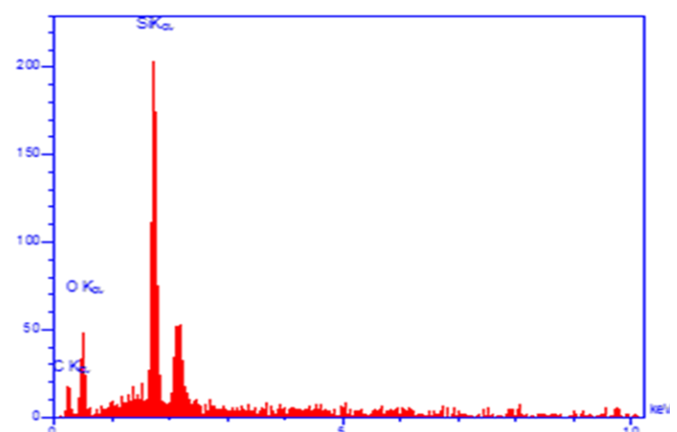
نمونه	SiO ₂	Al ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O	TiO ₂	MnO	P ₂ O ₅	another
درصد	۹۶/۰۲۵	۰/۶۳۵	۰/۵۶۸	۰/۶۱۶	۰/۴۶۸	۱/۸۴۰	۰/۴۱۸	۰/۰۷۳	۰/۰۲۷	۰/۰۵۵	۰/۶۹۳

۳-۶- آنالیز آماری

پس از انجام آزمایشات، نتایج حاصل به نرم‌افزار داده شده تا بهترین مدل را برای ارزیابی و توصیف داده‌ها ارائه دهد. مدل پیشنهادی نرم‌افزار از بین ۴ مدل خطی، برهمکنشی، درجه دوم و درجه سوم، مدل درجه دوم بود که بیشترین تطابق را با پاسخ‌ها داشت. زیرا بهترین و مناسب‌ترین مدل بر اساس مقادیر احتمال - p و ضرایب رگرسیونی تعیین می‌گردد. همانطور که در جدول ۴ مشاهده می‌شود مدل درجه دوم نسبت به ۳ مدل دیگر دارای مقدار احتمال -p کمتر از ۰/۰۵ و بیشترین ضریب رگرسیونی می‌باشد.

۳-۵- آنالیز عنصری

از این آنالیز برای شناسایی عناصر تشکیل دهنده مواد استفاده می‌شود. آنالیز EDX تهیه شده از SBA-16 در شکل ۷ مشاهده می‌شود. همانطور که مشخص است سیلیسیم نسبت به سایر عناصر تشکیل دهنده دارای بلندترین پیک می‌باشد که تایید می‌کند SBA-16 یک ماده سیلیکاتی است. علاوه بر سیلیسیم، SBA-16 از عناصر کربن و اکسیژن نیز تشکیل شده است [۲۱].



شکل ۷: آنالیز EDX مزوپور SBA-16

جدول ۴: نتایج مربوط به آنالیز آماری بارگذاری داروی تموزولامید بر روی نانوحامل SBA-16

Source	Sequential p-value	Lack of Fit p-value	Adjusted R ²	Predicted R ²	
Linear	< 0.0001	< 0.0001	0.8914	0.8723	
2FI	< 0.0001	< 0.0001	0.9462	0.9486	
Quadratic	< 0.0001	0.8669	0.9991	0.9985	Suggested
Cubic	0.9079	0.6212	0.9988	0.9927	Aliased

در مقابل مقادیر تجربی به دست آورد. سازگاری بالا بین مقادیر تجربی و پیش‌بینی شده درصد بالای بارگذاری دارو توسط نانوحامل SBA-16 در شکل ۸-الف نشان داده شده است، مطابق با شکل مقادیر تجربی بازده بارگذاری دارو و مقادیر پیش‌بینی شده دارای درجه بالایی از تطابق هستند. از شکل ۸-الف می‌توان استنباط کرد که نقاط پیش‌بینی شده و نتایج تجربی بیشتر به یکدیگر نزدیک هستند [۲۵]. این مشاهدات نشان می‌دهد که نتایج تجربی برای این تحقیق بسیار قابل قبول است. شکل ۸ ب و ج باقیمانده‌های استاندارد را در مقابل مقادیر تجربی و پیش‌بینی شده نشان می‌دهد و تأیید می‌کند که خطاهای مشاهده شده به طور معمول در فاصله اطمینان $\pm 3/67$ توزیع شده‌اند. از شکل ۸-ب می‌توان متوجه شد که نقاط در اطراف خط افقی پراکنده شده‌اند، که نشان می‌دهد هیچ تغییر قابل توجهی بین مقادیر واقعی و پیش‌بینی شده وجود ندارد [۲۶].

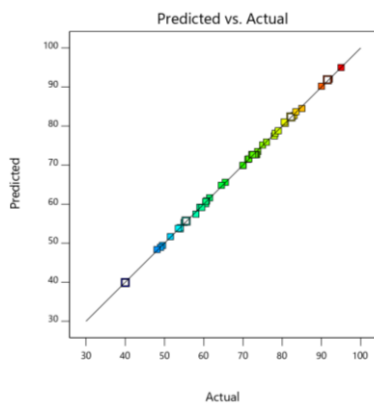
نتایج آنالیز واریانس (ANOVA) برای بارگذاری دارو در جدول ۵ نشان داده شده است که در آن p-value کوچکتر (p-value) کمتر از ۰/۰۵ نشان می‌دهد که عبارات مدل معنی‌دار هستند) و F-value بالاتر نشان دهنده تأثیر معنی‌دارتر شرایط مدل است. از نظر آماری، مقدار p-value کوچک و مقدار F-value بزرگ نشان دهنده اهمیت یک مدل یا یک پارامتر است [۲۲]. همانطور که در جدول ۴ نشان داده شده است، با توجه به مقدار F-value بالا (۲۷۹۸/۶۶) و p-value بسیار کم ($p < 0.0001$)، مدل درجه دوم برای بارگذاری داروی تموزولامید بسیار معنی‌دار است [۲۳]. بر اساس مقادیر F-value، به ترتیب پارامترهای مستقل که بر راندمان بارگذاری داروی تموزولامید تأثیر می‌گذارند، شامل pH، دما، مقدار نانوحامل، غلظت دارو و زمان تماس می‌باشند که نشان می‌دهد pH تأثیرگذارترین پارامتر در بارگذاری دارو و زمان تماس کمترین تأثیر را دارد. علاوه بر این، اثر متقابل بین A و B و C معنی‌دار بود.

مناسب بودن معادله مدل پیشنهادی (چند جمله‌ای) با کمک R^2 ، R^2 Adj و R^2 Pred بررسی شد. مقدار بالای R^2 نشان دهنده برازش بهتر معادله با داده‌های تجربی است. مقادیر R^2 پیش‌بینی شده و R^2 تنظیم شده به ترتیب ۰/۹۹۸۵ و ۰/۹۹۹۱ می‌باشند. هرچه این مقادیر، به یک نزدیک‌تر باشند، کفایت مدل درجه دوم را برای بارگیری بیشتر دارو تأیید می‌کنند. همچنین مجموع مربعات R یا R^2 برابر با ۰/۹۹۹۵ است. این عدد به این معناست که ۹۹/۹۵ درصد تغییرات متغیر پاسخ را با استفاده از مدل پیشنهادی نرم‌افزار می‌توان توضیح داد [۲۴].

