

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده مهندسی مواد و متالورژی

پایان نامه برای اخذ درجه کارشناسی ارشد

مواد سیلیکا مزوپروس منظم بعنوان

سیستم های رهایش دارو

دانشجو:

مهدی نقی لو

اساتید راهنما:

دکتر سید محمد صادق نوربخش

دکتر مرد علی یوسف پور

استاد مشاور:

زهرا طاهریان

آذر ۱۳۹۱

چکیده

در این تحقیق ماده سیلیکا مزوپروس منظم SBA-16 بعنوان حامل دارو رسانی مورد مطالعه قرار می گیرد. به منظور افزایش میزان بارگذاری دارو در این ماده، سطح تخلخل های آن با یک ترکیب آلی پوشش دهی شده و تاثیر این اصلاح سطحی بر روی سرعت رهایش داروی این ماده بررسی می شود. در مرحله سنتز، ماده مزوپروس سیلیکاتی SBA-16 با استفاده از تترا اتیل اورتو سیلیکات (TEOS) به عنوان منبع سیلیکا، پلورونیک F127 بعنوان سورفکتانت و هگزا دسیل تری متیل آمونیوم برمید (CTAB) بعنوان سورفکتانت کمکی، در محیط اسیدی سنتز شد. به منظور بهبود فعل و انفعال بین دارو و حامل دارو رسانی، سطح تخلخل های ماده SBA-16 توسط ۳-آمینو پروپیل تری اتوکسی سیلان (APTES) با روش پسا سنتز عامل دار شد. ایبوپروفن که یک داروی با انحلال ناچیز در آب می باشد و خاصیت ضد درد و التهاب دارد، به عنوان داروی مدل در ماده SBA-16 خالص و عامل دار شده بارگذاری شد. نتایج آنالیزها نشان داد که ماده SBA-16 با ساختاری سیلیکاتی، منظم و متخلخل، با پارامتر شبکه $15/7 \text{ nm}$ ، قطر تخلخل $5/8 \text{ nm}$ ، حجم تخلخل $0/73 \text{ cm}^3/\text{g}$ و مساحت سطح $879 \text{ m}^2/\text{g}$ به خوبی سنتز شده است. پیک ظاهر شده در حدود 1530 cm^{-1} در طیف فروسرخ تبدیل فوریه نمونه اصلاح سطحی شده که مربوط به ارتعاشات خمشی پیوند N-H می باشد و همچنین کاهش قطر تخلخل ها از $5/8 \text{ nm}$ به $5/4 \text{ nm}$ بعد از اصلاح سطحی ماده مزوپروس، حاکی از موفقیت آمیز بودن پوشش دهی سطح تخلخل های ماده مزوپروس با ماده آلی آمین دار بود. البته بعد از عامل دار کردن ماده مزوپروس SBA-16، نظم ساختاری آن کاهش یافت. میزان جذب دارو در ماده اولیه و اصلاح شده به ترتیب $56/16\%$ و $63/56\%$ بود که نشان از فعل و انفعال قویتر بین گروه های عاملی دارو و گروه های آمین متعلق به سطح ماده عامل دار شده بود. هم چنین رهایش دارو توسط ماده عامل دار شده سریعتر از ماده خالص صورت گرفت که این موضوع را می توان به دانسیته سطحی گروه های عاملی، واکنش های آب گریز یا واکنش های الکترواستاتیک بین گروه های عاملی دارو و گروه های آمین موجود در سطح ماده عامل دار شده نسبت داد. ولی عمده ترین دلیل رهایش سریعتر دارو در ماده عامل دار شده، نظم ساختاری کمتر این ماده نسبت به ماده SBA-16 خالص بود.

