

سنتز مزوپور SBA-16/ZnO به روش سبز به عنوان یک سیستم حامل داروهای ضد سرطان

نادیا فکری^۱، مریم رضوی مهر^۲

^۱ پایه دهم، دبیرستان فرزنانگان دوره دوم، بروجرد، لرستان

^۲ استاد راهنما، دکترای شیمی معدنی، گروه شیمی، دانشگاه آیت الله بروجردی، بروجرد، لرستان

چکیده: در این مطالعه، مزوساختار جدید SBA-16/ZnO به روش سبز تهیه و به عنوان نانوحامل برای بارگیری و آزادسازی داروی ضد سرطان لوموستین استفاده شد. برای شناسایی و مشخصه‌یابی خصوصیات نانوساختارهای SBA-16 و SBA-16/ZnO از چندین روش شناسایی مانند پراش اشعه‌ی ایکس (XRD)، طیف‌سنجی تبدیل فوری (FT-IR)، ایزوترم جذب-اجذب نیتروژن (N₂ BET)، آنالیز عنصری (EDAX)، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) و میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) استفاده شد. رهائش دارو در سه محیط مختلف در دمای ۳۷ درجه‌ی سلسیوس از جمله محیط آبی با pH = ۶/۸، اسیدی با pH = ۴/۸ و قلیایی با pH = ۷/۴ در زمان‌های ۱، ۲، ۳، ۴، ۱۲، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت مطالعه شد. نتایج، یک آزادسازی کنترل شده را نشان داد. بنابراین می‌توان این نانوکامپوزیت جدید سبز را به عنوان نانوحامل مناسب در رهائش داروهای ضد سرطان پیشنهاد داد.

کلمات کلیدی: SBA-16/ZnO، رهائش دارو، نانوذرات سیلیس مزوپور، سیستم‌های دارورسانی، لوموستین

۱- مقدمه

استفاده از نانوذرات سیلیکاتی مزوپور برای انتقال و رهاسازی هدفمند دارو در اوایل سال ۱۹۸۳ گزارش شد [۱]. از آن به بعد این نانوذرات به خاطر زیست‌سازگاری بالا و فرمولاسیون راحت با دارو، به طور گسترده به عنوان حامل دارویی مطرح شدند. پس از حدود ده سال نانوذرات سیلیسکاتی به یک سامانه‌ی رایج در انتقال دارو تبدیل شدند. طیف گسترده‌ای از داروها از قبیل ملکول‌های کوچک، ملکول‌های حساس به نور، پروتئین‌ها، ملکول‌های وراثتی با حامل‌های سیلیکا در درمان بیماری‌هایی از قبیل سرطان، پارکینسون و بیماری‌های قلبی مورد استفاده قرار گرفتند. این دسته از ترکیبات مزومتخلخل دارای ساختاری منظم و توزیع باریک منافذ می‌باشد [۲].

ترکیبات سانتا بابارا آمورفوس (SBA) از جدیدترین ترکیبات سیلیکاتی مزوپور هستند که در سال ۱۹۹۸ توسط پژوهشگران دانشگاه سانتا باربارا در ایالت کالیفرنیا آمریکا سنتز شدند. از اعضای این خانواده می‌توان به SBA-1، SBA-2، SBA-3، SBA-8، SBA-15 و SBA-16 اشاره کرد. خانواده‌ی SBAها دارای اندازه‌ی حفرات ۳۰۰-۵۰۰ آنگستروم بوده که نشان دهنده‌ی بزرگتر بودن حفرات و دیواره‌های منافذ ضخیم‌تر، در مقایسه با سایر اعضای خانواده‌ی مبتنی بر سیلیس می‌باشد [۳]. مساحت سطح از ۶۰۰-۱۰۰۰ مترمربع برگرم و حجم منافذ ۱/۳-۰/۶ سانتی‌مترمکعب برگرم گزارش شده است. این گروه از نانوذرات سیلیس مزوپور می‌توانند تحت شرایط اسیدی با استفاده از کopolymerها به عنوان عامل هدایت کننده‌ی ساختار و تترائیل اورتوسیلیکات به عنوان منبع سیلیس ساخته شوند [۴].

روش ساخت و کنترل دقیق شرایط واکنش، خواص کلیدی مزوپورهای سیلیکاتی مانند اندازه‌ی منافذ، اندازه‌ی ذرات، مورفولوژی و مساحت سطح را تعیین می‌کند. بنابراین انتخاب روش سنتز مناسب و کنترل شرایط واکنش از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. مواد مزوپور را می‌توان با تکنیک‌های مختلفی از جمله: فرآیند سل-ژل، تکنیک‌های کریستال مایع، تکنیک‌های ماکروویو و روش استوبر سنتز نمود [۵]. روش مورد استفاده در این پژوهش برای سنتز SBA-16 سل-ژل می‌باشد که از ترکیبات ساقه‌ی نی به عنوان منبع سیلیس استفاده شد. فرآیند سل-ژل یک روش

شیمیایی مرطوب است که به طور گسترده‌ای در زمینه‌های علوم مواد و مهندسی سرامیک استفاده می‌شود. استفاده از مواد فعال سطحی یا سورفکتانت به عنوان عامل هدایت کننده‌ی ساختار و پیش‌ماده‌ی سیلیس به عنوان منبع سیلیس و کاتالیزور می‌باشد [۶].