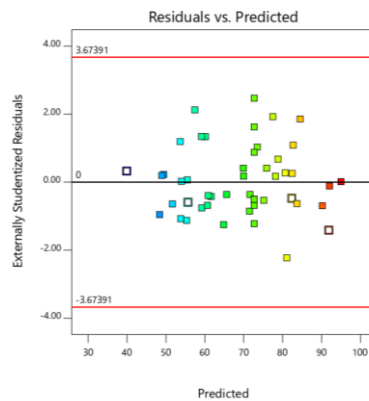
تأیید نتایج تجربی را می‌توان با تجزیه و تحلیل گرافیک‌های به‌دست‌آمده از مدل سطح پاسخ توسط نمودارهای صحت مدل شامل مقادیر تجربی در مقابل پیش‌بینی شده، مقادیر مانده استاندارد در مقابل مقادیر پیش‌بینی شده و مقادیر مانده استاندارد

جدول ۵: نتایج تحلیل واریانس ANOVA بارگذاری داروی تموزولامید بر روی نانوحامل SBA-16

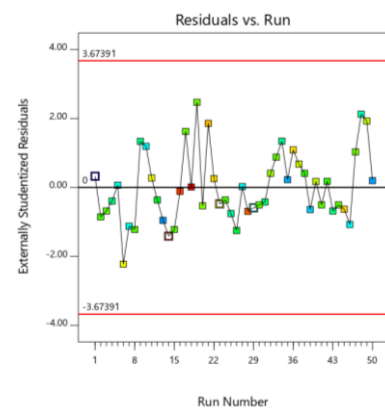
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	8174.28	20	408.71	2798.66	< 0.0001	significant
A-pH	6748.31	1	6748.31	46208.82	< 0.0001	
B-comp. dose	143.45	1	143.45	982.28	< 0.0001	
C-cons. drug	125.49	1	125.49	859.31	< 0.0001	
D-temp.	297.84	1	297.84	2039.47	< 0.0001	
E-cont. time	65.66	1	65.66	449.63	< 0.0001	
AB	19.45	1	19.45	133.21	< 0.0001	
AC	124.62	1	124.62	853.35	< 0.0001	
AD	3.03	1	3.03	20.76	< 0.0001	
AE	33.11	1	33.11	226.72	< 0.0001	
BC	240.08	1	240.08	1643.93	< 0.0001	
BD	5.00	1	5.00	34.24	< 0.0001	
BE	41.06	1	41.06	281.19	< 0.0001	
CD	7.27	1	7.27	49.76	< 0.0001	
CE	3.89	1	3.89	26.60	< 0.0001	
DE	14.92	1	14.92	102.16	< 0.0001	
A ²	92.31	1	92.31	632.09	< 0.0001	
B ²	41.98	1	41.98	287.43	< 0.0001	
C ²	25.12	1	25.12	171.98	< 0.0001	
D ²	85.64	1	85.64	586.43	< 0.0001	
E ²	56.05	1	56.05	383.78	< 0.0001	
Residual	4.24	29	0.1460			
Lack of Fit	2.68	22	0.1218	0.5486	0.8669	not significant
Pure Error	1.55	7	0.2221			
Cor Total	8178.52	49				



(ج)



(ب)



(الف)

شکل ۸: (الف) نمودار مقادیر پیش‌بینی شده در مقابل مقادیر تجربی، (ب) نمودار مقادیر مانده استاندارد در مقابل مقادیر پیش‌بینی شده، (ج) مقادیر مانده استاندارد در مقابل مقادیر تجربی

غلظت یون‌های OH^- بار سطحی جاذب منفی می‌شود. در نتیجه بین جاذب با بار منفی و مولکول‌های داروی دارای بار منفی دافعه ایجاد شده میزان بارگذاری دارو کاهش می‌یابد. آزمایش‌ها برای بازده بارگذاری داروی تموزولامید در محدوده pH بین ۲ و ۱۰ انجام شد. نتایج در شکل ۹-الف نشان داده شده است. در شرایط اسیدی، بازده بارگذاری دارو افزایش و در شرایط بازی کاهش

۳-۷- تاثیر پارامترهای موثر بر میزان بارگذاری دارو
 تعیین pH یکی از مهمترین جنبه‌ها در بارگذاری دارو می‌باشد. در pH کمتر از pH_{zpc} ، به دلیل وجود غلظت بالای یون‌های H^+ در محیط، بار سطحی جاذب مثبت است [۲۷]. بنابراین، جاذب‌های دارای بار مثبت می‌توانند مولکول‌های دارو را با بار منفی به طور موثر جذب کنند. اما در pH بالاتر از pH_{zpc} به دلیل بالا بودن

یافت. بارگذاری بالای تموزولامید بر روی SBA-16 در $pH = 2$ = بدست آمد. افزایش بارگذاری دارو در شرایط اسیدی مربوط به نیروی جاذبه الکترواستاتیکی داروی تموزولامید با SBA-16 است. در pH کمتر ($pH = 2$)، افزایش جاذبه الکترواستاتیکی بین داروی تموزولامید و سطح SBA-16، منجر به افزایش بارگیری تموزولامید می‌شود.

شکل ۹-ب، اثر مقدار جاذب را بر جذب داروی تموزولامید توسط نانوجاذب SBA-16 نشان می‌دهد. درصد بارگذاری با افزایش مقدار تا 0.04 گرم افزایش می‌یابد. افزایش درصد بارگذاری به دلیل افزایش مکان‌های فعال جاذب می‌باشد. با این حال، با افزایش بیشتر مقدار جاذب، درصد بارگذاری کاملاً ثابت است، زیرا در مقدار جاذب بالاتر، غلظت مولکول‌های تموزولامید موجود در محلول برای پوشش دادن تمام مکان‌های جذب روی سطح جاذب کافی نیست. بنابراین مقدار جاذب تعادلی برای داروی تموزولامید 0.04 بود و این مقدار برای آزمایش‌های بعدی استفاده شد [۲۸].

اثر غلظت اولیه داروی تموزولامید بر راندمان جذب در محدوده غلظت دارو $50-100$ میلی‌گرم بر لیتر بررسی شد. مطالعه حاضر نشان می‌دهد که نانوحامل می‌تواند تا 10 میلی‌گرم بر لیتر دارو را جذب کند. تاثیر فاکتور غلظت اولیه دارو توسط برهمکنش بین محل‌های اتصال موجود بر روی سطح جاذب و غلظت دارو تعیین می‌شود. در اکثر شرایط، با افزایش غلظت اولیه دارو، نسبت داروی بارگذاری شده کاهش می‌یابد. این می‌تواند به دلیل اشباع شدن سطح جاذب از محل‌های جذب باشد. هنگامی که غلظت دارو کم است، روی سطح جاذب مکان‌های فعال خالی وجود دارد. اما، با افزایش غلظت، مکان‌های فعال مورد نیاز برای جذب دارو در دسترس نیستند. به عبارت دیگر، با افزایش غلظت اولیه دارو، غلظت باقیمانده مولکول‌های دارو بیشتر خواهد بود. در حالی که در غلظت‌های پایین‌تر، نسبت تعداد اولیه مولکول‌های دارو به مکان‌های جذب اشغال نشده حداقل است. شکل ۹-ج، تأثیر غلظت اولیه دارو (10 میلی‌گرم بر لیتر) را نشان می‌دهد [۲۹].