کلمات کلیدی: مزوپروس سیلیکا، SBA-16، عامل دار کردن، رهایش دارو و ایبوپروفن

فهرست مطالب

۱	فصل ۱ مقدمه
۲	۱-۱ مقدمه
۶	فصل ۲ مروری بر منابع مطالعاتی
۷	۱-۲ مواد متخلخل
۷	۲-۲ مواد نانوپروس
۷	۱-۲-۲ مواد میکروپروس
۸	۲-۲-۲ مواد مزوپروس
۹	۱-۲-۲-۲ مواد مزوپروس غیر سیلیکاتی
۱۰	۲-۲-۲-۲ مواد مزوپروس سیلیکاتی
۱۰	۱-۲-۲-۲-۲ انواع مواد مزوپروس سیلیکاتی
۱۱	۱-۱-۲-۲-۲-۲ ترکیبات M41S
۱۳	۲-۱-۲-۲-۲-۲ ترکیبات SBA-n
۱۴	۳-۱-۲-۲-۲-۲ ترکیبات FSM-n
۱۵	۴-۱-۲-۲-۲-۲ ترکیبات MSU
۱۶	۵-۱-۲-۲-۲-۲ ترکیبات HMS
۱۶	۲-۲-۲-۲-۲ مکانیزم های پیشنهادی برای تشکیل مواد مزوپروس سیلیکا
۱۸	۳-۲-۲-۲-۲ اصلاح ترکیبات مزوپروس سیلیکاتی
۱۹	۱-۳-۲-۲-۲-۲ مشارکت فلزات در ساختار مواد مزوپروس
۱۹	۲-۳-۲-۲-۲-۲ وارد سازی گروه های آلی به ساختار مواد مزوپروس
۲۲	۴-۲-۲-۲-۲ عوامل تاثیر گذار بر خواص مواد مزوپروس سیلیکا
۲۳	۱-۴-۲-۲-۲-۲ عوامل موثر بر مورفولوژی ذرات
۲۴	۲-۴-۲-۲-۲-۲ عوامل موثر بر اندازه ذرات
۲۵	۵-۲-۲-۲-۲ کاربرد مواد مزوپروس سیلیکا
۲۶	۳-۲ سنتز SBA-16 و پارامترهای دخیل در آن
۲۸	۱-۳-۲ مکانیزم سنتز
۲۸	۱-۱-۳-۲ فرآیند سل-ژل
۲۸	۲-۱-۳-۲ مسیر قالبگیری
۳۰	۳-۱-۳-۲ زدایش قالب
۳۲	۲-۳-۲ روش های سنتز
۳۴	۱-۲-۳-۲ اثر دما در سنتز
۳۵	۲-۲-۳-۲ اثر افزودنی ها در سنتز
۳۶	۳-۲-۳-۲ اثر تغییر پارامترهای مختلف دخیل در سنتز

- ۳۶ سنتز با استفاده از امواج مایکروویو ۴-۲-۳-۲
- ۳۷ توجه لزوم اصلاح سطحی SBA-16 ۳-۳-۲
- ۳۹ سیستم های رهایش دارو ۴-۲-۳-۲
- ۴۰ رفتار زیست فعال سیستم های مزوپروس سیلیکا حامل دارو ۱-۴-۲
- ۴۲ رفتار زیست تخریب پذیری مواد مزوپروس سیلیکا ۲-۴-۲
- ۴۲ سینتیک رهایش دارو ۳-۴-۲
- ۴۴ مکانیزم های رهایش دارو ۱-۳-۴-۲
- ۴۵ سیستم های تحویل کنترل شده نفوذی ۲-۳-۴-۲
- ۴۹ رهایش داروی کنترل شده از مواد سیلیکا مزوپروس و میکروپروس منظم ۴-۴-۲
- ۵۰ روش بارگذاری دارو ۱-۴-۴-۲
- ۵۱ رهایش دارو ۲-۴-۴-۲
- ۵۱ مطالعات جذب ایوپروفن ۳-۴-۴-۲
- ۵۳ رهایش داروی آزمایشگاهی از سیلیکا مزوپروس و میکروپروس ۴-۴-۴-۲
- ۵۶ سیستم رهایش داروی هدفمند ۵-۴-۲
- ۵۷ رهایش داروی هدفمند کنترلی شیمیایی - مغناطیسی ۱-۵-۴-۲
- ۵۹ روش های مشخصه یابی مواد نانوپروس ۵-۴-۲
- ۶۰ تکنیک پراش اشعه ایکس ۱-۵-۲
- ۶۰ تکنیک میکروسکوپی عبوری الکترونی ۲-۵-۲
- ۶۰ تکنیک جذب - واجذب نیتروژن ۳-۵-۲
- ۶۲ مساحت سطحی ویژه ۱-۳-۵-۲
- ۶۲ حجم حفره ۲-۳-۵-۲
- ۶۲ توزیع اندازه حفرات ۳-۳-۵-۲
- ۶۳ اسپکتروسکوپی زیر قرمز تبدیل فوریه ۴-۵-۲

فصل ۳ مواد و روش تحقیق ۶۵

- ۶۶ ۱-۳ مقدمه ۳-۳-۱
- ۶۶ ۲-۳ سنتز SBA-16 ۳-۳-۲
- ۶۷ ۳-۳ عملیات پیوند زنی سطحی ۳-۳-۳
- ۶۸ ۴-۳ بارگذاری دارو در مزوپروس ۳-۳-۴
- ۷۱ ۵-۳ آزمایشات رهایش دارو ۳-۳-۵
- ۷۲ ۶-۳ مشخصات مواد و طرز آماده سازی آنها ۳-۳-۶
- ۷۴ ۷-۳ مشخصات دستگاه های آزمایشگاهی مورد استفاده ۳-۳-۷
- ۷۴ ۱-۷-۳ همزن مغناطیسی ۳-۷-۱
- ۷۴ ۲-۷-۳ ترازوی دیجیتال ۳-۷-۲
- ۷۵ ۳-۷-۳ آنون ۳-۷-۳
- ۷۵ ۴-۷-۳ کوره آزمایشگاهی ۳-۷-۴

۷۵ ۵-۷-۳ دستگاه شیکر ورتکس
۷۶ ۶-۷-۳ سانتریفیوژ
۷۷ ۷-۷-۳ انکوباتور
۷۸ ۸-۳ دستگاه های مشخصه یابی مورد استفاده
۷۸ ۱-۸-۳ دستگاه پراش اشعه ایکس
۷۹ ۲-۸-۳ دستگاه طیف سنج تبدیل فوریه فروسرخ (FTIR)
۷۹ ۳-۸-۳ دستگاه جذب نیتروژن
۸۰ ۴-۸-۳ اسپکتروفتومتر نانودراپ