نانوذرات ZnO برای کاربردهای مختلف در بسیاری از زمینه‌ها از جمله پزشکی مورد مطالعه قرار گرفته است. ZnO به دلیل سهولت سنتز، غیرسمی بودن و هزینه‌ی نسبتاً کم آن از نظر صنعتی قابل توجه است. از نانوذرات ZnO در رنگ، ضدآفتاب، تولید پلاستیک و لاستیک، محصولات الکترونیکی، دارویی و غیره استفاده می‌شود. همچنین برای درمان سلول‌های سرطانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. نانوذرات ZnO نسبت به روش‌های شیمی درمانی معمول که معمولاً مورد استفاده قرار می‌گیرند، تاثیر بیشتری در برابر سلول‌های تومور از خود نشان می‌دهد، به همین دلیل از ZnO نیز به عنوان حامل دارو استفاده می‌شود. در میان اکسیدهای مختلف فلزی، اکسید روی در سیستم مدرن تحویل دارو در نظر گرفته شده است زیرا ساخت آن آسان است، ساختار قابل تنظیم ارزان‌تر، غیرسمی، ظرفیت بارگیری بالای دارو، توانایی آزادسازی کنترل شده‌ی دارو و تحویل هدفمند دارو را دارد. علاوه بر این، ZnO طیف گسترده‌ای از فعالیت ضد میکروبی و ضد سرطانی را نشان می‌دهد. سازمان غذا و داروی ایالات متحده، ZnO را به عنوان ماده‌ای ایمن شناخته است [۷].

در سیستم‌های دارورسانی سنتی نظیر مصرف خوراکی یا تزریق وریدی، دارو در سراسر بدن از طریق سیستم گردش خون توزیع می‌شود و به دلیل توزیع دارو در سراسر بدن، تنها درصد کمی از دارو به بافت‌های مورد نظر می‌رسد. هدف دارورسانی هدفمند افزایش غلظت دارو در بافت مورد نظر و کاهش غلظت آن در سایر بافت‌ها است. امروزه، بیشتر تلاش‌ها در این زمینه، به روی توسعه‌ی دارورسانی به بافت هدف به عنوان مثال بافت‌های سرطانی و رها شدن تدریجی دارو از حامل‌های دارورسان متمرکز شده است. برای رسیدن به این هدف سیستم‌های طراحی شده باید به گونه‌ای باشند که سبب عدم تحریک سیستم دفاعی بدن شده و حامل‌ها بتوانند مدت زمان طولانی‌تری در جریان خون باقی مانده و به میزان بیشتری به بافت هدف برسند. مقصود از سیستم‌های دارورسانی هدفمند، افزایش طول عمر دارو، اختصاصی کردن جایگاه رها شدن و برهم‌کنش کنترل شده دارو با بافت مورد نظر است [۸].

گلیوبلاستوما شایع‌ترین تومور بدخیم مغزی در بزرگسالان است. درمان تومورها به ویژه گلیوبلاستوما، یک مساله‌ی چالش برانگیز است زیرا متوسط زمان زنده ماندن برای بیماران کمتر از یک سال است.

لوموستین (LUM) یک عامل آلکیل کننده از نوع نیتروزوره است. لوموستین و متابولیت‌های آن عملکرد DNA و RNA را مختل می‌کند. این یک فاز چرخه سلولی غیر اختصاصی است. سرطان‌ها هنگامی تشکیل می‌شوند که برخی سلول‌های داخل بدن به طور غیرقابل کنترل و غیر طبیعی تکثیر می‌شوند. سپس این سلول‌ها در بافت‌های مجاور گسترش یافته و آنرا از بین می‌برند. لوموستین با کاهش سرعت این روند عمل می‌کند. با آسیب رساندن به DNA (ماده ژنتیکی درون سلول‌ها) سلول‌های سرطانی را از بین می‌برد و از تقسیم آنها جلوگیری می‌کند. استفاده از نانوحامل‌ها یک استراتژی جدید است که می‌تواند مشکلات LUM را برطرف کرده و به مقدار بالای داروها برسد. مطالعات متعددی وجود دارد مبنی بر اینکه نانوحامل‌ها می‌توانند کارایی LUM را افزایش و سمیت را کاهش دهند. این مطالعات نشان داد که ترکیبی از LUM و حامل باعث افزایش کارایی LUM و کاهش اثرات جانبی حاصل از آن می‌شود [۹].

در سال ۲۰۱۹، آلبایاتی [۱۰] و همکاران یک سیستم تحویل دارو مبتنی بر نانوذرات سیلیس مزوپور SBA-15 به عنوان حامل برای داروی پردنیزولون طراحی کردند. در این پژوهش مشخص شد که حداکثر بازدهی بارگیری دارو ۳۷/۲ درصد، برای مزوپور SBA-15 در $pH = 2$ ، مقدار جذب ۰/۱۲ گرم، زمان تماس ۲۴ ساعت و غلظت ۲۰ میلی گرم بر لیتر از دارو به دست آمد. مزوساختار SBA-16 عامل‌دار شده با گروه‌های آمینیلنی به عنوان نانوحامل برای داروی ۵-فلوئوراسیل ۱ توسط بنوا [۱۱] و همکاران سنتز شد که به این نتیجه رسیدند که مقدار جذب دارو ۶۰ میلی گرم در هر گرم از کامپوزیت است. رهایش دارو را در حضور و عدم حضور سیکلودکسترین بتا به عنوان عامل بلوکه کننده‌ی منافذ SBA-16 انجام دادند و