جذب داروی تموزولامید بر روی نانوحامل SBA-16 در محدوده دمایی 30 ، 40 ، 50 ، 60 و 70 درجه سلسیوس مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۹-د). نتایج نشان داد که با افزایش دما میزان بارگذاری دارو کاهش می‌یابد. این کاهش بارگذاری را می‌توان به

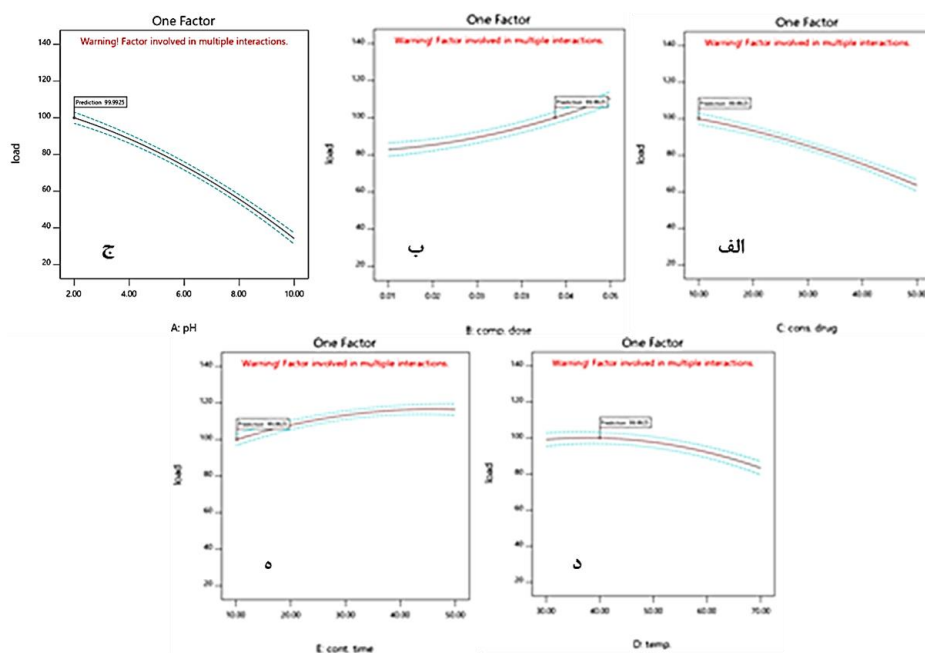
تغییرات انرژی آزاد گیبس نسبت داد. با توجه به اینکه فرایند جذب گرمازا و با کاهش بی‌نظمی همراه است، با توجه به رابطه ترمودینامیکی $\Delta G = \Delta H - T \Delta S$ ، افزایش دما باعث مثبت شدن تغییرات انرژی آزاد گیبس می‌شود و بارگذاری دارو کاهش می‌یابد. بنابراین، در دماهای پایین با منفی شدن تغییرات انرژی آزاد گیبس فرآیند جذب خودبه‌خودی است [۳۰].

رابطه بین بارگذاری تموزولامید و زمان تماس در شکل ۹-ه، نشان داده شده است. این شکل نشان می‌دهد که زمان مورد نیاز برای رسیدن به جذب تعادلی مستقیماً با بارگذاری متناسب است. آزمایش‌ها نشان داد که در 10 دقیقه اول، از 0 تا 10 دقیقه، بارگذاری تموزولامید به دلیل وجود مقدار زیاد سطح ذرات مزوپور در دسترس برای بارگذاری، سریع افزایش یافت. سپس، از 10 تا 50 دقیقه بارگیری داروی تموزولامید با گذشت زمان کاهش یافت و این به دلیل کاهش در دسترس بودن سطح ذرات مزوپور برای بارگذاری بود. با این حال، نمودار بارگذاری دارو پس از 50 دقیقه تقریباً افقی شد که نشان می‌دهد سطوح ذرات مزوپور پر (اشباع) شده‌اند یا به عبارتی به سطح جذب تعادلی رسیده‌اند. بهترین زمان بارگذاری 10 دقیقه اول بود [۳۱].

۳-۸- اثرات متقابل متغیرهای مستقل

اثرات متقابل متغیرهای وابسته بر بارگذاری دارو در شکل ۱۰ ارائه شده است. طبق شکل ۱۰-الف، با افزایش مقدار جاذب از 0.1 به 0.05 گرم بر لیتر و کاهش pH از 10 به 2 ، بارگذاری دارو افزایش می‌یابد، زمانی که پارامترهای دیگر ثابت نگه داشته شد. بیشترین بارگذاری دارو در $pH = 2$ و مقدار جاذب 0.04 گرم بر لیتر و pH بهینه برای بارگذاری دارو 2 به دست آمد. در شکل ۱۰-ب، هنگامی که غلظت اولیه دارو از 10 به 50 میلی‌گرم بر لیتر افزایش می‌یابد، درصد بارگذاری دارو در تمام مقادیر جاذب کاهش می‌یابد. با این حال، اثر متقابل بین غلظت بارگذاری دارو و مقدار جاذب، به ویژه در مقادیر پایین جاذب از نظر آماری ناچیز بود. شکل ۱۰-ج اثر متقابل بین pH و غلظت دارو را نشان می‌دهد. همانطور که در این شکل مشخص است، در حالی که pH و غلظت اولیه دارو کاهش می‌یابد، بارگذاری دارو افزایش می‌یابد. بنابراین، اثر متقابل pH و غلظت دارو قابل توجه است. کاهش بارگذاری دارو با افزایش غلظت اولیه دارو را می‌توان به

این دلیل نسبت داد که با افزایش غلظت دارو، تعداد مکان‌های فعال موجود روی سطح جاذب برای جذب تمام مولکول‌های دارو کافی نیست، بنابراین بارگذاری دارو کاهش می‌یابد [۳۳ و ۳۴].



شکل ۹: تاثیر پارامترهای مستقل بر میزان بارگذاری دارو، (الف) - اثر pH، (ب) - اثر مقدار نانوحامل، (ج) - اثر فلظت دارو، (د) - اثر دما، (و) - اثر زمان تماس

جاذب و حداکثر ظرفیت جذب را می‌توان با ایزوترم‌های تعادلی توصیف کرد. از این رو، مدل‌های لانگمویر، فروندلیچ و تمکین برای توصیف جذب داروی تموزولامید روی جاذب SBA-16 مورد مطالعه قرار گرفتند (شکل ۱۱). آزمایش‌های ایزوترم جذب در شرایط بهینه و غلظت‌های مختلف دارو ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰ و ۵۰ میلی‌گرم در لیتر انجام شد.