فصل ۴ نتایج و بحث ۸۲

۸۳ ۱-۴ مقدمه
۸۳ ۲-۴ مشخصه یابی ماده SBA-16 تولید شده
۸۳ ۱-۲-۴ بررسی ساختار شبکه ای
۸۷ ۲-۲-۴ بررسی نوع بنیان ها (پیوندهای شیمیایی)
۸۸ ۳-۲-۴ بررسی ویژگی سطحی
۸۸ ۱-۳-۲-۴ ایزوترم جذب- واجذب نیتروژن
۸۹ ۲-۳-۲-۴ بررسی توزیع اندازه حفرات
۹۰ ۳-۳-۲-۴ تعیین مساحت سطحی ویژه (BET)
۹۰ ۳-۴ مشخصه یابی ماده SBA-16 عامل دار شده
۹۰ ۱-۳-۴ بررسی ساختار شبکه ای
۹۲ ۲-۳-۴ بررسی نوع بنیان ها
۹۴ ۳-۳-۴ بررسی ویژگی سطحی
۹۴ ۱-۳-۳-۴ ایزوترم جذب- واجذب نیتروژن
۹۵ ۲-۳-۳-۴ بررسی توزیع اندازه حفرات
۹۶ ۳-۳-۳-۴ تعیین مساحت سطحی ویژه (BET)
۹۷ ۴-۴ نحوه محاسبه ضخامت دیواره تخلخل
۹۷ ۵-۴ محاسبه میزان بارگذاری دارو در ماده مزوپروس
۹۹ ۶-۴ محاسبه و ترسیم پروفایل رهایش دارو از مواد مزوپروس
۱۰۱ ۷-۴ تحلیل میزان بارگذاری و رهایش دارو
۱۰۴ ۸-۴ مشخصه یابی SBA-16 بارگذاری شده با ایوپروفن
۱۰۴ ۱-۸-۴ بررسی ویژگی سطحی
۱۰۴ ۱-۱-۸-۴ ایزوترم جذب- واجذب نیتروژن
۱۰۵ ۲-۱-۸-۴ بررسی توزیع اندازه حفرات
۱۰۶ ۳-۱-۸-۴ تعیین مساحت سطحی ویژه (BET)
۱۰۶ ۹-۴ مشخصه یابی SBA-16-NH2 بارگذاری شده با ایوپروفن
۱۰۶ ۱-۹-۴ بررسی ویژگی سطحی

۱۰۶.....	۱-۱-۹-۴ ایزوترم جذب- واجذب نیتروژن
۱۰۷.....	۲-۱-۹-۴ تعیین توزیع اندازه حفرات
۱۰۸.....	۳-۱-۹-۴ تعیین مساحت سطحی ویژه (BET)
۱۰۹.....	۱۰-۴ طیف سنجی تبدیل فوریه فرسرخ نمونه ها بعد از بارگذاری با دارو
۱۱۱.....	۱۱-۴ مشخصه یابی حالت جامد
۱۱۳.....	فصل ۵ نتیجه گیری و پیشنهادات
۱۱۴.....	۱-۵ نتیجه گیری
۱۱۵.....	۲-۵ پیشنهادات
۱۱۶.....	مراجع