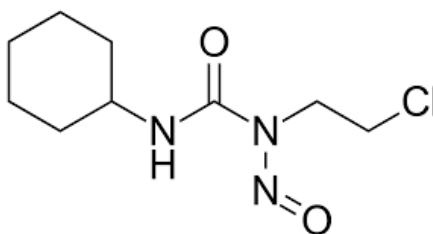
مشاهد کردند که در pH خنثی هیچ مقداری از دارو آزاد نمی‌شود در حالی که در pH اسیدی بیش از ۸۰ درصد دارو آزاد می‌شود. آزمایشات سمیت نشان داد که این نانوحامل هیچ اثر سمی ندارد. صمدی میبدی [۱۲] و همکاران مزوپور سیلیکای SBA-15 را براساس روش تراکم همزمان سنتز و با گروه ۳-آمینوپروپیل تری‌اتوکسی سیلان عملکردی نمودند و آن را به عنوان سیستم تحویل داروی والپروات سدیم معرفی کردند. آنها مطالعات رهش دارو را در دو محلول بافر استات و فسفات با pH به ترتیب ۴/۵ و ۶/۸ انجام دادند و مشاهده کردند که به طور چشمگیری کارایی ترشح دارو برای SBA-15-APTES-SV در دو محلول افزایش یافته است. مزوپور SBA-16 سنتز شده به روش هیدروترمال، با ۳-آمینوپروپیل تری‌اتوکسی سیلان (APTES) اصلاح و به عنوان یک سیستم تحویل داروی کنترل شده‌ی ایبوپروفن توسط نقی لو [۱۳] و همکاران مورد بررسی قرار گرفت. SBA-16-APTES بارگذاری ایبوپروفن بسیار بیشتری را نشان داد که به پیوند هیدروژنی گروه‌های سیلانول در دیواره‌ی منافذ و گروه کربوکسیل ایبوپروفن نسبت داده شد. به طور کلی نتایج نشان داد که رفتار جذب و آزادسازی ایبوپروفن به شدت به خصوصیات مختلف سطحی ذرات SBA-16 بستگی دارد، یعنی با تنظیم خواص سطحی مواد مزوپور می‌توان به ظرفیت جذب بالاتر و افزایش خاصیت آزادسازی دارو دست یافت.

در تحقیق حاضر، یک نانوکامپوزیت جدید بر پایه‌ی مزوپور سیلیکایی SBA-16 و نانوذرات ZnO برای اصلاح سطح، تهیه و شناسایی شد. عملکرد این نانوکامپوزیت جدید به عنوان یک نانوحامل دارویی ضد سرطانی بررسی شد. نکته‌ی مهم و برجسته این کار معرفی یک سامانه‌ی مزوپور سیلیکایی برپایه‌ی مواد طبیعی به عنوان نانوحامل داروی ضد سرطان لوموستین با رهایش کنترل شده می‌باشد.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- مواد و تجهیزات مورد نیاز

همه‌ی مواد و حلال‌های مورد نیاز از شرکت مرک به صورت خالص تهیه شد. داروی لوموستین (شکل ۱) از سازمان غذا و داروی ایران تهیه شد. تست‌های شناسایی نمونه‌ها با استفاده از تکنیک‌های XRD، FT-IR، SEM، EDX، TEM و BET در دانشگاه‌های تهران، کاشان و لرستان انجام شد و آزمایش‌های بارگذاری و رهایش هم با همکاری استاد راهنما در دانشگاه آیت‌الله بروجردی انجام شد. کیسه‌های دیالیز با اندازه‌ی ۱۰۰۰ دالتون از شرکت بتاژن مشهد تهیه و جهت انجام فرآیندهای جذب و رهایش دارو مورد استفاده قرار گرفت.



شکل ۱- ساختار داروی لوموستین

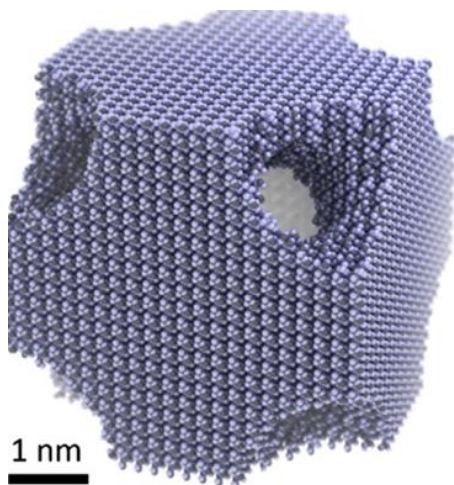
۲-۲- روش تهیه‌ی منبع سیلیس از خاکستر ساقه‌ی نی

ساقه نی جمع‌آوری شده پس از شستشو توسط آب در دمای ۱۰۰ درجه‌ی سلسیوس خشک شد، سپس در هوای آزاد سوزانده شد تا به خاکستر تبدیل شود. برای دستیابی به سیلیس خالص‌تر خاکستر در محلول HCl یک مولار غوطه‌ور شد، صاف گردید و توسط آب مقطر برای رسیدن به pH خنثی شسته و خشک گردید. سپس به مدت ۱۰ ساعت در کوره در دمای ۶۰۰ درجه سلسیوس کلسینه شد تا تمام مواد آلی اضافی موجود در آن از بین برود. در ادامه ۵ گرم از خاکستر حاصل با ۱۰۰ میلی‌لیتر سود ۲ مولار رفلاکس شد، مخلوط به دست آمده صاف گردید پسمانده با ۱۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر رفلاکس و مجدداً صاف شد. محلول زیر صافی حاصل از دو مرحله‌ی قبل به هم اضافه شد و پس از خنک شدن، با محلول HCl

۱ مولار خنثی شد تا ژل تشکیل شود. بعد از گذشت یک شبانه روز، ژل به دست آمده صاف شد و با آب مقطر شسته شد و در آون به مدت ۱۲ ساعت در دمای ۱۰۰ درجه‌ی سلسیوس خشک شد. ماده‌ی سیلیکاتی به دست آمده توسط هاون پودر شد و توسط روش XRD شناسایی شد. به این ترتیب از این سیلیس استخراج شده می‌توان به عنوان جایگزین منبع سیلیس در تهیه SBA16 استفاده کرد.