ایزوترم لانگمویر، جذب تک لایه و همگن مولکول‌های دارو را بر روی سطح جاذب توصیف می‌کند [۳۵]. شکل خطی ایزوترم لانگمویر به صورت معادله ۵ بیان می‌شود:

$$\frac{1}{q_e} = \frac{1}{q_m} + \left(\frac{1}{q_m K_L}\right) \frac{1}{C_e} \quad (5)$$

که در آن q_e (mg/g)، C_e (mg/L)، q_m (mg/g) و K_L (l/mg) و به ترتیب مقادیر داروی جذب شده در حالت تعادل، غلظت تعادلی ماده جذب‌شونده، حداکثر ظرفیت جذب و ثابت تعادل لانگمویر می‌باشند. مقادیر K_L و q_m از نمودار $1/C_e$ در مقابل $1/q_e$ محاسبه می‌شوند [۳۴].

ایزوترم فروندلیچ فرض می‌کند که جذب دارو بر روی سطح ناهمگن جاذب، چند لایه است. شکل خطی ایزوترم فروندلیچ به شرح معادله ۶ است:

$$\log q_e = \log k_F + \frac{1}{n} \log C_e \quad (6)$$

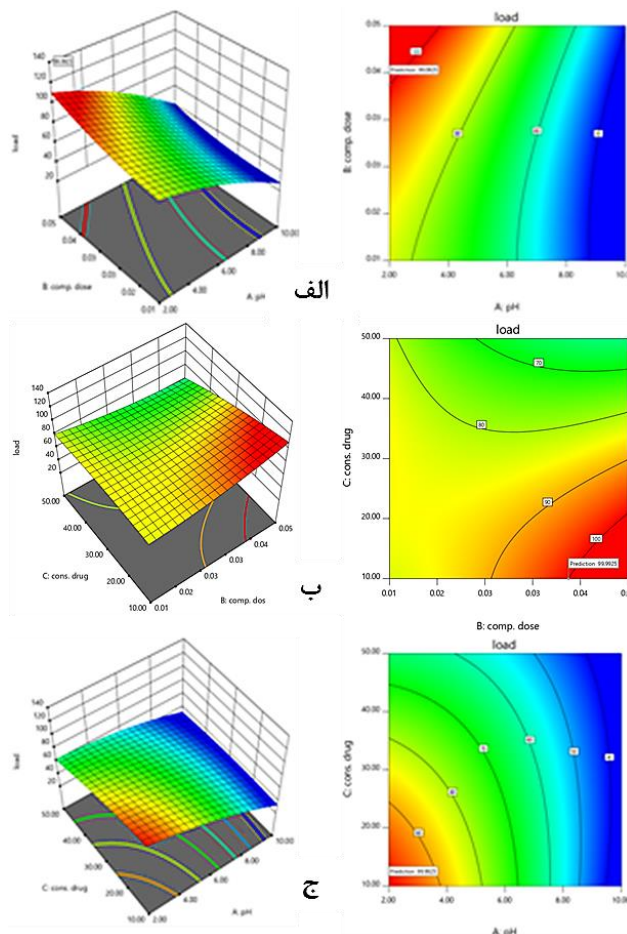
که در آن n (l/mg) و K_F (mg/g) و به ترتیب ثابت فروندلیچ و شدت جذب هستند. n و K_F را می‌توان از نمودار خطی $\log q_e$ در برابر $\log C_e$ تعیین کرد [۳۵].

ایزوترم تمکین برای جاذب‌هایی که در آنها مکان‌های فعال جذب از لحاظ انرژی یکسان نیستند و جذب شیمیایی که به شکل تک لایه انجام می‌گیرد، کاربرد دارد. فرم خطی ایزوترم تمکین براساس معادله ۷ تعریف می‌شود:

$$q_e = B_1 \ln C_e + \ln K_T \quad (7)$$

K_T ثابت ایزوترم تمکین و B_1 وابسته به گرمای فرآیند جذب سطحی می‌باشد. مقادیر B_1 و $\ln K_T$ با رسم نمودار $\ln C_e$ در مقابل q_e و تعیین معادله خط با استفاده از شیب و عرض از مبدا محاسبه می‌شوند [۳۶].

پارامترهای ایزوترم برای جذب داروی تموزولامید بر روی نانوحامل SBA-16 در جدول ۶ آورده شده است که در آن بالاترین ضریب همبستگی ۰/۹۹۶۴ مربوط به ایزوترم لانگمویر



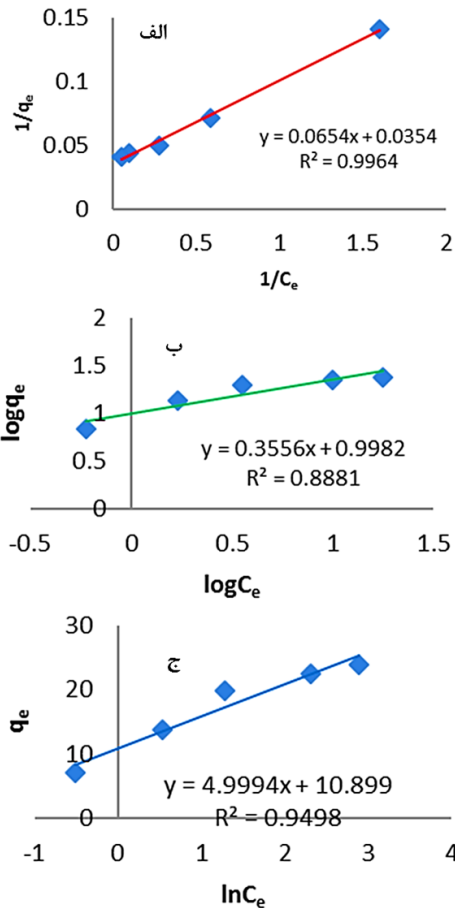
شکل ۱۰: تاثیر متقابل پارامترهای مستقل بر میزان بارگذاری دارو

۳-۹- بهینه‌سازی پارامترها

برای ارزیابی شرایط بهینه برای حداکثر بارگذاری دارو، ۵ متغیر pH، مقدار نانوحامل، غلظت اولیه دارو، دما و زمان تماس در محدوده پیشنهاد شده توسط نرم‌افزار مورد مطالعه قرار گرفتند. نرم افزار طراحی آزمایش، مقدار $pH = 2$ ، مقدار نانوحامل ۰/۰۴ گرم، غلظت دارو ۱۰ میلی‌گرم بر لیتر، دما ۴۰ درجه سلسیوس و زمان تماس را ۱۰ دقیقه به عنوان شرایط بهینه برای دستیابی به حداکثر بارگذاری دارو ۹۹/۹۹ درصد با مطلوبیت ۰/۹۹۷ پیشنهاد داد. آزمایش‌ها در شرایط بهینه میزان بارگذاری را ۹۸/۷۸ درصد نشان داد که در آن داده‌های تجربی بسیار نزدیک به مقدار پیش‌بینی شده بود که اعتبار و کیفیت مدل را تایید می‌کند.

۳-۱۰- ایزوترم جذب

ایزوترم جذب، انتقال ماده جذب‌شونده به جاذب را در شرایط تعادل تعیین می‌کند. رفتارهای متقابل بین مولکول‌های دارو و



شکل ۱۱: الف) ایزوترم لانگمویر، ب) ایزوترم فروندلیچ، ج) ایزوترم تمکین جذب داروی تموزولامید بر روی نانوحامل SBA-16

است که نشان می‌دهد داده‌های جذب به خوبی با ایزوترم لانگمویر برازش داده شده‌اند.