فهرست اشکال

- شکل (۱-۲) مقایسه مقالات چاپ شده در مورد مواد مزوپروس در مجلات جامعه شیمی آمریکا ۹
- شکل (۲-۲) الف) الگوی XRD، ب) تصویر TEM و ج) ساختار پیشنهادی برای ترکیب MCM-48 ۱۲
- شکل (۳-۲) الف) الگوی XRD، ب) تصویر TEM و ج) ساختار پیشنهادی برای ترکیب MCM-50 ۱۳
- شکل (۴-۲) تصویر TEM از یک ترکیب MSU ۱۵
- شکل (۵-۲) نمای کلی تشکیل MCM-41 از سورفکتانت و پیش ماده معدنی ۱۶
- شکل (۶-۲) تا شدن صفحات سیلیکات به دور سورفکتانت ۱۸
- شکل (۷-۲) پیوند گروه های Si-OH به گروه های آلی ۲۰
- شکل (۸-۲) روش تراکم همزمان برای وارد کردن گروه های آلی در ساختار مواد مزوپروس ۲۲
- شکل (۹-۲) مینیمم سطح تکرار شونده سه بعدی توصیف کننده ساختار مواد SBA-16 و مزوفاز مربوطه ۲۷
- شکل (۱۰-۲) شماتیک روش سنتز SBA-16 ۲۹
- شکل (۱۱-۲) تصویر HRTEM ساختار SBA-16 ۳۲
- شکل (۱۲-۲) تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی S16-80 (A)، S16-120 (B)، S16-150 (C) ۳۵
- شکل (۱۳-۲) شماتیک آمین دار کردن سطح تخلخل های نمونه SBA-15 ۳۹
- شکل (۱۴-۲) نمودار FTIR برای ترکیبات مزوپروس مختلف بعد از غوطه وری در SBF در مدت زمان های مختلف ۴۱
- شکل (۱۵-۲) مقایسه غلظت دارو در بافت بدن بر حسب زمان در درمان سنتی و سیستم های رهایش داروی کنترل ۴۳
- شکل (۱۶-۲) شماتیک رهایش بایومولکول از حامل یکپارچه با مکانیزم کنترل شونده نفوذی ۴۵
- شکل (۱۷-۲) رهایش دارو بر اساس مدل هیگچی در یک فرآیند کنترل شده نفوذی برای یک ماتریس غیر قابل حل ۴۹
- شکل (۱۸-۲) ایزوترم های جذب ایوپروپرفن از محلول هگزان برای مواد سیلیکای متخلخل مورد مطالعه ۵۲
- شکل (۱۹-۲) پروفایل رهایش ایوپروپرفن برای مواد میکروپروس و مزوپروس اشباع شده در SBF در ۳۷°C ۵۴
- شکل (۲۰-۲) مقدار سیلیکای حل شده اندازه گیری شده برای قرص های حاوی ایوپروپرفن ۵۵
- شکل (۲۱-۲) شماتیک تحویل stimuli-responsive و مکانیزم رهایش سیستم MSN-Fe₃O₄-fluorescein ۵۸
- شکل (۲۲-۲) شش نوع ایزوترم نشان دهنده نوع ماده جاذب ۶۱
- شکل (۲۳-۲) مکانیزم جذب سطحی در مواد مزوپروس ۶۱
- شکل (۲۴-۲) نمایش ارتعاش خمشی و کششی به صورت متقارن و نامتقارن در یک مولکول سه اتمی ۶۳
- شکل (۱-۳) شماتیک بارگذاری داروی ایوپروپرفن در تخلخل های ماده MCM-41 ۶۹
- شکل (۲-۳) جداسازی محلول از نانوذرات بارگذاری شده با دارو توسط سانتریفیوژ ۶۹
- شکل (۳-۳) طیف فرابنفش - نور مرئی ایوپروپرفن خالص ۷۰
- شکل (۴-۳) دستگاه ورتکس مورد استفاده در هم زدن مواد بوسیله لرزش های مکانیکی ۷۵
- شکل (۵-۳) دستگاه سانتریفیوژ و محفظه قرار گیری فالكون ها ۷۷
- شکل (۶-۳) دستگاه انکوباتور مورد استفاده ۷۷
- شکل (۷-۳) دستگاه اسپکتروفوتومتر مری - فرابنفش نانودراپ ۸۰
- شکل (۱-۴) آنالیز پراش اشعه ایکس نمونه SBA-16 سنتز شده ۸۴
- شکل (۲-۴) بزرگنمایی آنالیز پراش اشعه ایکس نمونه SBA-16 سنتز شده ۸۶
- شکل (۳-۴) طیف FTIR نمونه SBA-16 سنتز شده ۸۷
- شکل (۴-۴) ایزوترم جذب - واجذب نمونه SBA-16 سنتز شده ۸۸
- شکل (۵-۴) ساختار شماتیک تخلخل های نمونه SBA-16 ۸۹
- شکل (۶-۴) منحنی توزیع اندازه حفرات نمونه SBA-16 سنتز شده ۸۹

- شکل (۴-۷) آنالیز پراش اشعه ایکس نمونه SBA-16 و SBA-16-NH₂ ۹۱
- شکل (۴-۸) بزرگنمایی آنالیز پراش اشعه ایکس نمونه SBA-16 و SBA-16-NH₂ ۹۲
- شکل (۴-۹) آنالیز طیف سنجی فرو سرخ تبدیل فوریه SBA-16 و SBA-16-NH₂ ۹۳
- شکل (۴-۱۰) بزرگنمایی آنالیز طیف سنجی فرو سرخ تبدیل فوریه SBA-16 و SBA-16-NH₂ ۹۴
- شکل (۴-۱۱) ایزوترم های جذب- واجذب نمونه های SBA-16 و SBA-16-NH₂ ۹۵
- شکل (۴-۱۲) نمودار توزیع اندازه حفرات نمونه های SBA-16 و SBA-16-NH₂ ۹۶
- شکل (۴-۱۳) گزارش میزان جذب فرابنفش، راست SBA-16-NH₂، وسط ایبوپروفن خالص، چپ SBA-16 ۹۸
- شکل (۴-۱۴) پروفایل رهائش داروی مواد SBA-16 و SBA-16-NH₂ ۱۰۱
- شکل (۴-۱۵) الف) مولکول ایبوپروفن، ب) واکنش گروه های عاملی ایبوپروفن با گروه های سیلانول یا گروه های عاملی مختلف پیوند زده شده به سطح سیلیکا مزوپروس ۱۰۲
- شکل (۴-۱۶) ایزوترم جذب- واجذب نمونه های SBA-16 و SBA-16-IBU ۱۰۴
- شکل (۴-۱۷) منحنی توزیع اندازه حفرات نمونه های SBA-16 و SBA-16-IBU ۱۰۵
- شکل (۴-۱۸) ایزوترم جذب- واجذب نمونه های SBA-16-NH₂ و SBA-16-NH₂-IBU ۱۰۷
- شکل (۴-۱۹) منحنی توزیع اندازه حفرات نمونه های SBA-16-NH₂ و SBA-16-NH₂-IBU ۱۰۸
- شکل (۴-۲۰) طیف FTIR نمونه های a) ایبوپروفن خالص، b) SBA-16-NH₂-IBU و c) SBA-16-IBU ۱۰۹
- شکل (۴-۲۱) الگوی XRD زاویه بزرگ a) ایبوپروفن خالص، b) SBA-16-NH₂-IBU و c) SBA-16-IBU ۱۱۱