۲-۳- روش تهیه‌ی SBA-16

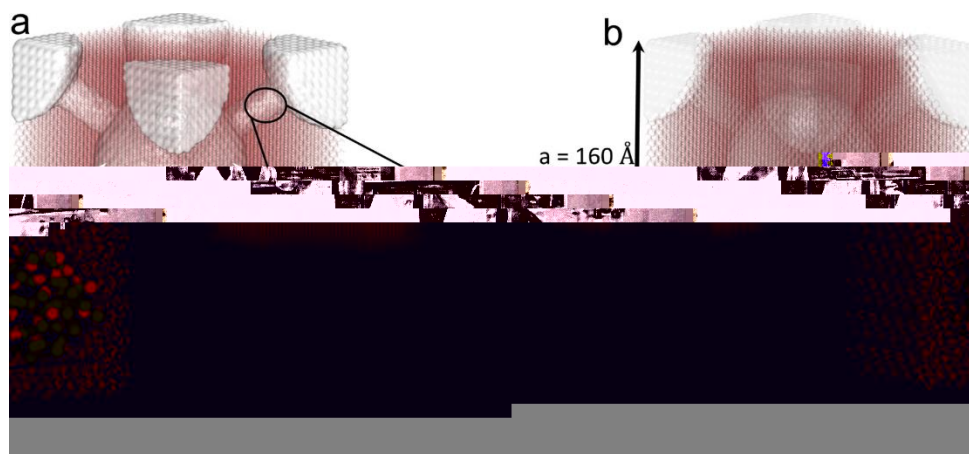
برای تهیه‌ی SBA-16 ابتدا ۰/۶۹۷ گرم F127 در ۳۳/۴۸ میلی‌لیتر آب مقطر، ۲/۸ میلی‌لیتر بوتانول و ۲/۸ میلی‌لیتر HCl حل شد. سپس در ظرف دیگری ۱ گرم سیلیس استخراج شده در ۱۱/۶ میلی‌لیتر محلول سود ۲/۶۵ مولار حل شد. تحت شرایط هم‌زدن ملایم و قطره‌قطره به محلول قبلی افزوده شد. محلول حاصل تحت هم‌زدن متوسط به ظرف تفلونی منتقل شد. سپس در آون در دمای ۱۰۰ درجه‌ی سلسیوس به مدت ۲۴ ساعت حرارت داده شد. رسوب حاصل صاف شد و چندین بار توسط آب مقطر شستشو داده شد و در آون در دمای ۱۰۰ درجه‌ی سلسیوس خشک شد. رسوب حاصل در دمای ۵۵۰ درجه‌ی سلسیوس به مدت ۶ ساعت کلسینه شد تا مولکول‌های آلی و آب اضافی خارج گردد. محصول نهایی SBA-16 (شکل ۲) می‌باشد که توسط روش‌های شناسایی تایید شد.



شکل ۲- ساختار مولکول SBA-16

۲-۴- سنتز نانوکامپوزیت SBA-16/ZnO

در این روش ۰/۹۰۳ گرم استات روی دوآبه در ۴۲ میلی‌لیتر اتانول حل شد و به مدت ۲ ساعت در دمای ۷۰ درجه‌ی سلسیوس توسط همزن مغناطیسی هم‌زده شد. بعد از خنک شدن کامل محلول به آن ۰/۵ گرم SBA-16 اضافه و به شدت هم‌زده شد. محلول برای ۲۴ ساعت درون آون با دمای ۸۰ درجه‌ی سلسیوس قرار گرفت. پس از آن برای انجام فرآیند کلسیناسیون به مدت یک ساعت درون کوره با دمای ۵۵۰ درجه‌ی سلسیوس قرار داده شد [۱۴].



شکل ۳- تصویر میکروسکوپی نانوکامپوزیت SBA-16/ZnO تهیه شده. نانوذرات اکسید روی در حفرات مزوپور نمایش داده شده‌اند.