جدول ۶: پارامترهای ایزوترم برای جذب داروی تموزولامید بر روی نانوجذب SBA-16

پارامتر	ایزوترم جذب
لانگمویر	
q_{max} (mg.g ⁻¹)	۲۸/۲۴
K_L (l/mg)	۰/۵۴
R^2	۰/۹۹۶۴
فروندلیش	
n	۲/۸۱
K_F (mg ^{-1(1/n)} L ^{1/n} g ⁻¹)	۹/۹۵
R^2	۰/۸۸۸۱
تمکین	
B	۴/۹۹۹۴
K_T (mg ^{-1(1/n)} L ^{1/n} g ⁻¹)	۸/۸۴
R^2	۰/۹۴۹۸

۳-۱۱- ترمودینامیک جذب

مطالعات ترمودینامیک برای ارزیابی خودبخودی بودن یا نبودن فرآیند جذب ضروری است. همچنین به شناسایی گرماگیر یا گرمازا بودن فرآیند جذب کمک می‌کند. ترمودینامیک جذب در دماهای مختلف برای تخمین اثر دما بر فرآیند جذب دارو مورد مطالعه قرار گرفت [۳۷]. پارامترهای مختلف ترمودینامیکی، مانند تغییرات آنتالپی ΔH^0 ، تغییرات آنتروپی ΔS^0 و تغییرات انرژی آزاد گیبس ΔG^0 ، را می‌توان از معادلات ۷ تا ۱۰ ارزیابی کرد.

$$K = \frac{q_e}{c_e} \quad (7)$$

$$\Delta G^0 = -RT \ln K \quad (8)$$

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T \Delta S^0 \quad (9)$$

$$\ln K = \frac{\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R} \quad (10)$$

۳-۱۲- سینتیک جذب

سرعت واکنش سریع، زمان تماس کوتاه و ظرفیت جذب قابل توجه شرایط ضروری برای یک فرآیند جذب موثر هستند. برای روشن شدن بهتر ویژگی‌های فرآیند جذب، از ۳ مدل سینتیک، شبه مرتبه اول، شبه مرتبه دوم و انتشار درون ذره‌ای در شرایط بهینه برای توصیف تغییر تعداد مؤثر مکان‌های فعال در سطح جاذب در طول جذب استفاده شد (شکل ۱۳).

مدل شبه مرتبه اول به صورت معادله ۱۱ بیان می‌شود:

$$\ln(q_e - q_t) = -k_1 t - \ln q_e \quad (11)$$

که در آن q_e (mg/g) و q_t (mg/g) ظرفیت جذب در لحظه تعادل و زمان t است. k_1 (min^{-1}) و t به ترتیب ثابت سرعت و زمان واکنش هستند. K_1 و q_e به ترتیب از نمودار خطی $\ln(q_e - q_t)$ در برابر زمان محاسبه می‌شوند [۳۹].

مدل شبه مرتبه دوم با معادله ۱۲ بیان می‌شود:

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_e^2} + \frac{1}{q_e} t \quad (12)$$

که در آن k_2 (g/mg min) ثابت سرعت شبه مرتبه دوم است. q_e و k_2 از شیب و عرض از مبدا نمودار خطی t/q_t در برابر t تعیین می‌شود [۴۰].

سینتیک انتشار درون ذره‌ای فرض می‌کند که انتشار درون ذره‌ای مولکول‌های دارو بر روی جاذب مرحله محدود کننده سرعت در فرآیند جذب است [۴۱]. مدل انتشار درون ذره‌ای به صورت معادله ۱۳ بیان می‌شود:

$$q_t = k_{id} t^{1/2} + C \quad (13)$$

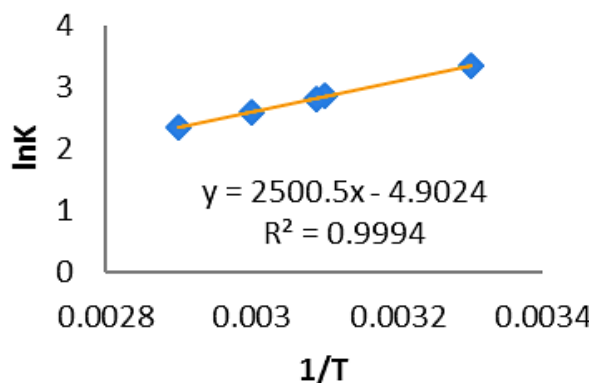
پارامترهای سینتیک برای بارگذاری دارو توسط نانوحامل SBA-16 در جدول ۹ آورده شده است. ضرایب همبستگی در این جدول نشان می‌دهد که داده‌های جذب از مدل شبه مرتبه دوم پیروی می‌کنند ($R^2 = 0.9992$).

جدول ۹: پارامترهای سینتیک برای جذب داروی تموزولامید روی نانوحامل SBA-

16	
پارامتر	مدل سینتیک
شبه مرتبه اول	
q_e (mg.g^{-1})	۱/۴۹

که در آن، K ثابت تعادل، T دمای جذب بر حسب کلین و R نشان دهنده ثابت جهانی گاز (8.314 J/mol.K) است. با استفاده از شیب و عرض از مبدا نمودار $\ln K$ بر حسب $1/T$ مقدار ΔH^0 و ΔS^0 بدست می‌آید.

مطابق با شکل ۱۲، مقدار منفی آنتالپی نشان داد که فرآیند جذب داروی تموزولامید بر روی نانوحامل SBA-16 گرمازا می‌باشد. مقدار آنتروپی نیز در فرآیند جذب به دلیل، قرار گرفتن مولکول‌های جذب‌شونده بر روی سطح نانوحامل و در نتیجه منظم‌تر شدن آنها کاهش می‌یابد، علامت منفی آنتروپی نیز به همین دلیل است. مقادیر منفی بدست آمده برای انرژی آزاد گیبس نشان دهنده، خودبخودی بودن فرآیند جذب داروی تموزولامید توسط نانوحامل SBA-16 می‌باشد، مطابق با نتایج بدست آمده مقدار ΔG^0 با کاهش دما، افزایش می‌یابد، که براساس معادله ۹ و با توجه به مقادیر منفی آنتروپی و آنتالپی، کاهش انرژی آزاد گیبس دور از انتظار نیست [۳۸].