فهرست جداول

جدول (۱-۲) مشخصات ساختاری انواع مواد مزوپروس.....	۱۱
جدول (۲-۲) ساختار حفرات ترکیبات SBA-n.....	۱۴
جدول (۳-۲) روشهای اصلاح مواد مزوپروس.....	۱۹
جدول (۴-۲) رفتار بایواکتیو و مشخصات مواد مزوپروس سیلیکا.....	۴۱
جدول (۵-۲) مشخصات مواد مورد استفاده.....	۵۱
جدول (۶-۲) سینتیک رهایش دارو برای مواد مزوپروس سیلیکا.....	۵۶
جدول (۱-۴) زاویه محاسبه شده بر طبق فاصله صفحاتی در مورد پیک های (۲۱۱)، (۲۲۰) و (۳۱۰).....	۸۶
جدول (۲-۴) نتایج و محاسبات مربوط به رهایش داروی SBA-16 و SBA-16-NH2.....	۱۰۰

فصل ۱

مقدمه

۱-۱ مقدمه

مواد سیلیکا مزوپروس به عنوان موادی امید بخش برای کاربردهای رهایش دارو شناخته شده اند. سنتز این مواد بوسیله روش سل-ژل ساده و ارزان می باشد، از طرفی این مواد از لحاظ فیزیولوژیکی خنثی و غیر سمی هستند. سیلیکا مزوپروس یک ماده متخلخل از جنس سیلیکا می باشد که دارای قطر تخلخلی در رنج ۵۰-۲ nm می باشد. به علت مساحت سطح ویژه، حجم تخلخل، قطر تخلخل قابل تنظیم، سادگی اصلاح سطحی و زیست سازگاری عالی این مواد، استفاده از این مواد در سیستم های رهایش داروی کنترل شده در سال های اخیر در حال پیشرفت می باشد. حامل های دارویی با پایه سیلیکا مزوپروس با خواص تخلخل گوناگون (از قبیل اندازه، شکل و ارتباط بین تخلخل ها) و با مورفولوژی های متفاوت به طور گسترده ای در مقالات علمی تشریح شده اند. محققین مختلف مولکول های دارویی مختلفی را در این حامل های دارویی بارگذاری کرده و به رهایش داروی سریع یا کنترل شده دست یافته اند. در میان این خانواده از مواد، مواد سیلیکا مزوپروس نوع MCM-41 و SBA-15 که دارای کانال های استوانه ای شکل دوبعدی تک جهته و هموزن هستند، بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته اند. بیشتر این مطالعات در رابطه با استفاده از مواد سیلیکا مزوپروس به عنوان حامل های دارویی ایجاد کننده رهایش داروی کنترل شده طی زمان های طولانی (تا چند روز) می باشد و مطالعات کمی درباره تاثیر ساختار این مواد روی افزایش حلالیت دارو های با انحلال ناچیز در آب صورت گرفته است. در یکی از این مطالعات نشان داده شد که سیلیکا مزوپروس نوع TUD-1^۱ با تخلخل های سه بعدی، به رهایش آزادانه داروی ایبوپروفن از تخلخل هایش اجازه می دهد، درحالیکه مسیرهای طولانی و باریک تخلخل های ماده MCM-41 از نفوذ آزادانه ایبوپروفن جلوگیری می کند. ماده سیلیکا مزوپروس نوع SBA-16 با خواص ساختاری مکعبی سه بعدی بی نظیر خود می تواند به عنوان کاندیدای مناسب برای سیستم های رهایش دارو در نظر گرفته شود. در سال ۲۰۱۰ توماس^۲ و همکارانش، سیلیکا

۱- ماده سیلیکا مزوپروس ساخت دانشگاه صنعتی دلفت هلند، نام این دانشگاه به زبان هلندی: Technische Universiteit Delft
2-Thomas

مزوپروس مکعبی سه بعدی با ساختار IM3M را جهت بارگذاری با سه نوع داروی ضد صرع، مورد استفاده قرار دادند. آنها به پروفایل رهایش داروی سریع در سه ساعت ابتدایی دست یافتند. در مقایسه با مواد سیلیکا مزوپروس با کانال های دوبعدی، مطالعات کمی در رابطه با ماده SBA-16 با ساختار مکعبی سه بعدی بعنوان حامل دارویی صورت گرفته است [۱].