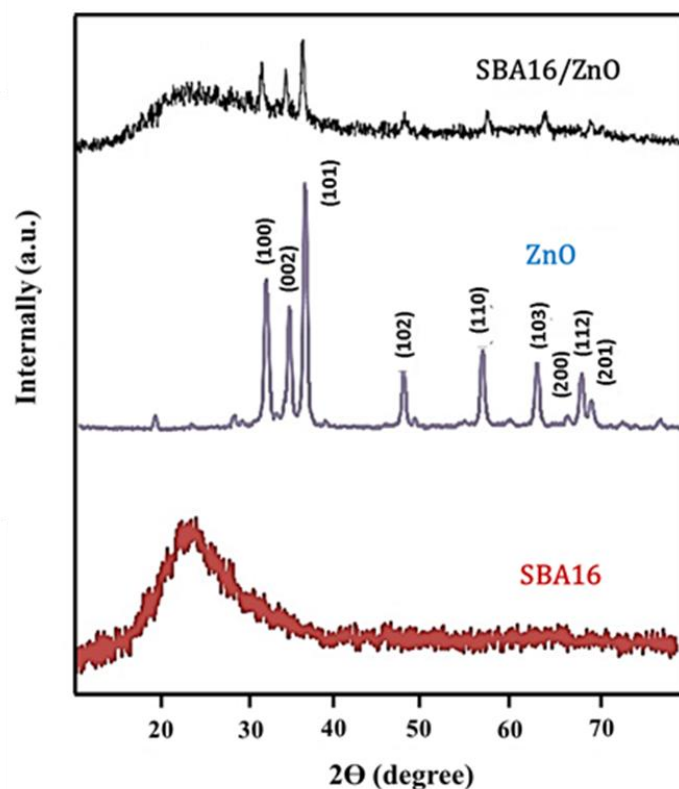
۳- بحث و نتیجه‌گیری

۳-۱- شناسایی و مشخصه‌یابی نمونه‌های SBA-16، ZnO و SBA-16/ZnO

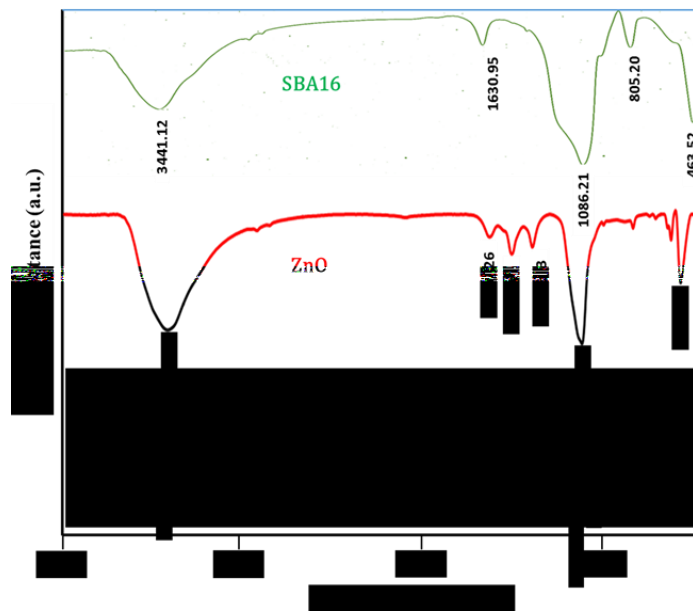
در شکل ۴ الگوی پراش پرتو ایکس SBA-16 و نانوکامپوزیت SBA-16/ZnO نشان داده شده است. همانطور که ملاحظه می‌شود در طیف XRD یک پیک قوی در حدود $2\theta = 24^\circ$ برای SBA-16 خالص مشاهده شد. این پیک شاخص اصلی برای شناسایی SBA-16 می‌باشد. همانطور که در طیف اشعه‌ی ایکس نانوکامپوزیت مشاهده می‌شود حداقل هفت پیک (110) ، (102) ، (101) ، (002) ، (100) ، (103) و (112) مربوط به نانوذرات ZnO با ساختار وورتزیت شش ضلعی را نشان می‌دهد [۱۵]. اندازه‌ی نانوکامپوزیت با استفاده از معادله‌ی دبای- شرر حدود $28/3$ نانومتر به دست آمد. در شکل ۵ طیف FT-IR نانوکامپوزیت یک پیک گسترده در محدوده‌ی $3441/12 \text{ cm}^{-1}$ مرتبط با ارتعاش کششی متقارن باند O-H مربوط به گروه‌های سیلانول Si-OH مشاهده می‌شود. همچنین پیک مشاهده شده در ناحیه‌ی $1630/95 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به ارتعاشات کششی و خمشی مولکول‌های آب جذب شده در سطح SBA-16 می‌باشد. اطلاعات بالا تایید می‌کند که ماده‌ی سنتز شده یک مزوپور سیلیکاتی می‌باشد [۱۶]. همانطور که در شکل ۵ آنالیز FT-IR مربوط به نانوذرات ZnO مشاهده می‌شود ناحیه‌ی $566/78 \text{ cm}^{-1}$ تا $831/86 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به ناحیه‌ی اثر انگشتی ZnO می‌باشد. مقادیری ناخالصی در نمونه حضور دارد که مربوط به گروه‌های آلیفاتیک یا آروماتیک، پیوند C-N، C-H و N-H می‌باشد، اما چون شدت پیک کوتاه بوده بنابراین مقادیر ناخالصی ناچیز است. همچنین پیک محدوده‌ی $3423/36 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به ارتعاشات کششی گروه OH- است. مقایسه‌ی آنالیز FTIR تهیه شده از نمونه‌های SBA-16 و SBA-16/ZnO نشان می‌دهد که پیک موجود در محدوده‌ی 463 cm^{-1} گسترده‌تر شده درحالی که شدت پیک واقع در 805 cm^{-1} ضعیف شده است که ثابت کرد ZnO دارای برخی از تعاملات متقابل در سطح سیلیس مزوپور است [۱۵].

آنالیز EDAX تهیه شده از SBA-16 در شکل ۶ مشاهده می‌شود. همانطور که مشخص است سیلیسم نسبت به سایر عناصر تشکیل دهنده دارای بلندترین پیک می‌باشد، که تایید می‌کند SBA-16 یک ماده‌ی سیلیکاتی است. شکل ۶ آنالیز EDAX برای نانوکامپوزیت SBA-16/ZnO را نشان می‌دهد. همانطور که در شکل مشاهده می‌شود حضور پیک‌های مربوط به Zn تایید می‌کند که نانوکامپوزیت SBA-16/ZnO به درستی سنتز شده است. همچنین مشاهده می‌شود که پیک مربوط به Si همچنان بلندترین پیک می‌باشد که این نشان می‌دهد علاوه بر درستی ساختار نانوکامپوزیت سنتز شده این مزوپور ساختار سیلیکاتی خود را حفظ نموده است. با توجه به میکروگراف SEM (شکل ۷) می‌توان نتیجه گرفت که نمونه‌ی سنتز شده SBA-16 دارای مورفولوژی کروی و همگن می‌باشد. همچنین اندازه‌ی حفرات در محدوده‌ی $2-50$ نانومتر است که اثبات می‌کند ماده‌ی سنتز شده یک مزوحفره است [۱۷]. شکل ۷ مربوط به تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی نانوکامپوزیت SBA-16/ZnO نشان می‌دهد پوشش ZnO با موفقیت بر روی مزوساختار SBA-16 قرار گرفته است. همانطور که از شکل مشخص است، مورفولوژی SBA-16 پس از قرارگیری ZnO حفظ شده و