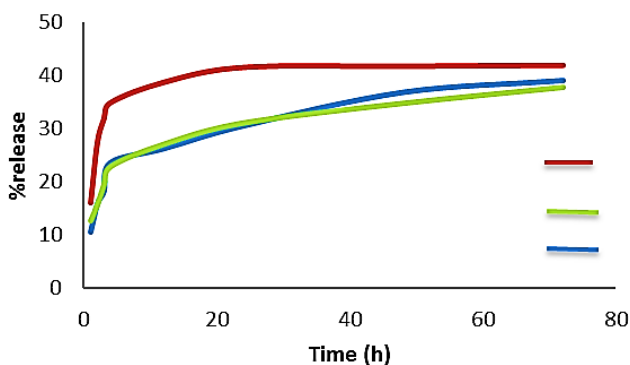
شکل ۱۲: نمودار ترمودینامیک بارگذاری داروی تموزولامید بر روی نانوحامل SBA-16

جدول ۸: مقادیر پارامترهای ترمودینامیکی بارگذاری دارو

۳۴۳	۳۳۳	۳۲۳	۳۱۳	۳۰۳	دما (کلین)
۲/۳۶	۲/۶۴	۲/۸۷	۲/۹۶	۳/۴۲	$\ln K$
					ΔH^0 (Kj. mol^{-1})
-۲۰/۷۸					
					ΔS^0 (Kj. mol^{-1})
-۰/۰۴۰					
-۷/۰۶	-۷/۴۶	-۷/۸۶	-۸/۲۶	-۸/۶۶	ΔG^0 (Kj. mol^{-1})
۰/۹۹۴۴					R^2

۳-۱۳- رهایش دارو

نمودار رهایش دارو در سه محیط اسیدی (نمودار قرمز رنگ)، محیط قلیایی (نمودار آبی رنگ) و محیط خنثی (نمودار سبز رنگ) در شکل ۱۴ مشاهده می‌شود. همان‌طور که مشاهده می‌شود سرعت رهایش داروی تموزولامید در محیط اسیدی با $\text{pH} = 4/8$ در مقایسه با محیط‌های قلیایی و خنثی با pH های به ترتیب $7/4$ و $6/8$ بیشتر است، طوری که پس از ۷۲ ساعت ۴۲٪ دارو در محیط اسیدی، ۳۹٪ در محیط قلیایی و ۳۷٪ در محیط خنثی از داروی تموزولامید از نانوحامل SBA-16 آزاد شده است. افزایش رهایش دارو در محیط اسیدی به دلیل حلالیت بیشتر تموزولامید در pH های پایین می‌باشد. از سوی دیگر، SBA-16 یک ترکیب تبادلگر کاتیون می‌باشد و در pH های پایین بلافاصله تموزولامید را با H^+ محیط مبادله می‌کند. همچنین، در ساعات اولیه رهایش، به دلیل آزاد شدن مولکول‌های داروی جذب شده در سطح نانوحامل رهش دارو انفجاری می‌باشد، سپس به دلیل آزاد شدن مولکول‌های داروی جذب شده درون حفرات نانوحامل رهش دارو آرام و پایدار می‌شود. این نتایج با مطالعات ژانگ در سال ۲۰۱۲ برای آزادسازی دارو از نانوذرات سیلیس مزوپور مطابقت دارد [۴۲ و ۴۳].

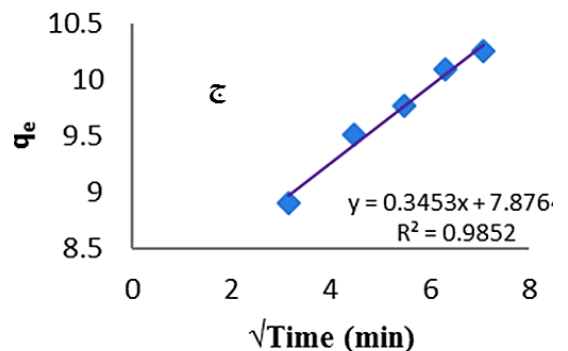
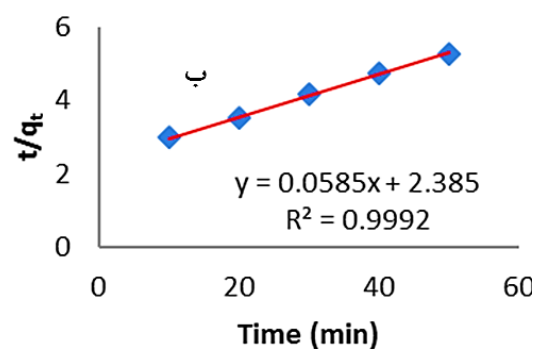
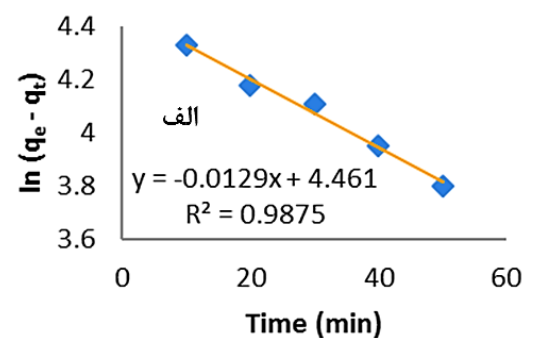


شکل ۱۴: رهایش داروی تموزولامید در سه محیط اسیدی، قلیایی و خنثی

۴- نتیجه گیری

در این پژوهش، مزوحفره سیلیکاتی SBA-16 به روش سل-ژل سنتز شد و کاربرد آن به عنوان حامل برای داروی ضدسرطان تموزولامید مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از آنالیز XRD نشان داد که SBA-16 با شبکه مکعبی با نظم ساختاری خیلی

k_1 (min^{-1})	۰/۰۱۲۹
R^2	۰/۹۸۷۵
شبه مرتبه دوم	
q_e (mg.g^{-1})	۱۷/۰۹
k_2 ($\text{mg.g}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	۰/۰۰۱۴
R^2	۰/۹۹۹۲
درون ذره‌ای	
C (mg.g^{-1})	۷/۱۷۶۴
k_{id} ($\text{mg.g}^{-1}.\text{min}^{-1/2}$)	۰/۳۴۵۳
R^2	۰/۹۸۵۲



شکل ۱۳: (الف) سینتیک شبه مرتبه اول، (ب) سینتیک شبه مرتبه دوم، (ج) سینتیک درون ذره‌ای بارگذاری داروی تموزولامید

[4] S. Adepu, S. Ramakrishna, "Controlled drug delivery systems: current status and future directions," *Molecules*, 26(19), 5905, 2021.

[5] R. A. Mitran, M. Deaconu, C. Matei, C., D. Berger, "Mesoporous silica as carrier for drug-delivery systems," In *Nanocarriers for drug delivery*, 193, 351-374, 2019.

[6] J. A. S. Costa, R. A. de Jesus, D. O. Santos, J. B. Neris, R. T. Figueiredo, C. M. Paranhos, "Synthesis, functionalization, and environmental application of silica-based mesoporous materials of the M41S and SBA-n families: A review," *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9(3), 105259, 2021.

[7] D. C. F. Soares, L. M. Soares, A. M. de Goes, E. M. Melo, A. L. B. de Barros, T. C. Bicalho, M. L. Tebaldi, "Mesoporous SBA-16 silica nanoparticles as a potential vaccine adjuvant against *Paracoccidioides brasiliensis*," *Microporous and Mesoporous Materials*, 291, 109676, 2020.

[8] T. W. Kim, R. Ryoo, M. Kruk, K. P. Gierszal, M. Jaroniec, S. Kamiya, O. Terasaki, "Tailoring the pore structure of SBA-16 silica molecular sieve through the use of copolymer blends and control of synthesis temperature and time," *The Journal of Physical Chemistry B*, 108(31), 11480-11489, 2004.

[9] O. C. Gobin, Y. Wan, D. Zhao, F. Kleitz, S. Kaliaguine, "Mesostructured silica SBA-16 with tailored intrawall porosity part 1: Synthesis and characterization," *The Journal of Physical Chemistry C*, 111(7), 3053-3058, 2007.