به علاوه مواد سیلیکا مزوپروس دارای گروه های سیلانول می باشند که می توان آنها را با گروه های آلی جهت اصلاح سطحی، عامل دار کرد. این عمل باعث افزایش فعل و انفعال بین دارو و سطح ماده مزوپروس شده و گنجایش بارگذاری مولکول های دارویی را بهبود می بخشد. لین^۱ و همکارانش نشان دادند که عامل دار کردن سطحی سیلیکا مزوپروس از طریق پیوند کووالانسی با گروه های آلی می تواند با دو روش بدست آید. این روش ها شامل روش پیوند زنی پسا سنتز و روش تراکم همزمان می باشد. اگرچه روش پیوند زنی پسا سنتز منجر به مزوساختاری عامل دار شده با نظمی عالی می شود، اما اغلب به علت اینکه گونه های آلی روی سطح خارجی دهانه کانال تخلخل تجمع می کنند، باعث تولید گروه های آلی پراکنده و هتروژن می شود. سنتز مواد مزوپروس با روش تراکم همزمان یک شیوه تک مرحله ای است و باعث بارگذاری و توزیع بهتر گروه های آلی می شود، اما ساختار مزوپروس با نظم دامنه کم تولید می کند. به ویژه وقتی که غلظت ارگانوسیلان در سنتز از مقدار ۲۵٪ تجاوز می کند باعث کاهش یکپارچگی و نظم دامنه بلند تکرار شونده ساختار و هم چنین مساحت سطح کمتر خواهد شد [۲].

بنابراین تصور می شود که با پیوندزنی گروه های آلی روی سطح داخلی ماده SBA-16، گنجایش بارگذاری دارو و رفتار آن به طور اساسی تغییر کند. اخیراً تلاش هایی برای استفاده از ماده SBA-16 خالص به عنوان میزبان دارو صورت گرفته است [۱۳]. البته ساختار متخلخل ماده SBA-16 تنها از گروه های سیلانول تشکیل یافته و این گروه های سیلانول پیوند هیدروژنی بین مولکولی ضعیفی را با داروها ایجاد می کنند. بنابراین منطقی به نظر می رسد که تصور کنیم که ماده SBA-16 سنتز و عامل دار شده با روش پیوند زنی پسا سنتز، خواص سطحی متفاوتی را داراست و بنابراین می تواند کاربرد متفاوتی به عنوان حامل دارویی داشته باشد.

تا کنون هیچ کار تحقیقی که با جزئیات کارآیی ماده SBA-16 عامل دار شده را به عنوان حامل دارویی بررسی کند، انجام نشده است. در این مطالعه، ماده SBA-16 سنتز و بوسیله روش پیوند زنی پسا سنتز، با گروه های آمین عامل دار شد. خواص فیزیکی و شیمیایی سطح ماده بوسیله آنالیزهای طیف سنجی تبدیل فوریه فروسرخ، پراش اشعه ایکس و جذب نیتروژن مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت. ایبوپروفن به عنوان یک داروی با انحلال ناچیز در آب که خاصیت ضد درد و التهاب را دارا می باشد در ماده SBA-16 خالص و عامل دار شده بارگذاری شده و میزان بارگذاری آن در این دو ماده با استفاده از آنالیز طیف سنجی فرابنفش-مرئی مورد بررسی قرار گرفت. سپس آزمایشات رهایش دارو روی ماده SBA-16 بارگذاری شده با دارو در محیط محلول نمک بافر شده فسفات (PBS) به صورت آزمایشگاهی انجام و مورد مطالعه قرار گرفت. گنجایش بارگذاری دارو و رفتار رهایش ماده SBA-16 با تاکید بر روی فعل و انفعال بین میزبان (حامل) و مهمان (دارو) مورد بررسی قرار گرفت.

این تحقیق شامل ۵ فصل می باشد. فصل اول مقدمه ای در رابطه با موضوع مورد تحقیق و مطالعات انجام شده در این زمینه و مختصری در رابطه با مطالعه فعلی می باشد.

فصل دوم شامل تعریف و توضیح جامعی در رابطه با مواد مزوپروس و روش های سنتز و عامل دار کردن آنها می باشد. بدلیل این که مطالعه حاضر در رابطه با ماده SBA-16 می باشد، در این فصل انواع روش های سنتز ماده SBA-16 و پارامترهای دخیل در آن مورد بررسی قرار خواهد گرفت. همچنین در رابطه با نحوه بارگذاری، سینتیک و رسم پروفایل رهایش دارو و رهایش داروی هدفمند توضیح داده خواهد شد. در انتهای این فصل روش های مشخصه یابی مواد مزوپروس تشریح خواهد شد.

در فصل سوم روش سنتز و عامل دار کردن ماده SBA-16 و روش بارگذاری داروی ایبوپروفن در این مواد و آزمایشات رهایش ایبوپروفن از این مواد توضیح داده خواهد شد. در این فصل مواد مصرفی و دستگاه های آزمایشگاهی دخیل در مراحل سنتز، بارگذاری و رهایش دارو و هم چنین دستگاه های مشخصه یابی مورد استفاده معرفی و توضیح داده خواهد شد.