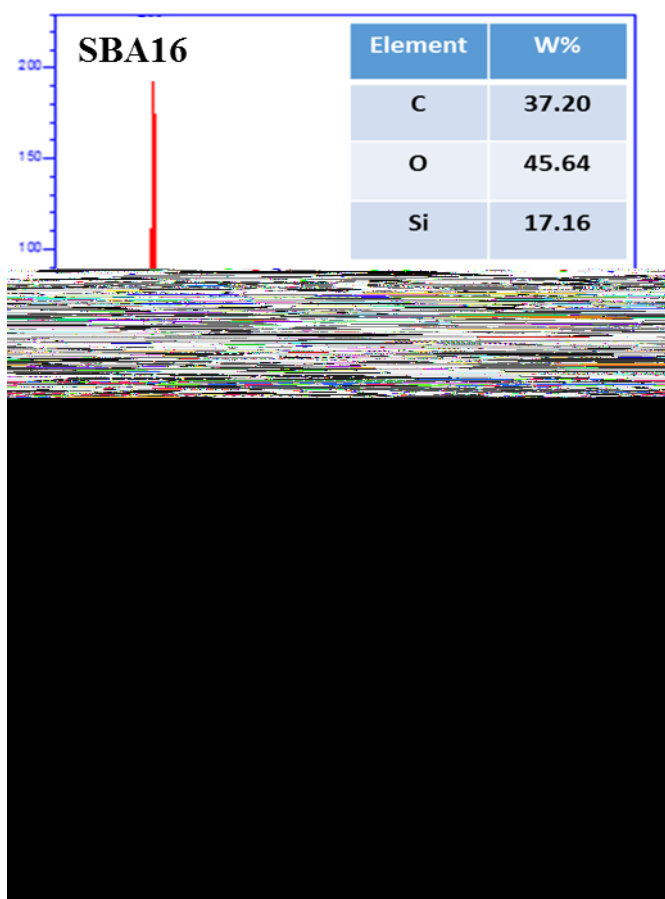
تغییری اساسی در آن مشاهده نمی‌شود. همچنین شکل ۷ تصاویر میکروسکوپ الکترونی عبوری نانوکامپوزیت SBA-16/ZnO را با دو بزرگنمایی ۱۰۰ و ۱۵۰ نانومتر نشان می‌دهد. هاله‌های سیاه رنگ در تصویر نشان دهنده‌ی حضور ZnO می‌باشد [۱۸]. همانطور که در شکل مشاهده می‌شود، اکسید روی به صورت کاملاً یکنواخت بر روی سطح مزوساختار SBA-16 توزیع شده است که تایید می‌کند نانوکامپوزیت SBA-16/ZnO با موفقیت سنتز شده است. نتایج حاصل از آنالیز BET نانوکامپوزیت SBA-16/ZnO حاکی از آن است که سطح ویژه‌ی نانوکامپوزیت SBA-16/ZnO ۲۵۸/۶۴ مترمربع بر گرم می‌باشد. همچنین میانگین قطر ذرات و حجم حفرات به ترتیب ۹/۰۸۷ نانومتر و ۰/۵۸۷۶ سانتی‌متر مکعب بر گرم به دست آمد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که نانوکامپوزیت سنتز شده مزوحفره می‌باشد. منحنی BJH در بازه‌ی ۱-۱۰۰ نانومتر در شکل ۸ ملاحظه می‌شود. با استفاده از این منحنی می‌توان توزیع حفرات را اندازه‌گیری کرد. همانطور که مشاهده می‌شود، بیشترین توزیع حفرات در محدوده‌ی ۱-۱۰ نانومتر می‌باشد.



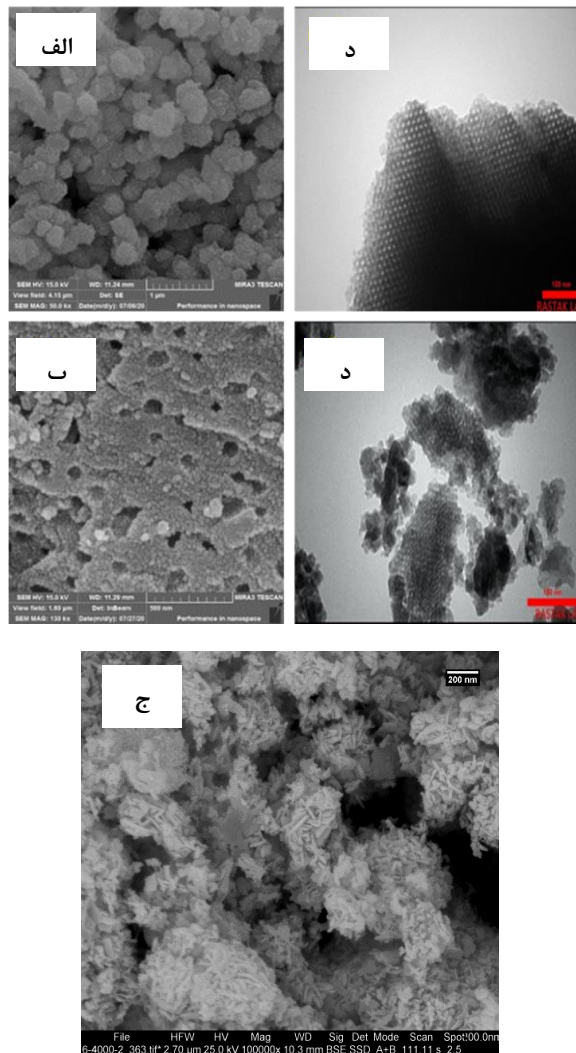
شکل ۴- آنالیز پراش پرتو ایکس (XRD)-الف- SBA-16, ZnO, SBA-16/ZnO