[10] C. Sun, P. Beaunier, P. Da Costa, "Effect of ceria promotion on the catalytic performance of Ni/SBA-16 catalysts for CO₂ methanation,"

خوب سنتز شده است. پارامترهای تاثیرگذار بر بارگذاری دارو شامل pH، مقدار نانوحامل، غلظت دارو، دما و زمان تماس با استفاده از نرم افزار طراحی آزمایش روش سطح پاسخ بهینه سازی شدند. مطابق با نتایج بدست آمده pH بیشترین تاثیر و زمان تماس کمترین تاثیر را بر بارگذاری دارو دارد. نرم افزار مقادیر بهینه برای pH = ۲، مقدار نانوحامل ۰/۰۴ گرم، غلظت دارو ۱۰ میلی گرم بر لیتر، دما ۴۰ درجه سلسیوس و زمان تماس ۱۰ دقیقه برای دستیابی به حداکثر میزان بارگذاری دارو (۹۸/۷۸ درصد) را پیشنهاد داد. مطالعات ایزوترم انجام شده از بین سه ایزوترم لانگمویر، فروندلیچ و تمکین نشان داد که فرآیند جذب داروی تموزولامید با ایزوترم لانگمویر مطابقت بالایی دارد. براساس مطالعات ترمودینامیکی جذب داروی تموزولامید بر روی نانوحامل SBA-16 یک فرآیند گرمازا و خودبه خودی می باشد. بررسی سرعت جذب توسط سه مدل سینتیک شبه مرتبه اول، سینتیک شبه مرتبه دوم و مدل درون ذره ای نشان داد که جذب داروی تموزولامید توسط نانوجاذب با مدل شبه مرتبه دوم سازگاری و مطابقت دارد. مطابق با نتایج بدست آمده مزوپور SBA-16 می تواند به عنوان یک سیستم دارورسانی ایده آل برای داروی تموزولامید مورد استفاده قرار گیرد.

مراجع

[1] Z. Hu, Y. Mi, H. Qian, N. Guo, A. Yan, Y. Zhang, X. Gao, "A potential mechanism of temozolomide resistance in glioma-ferroptosis," *Frontiers in oncology*, 10, 897, 2020.

[2] A. Saberinasab, H. Raissi, H. Hashemzadeh, "Understanding the effect of vitamin B6 and PEG functionalization on improving the performance of carbon nanotubes in temozolomide anticancer drug transportation," *Journal of Physics D: Applied Physics*, 52(39), 395402, 2019.

[3] A. Dey, S. A. Islam, R. Patel, M. Acevedo-Duncan, "The interruption of atypical PKC signaling and Temozolomide combination therapy against glioblastoma," *Cellular Signalling*, 77, 109819, 2021.

- Methodology (RSM)” Applied Catalysis B: Environmental, 260, 118049, 2020.
- [17] K. Sayadi, A. Rahdar, M. R. Hajinezhad, S. Nikazar, M. A. B. H. Susan, “Atorvastatin-loaded SBA-16 nanostructures: Synthesis, physical characterization, and biochemical alterations in hyperlipidemic rats,” Journal of Molecular Structure, 1202, 127296, 2020.
- [18] V. Vatanpour, H. Rabiee, M. H. D. A. Farahani, M. Masteri-Farahani, M. Niakan, “Preparation and characterization of novel nanoporous SBA-16-COOH embedded polysulfone ultrafiltration membrane for protein separation,” Chemical Engineering Research and Design, 156, 240-250, 2020.
- [19] K. Sayyadi, P. Mohammadi, M. Abaszadeh, H. Sheibani, “Au Nanoparticles Immobilized in Fe₃O₄/SBA-16 Functionalized Melamine – α – Chloroacetic Acid as a Recoverable Nanocatalyst for Reduction of Dye Pollutants in Water,” ChemistrySelect, 4(25), 7609-7615, 2019.
- [20] P. Pourdayhimi, P. W. Koh, M. M. Salleh, H. Nur, S. L. Lee, “Zinc oxide nanoparticles-immobilized mesoporous hollow silica spheres for photodegradation of sodium dodecylbenzenesulfonate,” Australian Journal of Chemistry, 69(7), 790-797, 2016.
- [21] F. Akti, “The effect of potassium modification on structural properties and catalytic activity of copper and iron containing SBA-16 catalysts for selective oxidation of ethanol,” Materials Chemistry and Physics, 227, 21-28, 2019.
- [22] A. Dalvand, R. Nabizadeh, M. R. Ganjali, M. Khoobi, S. Nazmara, A. H. Mahvi, “Modeling of Reactive Blue 19 azo dye removal from colored Catalysis Science & Technology, 10(18), 6330-6341, 2020.
- [11] M. H. Fekri, S. Soleymani, M. Razavi Mehr, B. Akbari-adergani, “Synthesis and characterization of mesoporous ZnO/SBA-16 nanocomposite: Its efficiency as drug delivery system” Journal of Non-Crystalline Solids, 591, 121512, 2022.
- [12] S. Sarkar, N. Tiwari, M. Behera, S. Chakraborty, K. Jhingran, K. Sanjay, S. K. Tripathy, “Facile synthesis, characterization and application of magnetic Fe₃O₄-coir pith composites for the removal of methyl violet from aqueous solution: Kinetics, isotherm, thermodynamics and parametric optimization” Journal of the Indian Chemical Society, 99(5), 100447, 2022.
- [13] F. Ghorbani, S. Kamari, “Core-shell magnetic nanocomposite of Fe₃O₄@SiO₂@NH₂ as an efficient and highly recyclable adsorbent of methyl red dye from aqueous environments,” Environmental Technology & Innovation, 14, 100333, 2019.
- [14] T. M. Albayati, I. K. Salih, H. F. Alazzawi, “Synthesis and characterization of a modified surface of SBA-15 mesoporous silica for a chloramphenicol drug delivery system,” Heliyon, 5(10), 2019.
- [15] R. Gupta, S. K. Gupta, D. D. Pathak, “Selective adsorption of toxic heavy metal ions using guanine-functionalized mesoporous silica [SBA-16-g] from aqueous solution,” Microporous and Mesoporous Materials, 288, 109577, 2019.
- [16] S. Madadi, L. Charbonneau, J. Y. Bergeron, S. Kaliaguine, “Aerobic epoxidation of limonene using cobalt substituted mesoporous SBA-16 Part 1: Optimization via Response Surface

ethylenediamine post-modified metal-organic framework as a carrier: optimization using RSM,” *Journal of Porous Materials*, 1-17, 2023.

[28] E. Nazari zadeh, S. Fozooni, E. Tavakkoli Nejad, M. Khaleghi, “Synthesis of Fe₃O₄@MCM41 and Kaolinite Coated with Ethyl 2-((3-(Triethoxysilyl) Propylamino)(Phenyl) methyl)-3-Oxobutanoate and their Applications in Heavy Metal Removal and Drug Delivery: Optimization Study Using RSM,” *Silicon*, 1-28, 2023.

[29] S. Soleymani, M. Razavi Mehr, M. H. Fekri, F. Saki, “Modification of SBA-16 surface by-NH₂ group and its application as adsorbent,” *Chemical Papers*, 1-13, 2023.