فصل چهارم شامل تشریح نتایج حاصل از مشخصه یابی ماده SBA-16 قبل و بعد از عامل دار کردن و هم چنین قبل و بعد از بارگذاری با داروی ایبوپروفن می باشد. در انتهای این فصل محاسبات مربوط به اندازه گیری مقدار داروی بارگذاری شده و پروفایل رهایش دارو در زمان های مختلف آورده شده است.

فصل پنجم حاوی جمع بندی و نتیجه گیری از موضوع مورد تحقیق می باشد. در این فصل چند پیشنهاد در رابطه با نحوه سنتز و کاربردهای بالقوه ماده مزوپروس SBA-16 که کمتر مورد بررسی قرار گرفته اند، ارائه شده است.

فصل ۲

مروری بر منابع مطالعاتی

۱-۲ مواد متخلخل

به طور کلی مواد جامدی که در ساختارشان حاوی حفره و منفذ هستند، به عنوان مواد متخلخل تعریف می شوند. یکی از مفاهیم مهمی که در مواد متخلخل مورد بررسی قرار می گیرد تخلخل می باشد. تخلخل از تقسیم حجم حفرات به حجم کلی ماده بدست می آید. برای اینکه بتوان ماده ای را متخلخل نامید، آن ماده باید تخلخل بین ۰/۲-۰/۹۵ داشته باشد. حفرات درون مواد متخلخل به دو نوع باز و بسته تقسیم بندی می شوند. حفرات باز به سطح ماده دسترسی دارند ولی حفرات بسته در درون ماده محبوس هستند.

بر اساس تعریف آیوپاک مواد متخلخل نانوپروس به سه دسته کلی تقسیم می شوند [۴]:

الف) میکروپروس: اندازه منافذ در این مواد از ۲ nm کوچکتر است.

ب) مواد مزوپروس: اندازه منافذ در این مواد بین ۲-۵۰ nm است.

ج) مواد ماکروپروس: اندازه منافذ در این مواد بزرگتر از ۵۰ nm است.

۲-۲ مواد نانوپروس

مواد نانوپروس بعنوان زیر مجموعه ای از مواد نانو ساختار، با دارا بودن حفراتی در مقیاس نانومتر و مساحت سطح بسیار بالا، قابلیت بسیار بالایی در جذب و برهم کنش با اتم ها، مولکول ها و یون ها داشته و اهمیت زیادی از لحاظ تئوریک و کاربردی پیدا کرده اند. با تغییر اندازه حفرات، ویژگی های سطحی و ساختاری مواد نانو پروس، می توان عملکردهای متفاوتی در زمینه های کاربردی مختلف از آن ها انتظار داشت.

۱-۲-۲ مواد میکروپروس

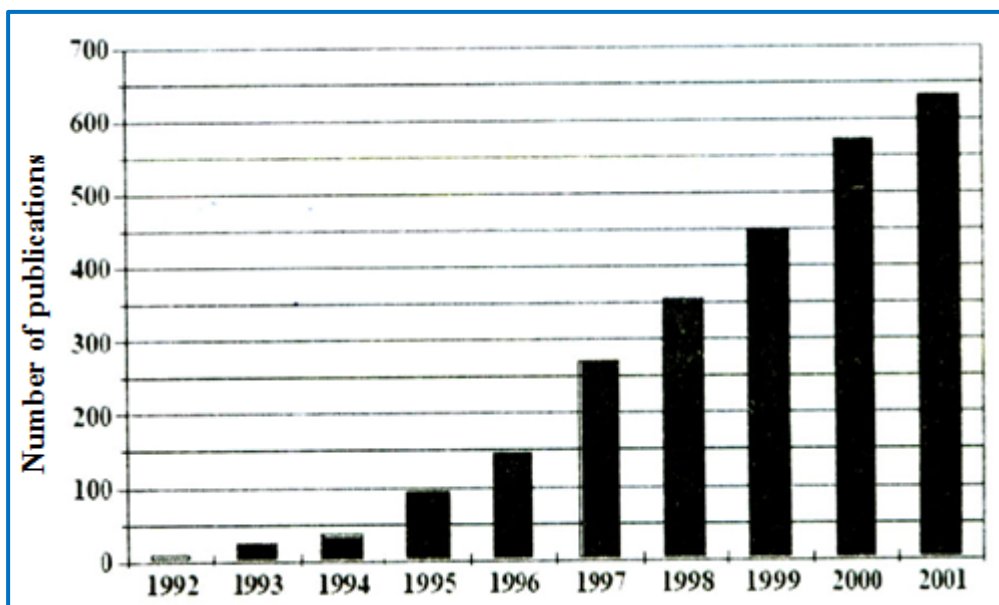
مواد میکروپروس، مواد کریستالی با حفرات و قفسه های به هم پیوسته با ابعاد ۲۰-۲/۵ Å هستند که توزیع اندازه حفراتشان به شدت باریک بوده و مساحت سطح درونی بزرگتر از $300 \text{ m}^2/\text{g}$ و حجم

خالی^۱ بزرگتر از $0.1 \text{ cm}^3/\text{g}$ دارند. از این مواد به طور گسترده در کاربرد های کاتالیستی استفاده می شود و کاربرد های دیگری در زمینه غربال مولکولی، مواد شکل گزین، و جاذب دارند. دو گروه اصلی این مواد شامل آلومینا سیلیکات ها و آلومینا فسفات ها می باشند [۴].