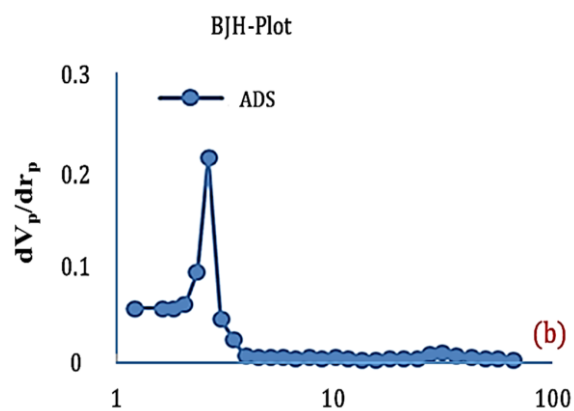
شکل ۵- طیف FT-IR مربوط به SBA-16، ZnO و SBA-16/ZnO



شکل ۶- آنالیز EDAX مربوط به SBA-16، SBA-16/ZnO



شکل ۷- تصاویر میکروسکوپ الکترونی عبوری و روبشی-الف-تصویر SEM مربوط به SBA-16، ب-تصویر SEM مربوط به ZnO، ج-تصویر SEM مربوط به SBA-16/ZnO، د-تصویر TEM مربوط به SBA-16/ZnO، ه-تصویر SEM مربوط به SBA-16/ZnO



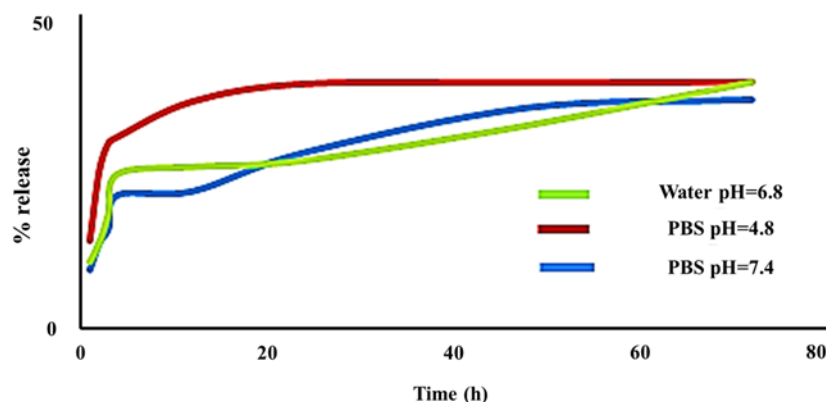
شکل ۸- منحنی BJH نانوکامپوزیت SBA-16/ZnO

۳-۲- بررسی عملکرد نانوحامل SBA-16-ZnO در بارگذاری و رهایش داروی لوموستین

پس از شناسایی نانوکامپوزیت سنتز شده، کاربرد آن به عنوان نانوحامل داروی لوموستین مورد بررسی قرار گرفت و فرآیند بارگذاری و رهایش دارو انجام شد. سپس با استفاده از داده‌های حاصل از نرم‌افزار، مقادیر بهینه برای بارگیری دارو به دست آمد.

۳-۳- نتایج رهایش دارو

نمودار آزمایشات رهایش دارو برای سه محیط آبی (منحنی سبز رنگ)، محیط اسیدی (منحنی قرمز رنگ) و محیط قلیایی (منحنی آبی رنگ) در شکل ۱۲ نشان داده شده است. اسلوینگ و همکاران در سال ۲۰۰۸ یک مدل نظری که می‌تواند برای توضیح رهش دارو از نانوذرات سیلیس مزوپور استفاده شود، را ارائه دادند [۱۹]. این مدل، رهش دو مرحله‌ای را که برای داروی آزاد شده از حامل‌های سیلیس مزوپور مشاهده می‌شود را به طور دقیق پیش‌بینی می‌کند. در این مدل فرض بر این است که آزادسازی دارو در ساعات اولیه دارای یک رهایش انفجاری به دلیل جذب مولکول‌های فعال دارویی بر روی سطح مزوساختار و پس از آن یک رهایش آرام و پایدار مربوط به آزادسازی مولکول‌های دارویی که درون منافذ نانوذرات سیلیس مزوپور قرار گرفته‌اند، می‌باشد.



شکل ۱۲- نمودار آزمایشات رهایش دارو برای سه محیط آبی، اسیدی و قلیایی

۴- نتیجه گیری

این مطالعه با هدف بررسی مناسب بودن نانوکامپوزیت SBA-16/ZnO به عنوان سیستم تحویل داروی لوموستین انجام شد. به منظور دستیابی به این هدف نانوکامپوزیت SBA-16/ZnO به عنوان نانوحامل برای بارگذاری و آزادسازی داروی لوموستین با موفقیت سنتز شد. برای شناسایی و مشخصه‌یابی نانوکامپوزیت سنتز شده از نمونه آنالیزهای XRD، FTIR، BET، TEM، SEM و EDAX تهیه شد، نتایج حاکی از آن بود که ZnO با موفقیت بر روی مزوپور SBA-16 قرار گرفته است. رهایش دارو در ۳ محیط آبی، اسیدی و قلیایی با استفاده از کیسه دیالیز در زمان‌های ۲، ۳، ۴، ۱۲، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت مورد بررسی قرار گرفت. نتایج یک آزادسازی کنترل شده را نشان داد. بنابراین نتیجه می‌شود که نانوکامپوزیت سبز SBA-16/ZnO نانوحامل مناسبی برای بارگذاری و رهایش کنترل شده داروی ضد سرطان لوموستین می‌باشد.