[30] M. H. Fekri, F. Saki, M. Razavi-mehr, S. Soleymani, “Preparation of SBA-16 silicate nanoabsorbent by green method from reed plant stem, using it to remove Phenolphthalein pollutant and investigating effective factors by RSM method,” *Applied Chemistry*, 9-26, 2023.

[31] N. T. Fard, H. A. Panahi, M. D. Banadaki, E. Moniri, E. R. Soltani, “Surface Modification of Graphene Oxide by Functionalized Dendritic Polyesters Based on Phthalic Acid and Pentaerythritol as a Novel Nanoplatfrom for Sustained Drug Delivery: Statistical Optimization using Response Surface Methodology and Release Kinetics Modelling,” *Materials Today Communications*, 106476, 2023.

[32] B. B. Mohammed, A. Hsini, Y. Abdellaoui, H. Abou Oualid, M. Laabd, M. El Ouardi, N. Tijani, “Fe-ZSM-5 zeolite for efficient removal of basic Fuchsin dye from aqueous solutions: Synthesis, characterization and adsorption process optimization using BBD-RSM modeling,” *Journal*

textile wastewater using L-arginine-functionalized Fe₃O₄ nanoparticles: Optimization, reusability, kinetic and equilibrium studies,” *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 404, 179-189, 2016.

[23] A. Reghioua, D. Barkat, A. H. Jawad, A. S. Abdulhameed, A. A. Al-Kahtani, Z. A. ALOthman, “Parametric optimization by Box-Behnken design for synthesis of magnetic chitosan-benzil/ZnO/Fe₃O₄ nanocomposite and textile dye removal,” *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9(3), 105166, 2021.

[24] A. Mirzaei, L. Yerushalmi, Z. Chen, F. Haghghat, “Photocatalytic degradation of sulfamethoxazole by hierarchical magnetic ZnO@g-C₃N₄: RSM optimization, kinetic study, reaction pathway and toxicity evaluation,” *Journal of hazardous materials*, 359, 516-526, 2018.

[25] I. Jaswir, D. Noviendri, M. Taher, F. Mohamed, F. Octavianti, W. Lestari, B. B. Hamad Almansori, “Optimization and formulation of fucoxanthin-loaded microsphere (F-LM) using response surface methodology (RSM) and analysis of its fucoxanthin release profile,” *Molecules*, 24(5), 947, 2019.

[26] X. Zhang, J. Zhou, Y. Xu, “Optimized parameters for the preparation of silk fibroin drug - loaded microspheres based on the response surface method and a genetic algorithm – backpropagation neural network model,” *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 109(1), 6-18, 2021.

[27] S. Afrashteh, N. Nouri, P. Banihashem, A. Hoseinpour Kasgari, P. Valipour, E. Binaeian, “Methotrexate drug uptake through dimethyl

- [39] J. Wang, X. Guo, "Adsorption kinetic models: Physical meanings, applications, and solving methods," *Journal of Hazardous materials*, 390, 122156, 2020.
- [40] E. D. Revellame, D. L. Fortela, W. Sharp, R. Hernandez, M. E. Zappi, "Adsorption kinetic modeling using pseudo-first order and pseudo-second order rate laws: A review," *Cleaner Engineering and Technology*, 1, 100032, 2020.
- [41] M. A. Hubbe, S. Azizian, S. Douven, "Implications of apparent pseudo-second-order adsorption kinetics onto cellulosic materials: A review," *BioResources*, 14(3), 2019.
- [42] B. Jadach, A. Feliczak-Guzik, I. Nowak, B. Milanowski, H. Piotrowska-Kempisty, M. Murias, J. Lulek, "Modifying release of poorly soluble active pharmaceutical ingredients with the amine functionalized SBA-16 type mesoporous materials," *Journal of Biomaterials Applications*, 33(9), 1214-1231, 2019.
- [43] L. Zauška, E. Beňová, M. Urbanová, J. Brus, V. Zeleňák, V. Hornebecq, M. Almáši, "Adsorption and release properties of drug delivery system naproxen-SBA-15: Effect of surface polarity, sodium/acid drug form and pH," *Journal of Functional Biomaterials*, 13(4), 275, 2022.
- of *Environmental Chemical Engineering*, 8(5), 104419, 2020.
- [33] J. K. Kang, Y. G. Kim, S. C. Lee, H. Y. Jang, S. H. Yoo, S. B. Kim, "Artificial neural network and response surface methodology modeling for diclofenac removal by quaternized mesoporous silica SBA-15 in aqueous solutions," *Microporous and Mesoporous Materials*, 328, 111497, 2021.
- [34] M. A. Al-Ghouti, D. A. Da'ana, "Guidelines for the use and interpretation of adsorption isotherm models: A review," *Journal of hazardous materials*, 393, 122383, 2020.
- [35] M. M. Majd, V. Kordzadeh-Kermani, V. Ghalandari, A. Askari, M. Sillanpää, "Adsorption isotherm models: A comprehensive and systematic review (2010–2020)," *Science of The Total Environment*, 812, 151334, 2022.
- [36] J. Wang, X. Guo, "Adsorption isotherm models: Classification, physical meaning, application and solving method," *Chemosphere*, 258, 127279, 2020.
- [37] E. C. Lima, A. Hosseini-Bandegharai, J. C. Moreno-Piraján, I. Anastopoulos, I. "A critical review of the estimation of the thermodynamic parameters on adsorption equilibria. Wrong use of equilibrium constant in the Van't Hoof equation for calculation of thermodynamic parameters of adsorption," *Journal of molecular liquids*, 273, 425-434, 2019.
- [38] C. Osagie, A. Othmani, S. Ghosh, A. Malloum, Z. K. Esfahani, S. Ahmadi, "Dyes adsorption from aqueous media through the nanotechnology: A review," *Journal of Materials Research and Technology*, 14, 2195-2218, 2021.



Synthesis and identification of nanoceramic SBA-16 by green method and its application as temozolamide drug delivery system

Samaneh Soleymani; Maryam Razavimehr.; Mohammah Hossein Fekri*

Department of Chemistry, Faculty of Basic Sciences, Ayatollah Boroujerdi University (RA), Boroujerd, Iran

Abstract:

In this study, the mesostructure of SBA-16 was used as a drug carrier. The physicochemical characteristics were determined by X-ray diffraction (XRD), Fourier transform spectroscopy (FTIR), scanning electron microscopy (SEM), transmission electron microscopy (TEM) and elemental analysis (EDX) to confirm the structure of SBA-16 after synthesis. The effect of effective parameters on drug loading, including pH, initial drug concentration, amount of nanocarrier, temperature and contact time was investigated using response surface method (RSM), central compound model (CCD) by design of experiment software (DOE). Drug release in three simulated body environments at 37 degrees Celsius, including neutral environment with 6.8, acidic with 4.8 and alkaline with 7.4 at times 1, 2, 3, 4, 12, 24, 48 and 72 The watch was read. The data obtained from isotherm and drug loading kinetics studies showed that the drug loading process follows the Langmuir isotherm with $R^2=0.9964$ and the pseudo-second order kinetic model with $R^2=0.9992$. Also, thermodynamic studies showed that drug loading on SBA-16 nanocarrier is an exothermic and spontaneous process.

Keywords: Drug loading, drug release, mesoporous silica nanoparticles, drug delivery systems, temozolamide, experiment design