۲-۲-۲ مواد مزوپروس

محدودیت بزرگ مواد میکروپروس در مواجهه با مولکول های بزرگ و واکنش های حجیم، به علت کوچکی اندازه حفرات و محدودیت در بسیاری از کاربردهای بیوتکنولوژی و بیولوژیکی، باعث شد تلاش های زیادی برای سنتز موادی با ویژگی های مشابه ولی اندازه منافذ بزرگتر صورت گیرد. مواد مزوپروس، دارای مساحت سطح بزرگتری از مواد میکروپروس می باشند. مساحت سطح این مواد حدود $1000 \text{ m}^2/\text{g}$ می باشد.

یکی دیگر از برتری های این مواد نسبت به مواد میکروپروس، توزیع سریع تر مولکول ها در حفرات این مواد به علت اندازه بزرگتر حفرات می باشد. از دیگر ویژگی های این مواد قابلیت تنظیم حفرات، در جریان سنتز می باشد. با توجه به اینکه این مواد کاربردهای زیادی در زمینه کاتالیست، جداسازی، ساخت غشاها و ساخت سنسورها دارند، سنتز و شناسایی و کاربرد این مواد به یک حیطة کاری جدید برای محققان تبدیل شده است و اهمیت این مواد موجب چاپ مقالات زیادی در رابطه با این مواد شده است.



شکل (۱-۲) مقایسه مقالات چاپ شده در مورد مواد مزوپروس در مجلات جامعه شیمی آمریکا بین سال های ۱۹۹۲-۲۰۰۱ [۴].

مواد مزوپروس بر اساس نوع مواد تشکیل دهنده دیواره حفرات، به دو دسته کلی مواد مزوپروس سیلیکاتی و غیر سیلیکاتی تقسیم می شوند.

۱-۲-۲-۲ مواد مزوپروس غیر سیلیکاتی

مواد مزوپروس غیر سیلیکاتی بیشتر شامل اکسید و فسفات فلزات و ترکیبات کربنی بوده و دارای خواص ساختاری متنوع می باشند که موجب گسترش کاربردهای این مواد بویژه در کاتالیست، ساخت سنسورها و وسایل نوری، تکنیک های جداسازی و پوشش دهی هوشمند می شود. ساختارهای مزوپروس غیر سیلیکاتی خود به دسته های مختلفی تقسیم می شوند:

- ساختارهای اکسیدی مانند فسفات آلومینیوم، آلومینا، اکسید تیتانیوم، اکسید وانادیم و ...
- ساختارهای کربنی
- فلزات
- ساختارهای نیتريدی

با این حال به دلایل شرایط سخت سنتز، به مواد مزوپروس غیر سیلیکاتی کمتر توجه شده است و اکثرا مواد مزوپروس سیلیکاتی مورد توجه واقع شده اند [۴].

۲-۲-۲-۲ مواد مزوپروس سیلیکاتی

تلاش ها برای تولید مواد متخلخل با حفرات منظم و بزرگ، در سال ۱۹۹۲ نتیجه داد و محققان شرکت نفتی موبیل^۱ توانستند مواد مزوپروس سیلیکاتی با حفرات بزرگتر از ۲ nm را با توزیع باریک اندازه حفرات سنتز کنند. این مواد دارای مساحت سطح بزرگتری نسبت به مواد میکروپروس هستند. سطح ویژه این مواد بقدری بالاست که عملاً ۳gr از این مواد، مساحت سطحی معادل یک زمین فوتبال را دارد. مساحت سطحی بزرگتر موجب می شود این مواد ظرفیت جذب بیشتری نسبت به مواد میکروپروس داشته باشند و ضریب تخلخل بالا و حفرات بزرگتر نیز باعث می شوند مشکل گرفتگی حفرات در این مواد کمتر رخ دهد [۴و۵].

۲-۲-۲-۱ انواع مواد مزوپروس سیلیکاتی

از ترکیبات مزوپروس سیلیکاتی که دارای نظم ساختاری و توزیع باریک حفرات هستند، می توان به خانواده های سنتز شده توسط شرکت نفتی موبیل (M41S)^۲، مواد آمورف سنتز شده توسط دانشگاه سانتا باربارا کالیفرنیا با شماره های مختلف (SBA-n)^۳، صفحات مزوپروس تاشونده با شماره های مختلف (FSM-n)^۴، مواد سنتز شده توسط دانشگاه ایالت میشیگان با شماره های مختلف (MSU-n)^۵ و سیلیکاهای مزوپروس توخالی (HMS)^۶ اشاره نمود که در جدول ۱-۲، ساختار و گروه های فضایی آن ها آورده شده است [۶].

1- Mobil oil
2- Mobil Oil Company synthesized materials
3- Santa Barbara Amorphous
4 -Folded Sheet Mesoporous
5 -Michigan State University
6 -Hollow Mesoporous Silica