۵- پیشنهادات

جهت مطالعه‌ی بیشتر و ارایه‌ی نتایج جامع‌تر انجام موارد زیر پیشنهاد می‌گردد:

- برای سنتز SBA-16 با توجه به گرانتیمنت بودن منبع سیلیس تجاری پیشنهاد می‌شود از مواد طبیعی دیگر مانند پوست تخم مرغ که سرشار از SiO_2 و یک منبع سیلیس طبیعی می‌باشد، استفاده شود.
- برای اصلاح سطح SBA-16 از اکسیدهای فلزی دیگری و یا از ترکیبات آلی استفاده شود.
- داروهای ضد سرطان دیگری بر روی نانوکامپوزیت SBA-16/ZnO بارگذاری شود و میزان بارگیری و رهایش دارو مورد بررسی قرار گیرد.
- داروی لوموستین بر روی نانوحامل‌های دیگری بارگذاری شود.
- خواص آنتی‌باکتریال نانوکامپوزیت بررسی شود.
- مطالعات بالینی جهت انجام آزمایش‌ها در فاز انسانی مورد توجه قرار گیرد.

مراجع

- [1] B. Qian, Y. Deng, J. H. Im, R. J. Muschel, Y. Zou, J. Li, et al. (2009), "A distinct macrophage population mediates metastatic breast cancer cell extravasation, establishment and growth," PloS one, vol. 4, p. e6562.
- [2] T. López, M. Alvarez, S. Arroyo, A. Sánchez, D. Rembao, and R. López, (2011) "Obtainin g of SiO_2 nanostructured materials for local drug delivery of methotrexate," J Biotechnol Biomaterial S, vol. 4, p. 2.
- [3] Ghaferi, M., Koohi Moftakhari Esfahani, M., Reza, A., Al Harthi, S., Ebrahimi Shahmabadi, H., & Alavi, S. E. (2021) Mesoporous silica nanoparticles: synthesis methods and their therapeutic use-recent advances. Journal of Drug Targeting, 29(2), 131-154.
- [4] Ghedini E, Signoretto M, Pinna F, Crocella V, Bertinetti L, Cerrato G. (2010) Controlled release of metoprolol tartrate from nanoporous silica matrices. Microporous Mesoporous Mater; 132:258-267.
- [5] Mitran, R. A., Deaconu, M., Matei, C., & Berger, D. (2019). Mesoporous silica as carrier for drug-delivery systems. In Nanocarriers for Drug Delivery (pp. 351-374). Elsevier.
- [6] Kumar, S., Malik, M. M., & Purohit, R. (2017). Synthesis methods of mesoporous silica materials. Materials Today: Proceedings, 4(2), 350-357.
- [7] Mustapha, S., Ndamitso, M. M., Abdulkareem, A. S., Tijani, J. O., Shuaib, D. T., Ajala, A. O., & Mohammed, A. K. (2020). Application of TiO_2 and ZnO nanoparticles immobilized on clay in wastewater treatment: a review. Applied Water Science, 10(1), 1-36.
- [8] Castill, R. R., Lozano, D., González, B., Manzano, M., Izquierdo-Barba, I., & Vallet-Regi, M. (2019). Advances in mesoporous silica nanoparticles for targeted stimuli-responsive drug delivery: An update. Expert opinion on drug delivery, 16(4), 415-439.
- [9] Hu, Z., Mi, Y., Qian, H., Guo, N., Yan, A., Zhang, Y., & Gao, X. (2020). A Potential Mechanism of Temozolomide Resistance in Glioma-Ferroptosis. Frontiers in Oncology, 10, 897.
- [10] Albayati, T. M., & Abd Alkadir, A. J. (2019). Synthesis and characterization of mesoporous materials as a carrier and release of prednisolone in drug delivery system. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 53, 101176.
- [11] Beňová, E., Bergé-Lefranc, D., Zelenák, V., Almáši, M., Huntošová, V., & Hornebecq, V. (2020). Adsorption properties, the pH-sensitive release of 5-fluorouracil and cytotoxicity studies of mesoporous silica drug delivery matrix. Applied Surface Science, 504, 144028.

- [12] Samadi-Maybodi, A., & Sedighi-Pashaki, E. (2021). Comprehensive study of loading and release of sodium valproate drug molecule from functionlized SBA-15 with aminopropyl groups through Co-condensation modification method. *Materials Chemisrty and Physics*, 257, 123622.
- [13] Naghiloo, M., Yousefpour, M., Nourbakhsh, M. S., & Taherian, Z. (2015). Functionalization of SBA-16 silica partcles for ibuprofen delivery. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 74(2), 537-543.
- [14] Khanh Nguyen, Q. N., Yen, N. T., Hau, N. D., & Tran, H. L. (2020). Synthesis and characterization of mesoporous silica SBA-15 and ZnO/SBA-15 photocatalytic materials from the ash of brickyards. *Journal of Chemistry*, 2020.
- [15] Wen, H., Zhou, X., Shen, Z., Peng, Z., Chen, H., Hao, L., & Zhou, H. (2019). Synthesis of ZnO nanoparticles supported on mesoporous SBA-15 with coordination effect-assist for anti-bacterial assessment. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 181, 285-294.
- [16] Sayadi, K., Rahdar, A., Hajinezhad, M. R., Nikazar, S., & Susan, M. A. B. H. (2020) Atorvastatin-loaded SBA-16 nanostructures: Synthesis, physical characterization, and biochemical alterations in hyperlipidemic rate. *Journal of Molecular Structure*, 1202-127296.
- [17] Bhuyan, D., M. Saikia, and L. Saikia, (2015) Magnetically recoverable Fe₃O₄@SBA-15: An improved catalyst for three component coupling reaction of aldehyde, amine and alkyne. *Catalysis Communications*, 58: p. 158-163.
- [18] Pourdayhimi, P., et al. (2016) Zinc oxide nanoparticles-immobilized mesoporous hollow silica spheres for photodegradation of sodium dodecylbenzenesulfonate. *Australian Journal of Chemistry*, 69(7): p. 790-797.
- [19] Slowing I., et al. (2008) Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60 (11): p. 1278-1288.