

بررسی بارگذاری و رهش لوزارتان پتاسیم بر پایه ی مزوپورهای سیلیکاتی

ملیحه ارحامی¹، جعفر محمودی^{2*}

*دانشکده شیمی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران

چکیده:

استفاده از رهش کنترل شده دارو، غلظت درمانی بهینه دارو را در خون حفظ کرده و طول مدت فعالیت را در داروهای با نیمه عمر کوتاه افزایش می دهد. هدف از انجام این پژوهش تهیه و شناسایی مزوپورهای سیلیکاتی متخلخل MCM-41 اصلاح شده با هدف دستیابی به حامل دارویی مناسب برای بررسی رهش کنترل شده داروی لوزارتان پتاسیم می باشد. بدین منظور ابتدا نمونه های مختلف از MCM-41 اصلاح شده با عامل های اسیدی شامل سیتریک اسید، آسکوربیک اسید، استیک اسید و هیدروکلریک اسید تهیه و با روش های FTIR، XRD و TGA شناسایی شدند. در مرحله بعد بارگذاری داروی لوزارتان پتاسیم بر روی MCM-41 اصلاح شده انجام و سامانه دارویی تهیه شد. نتایج حاصل از بارگذاری دارو نشان داد که مقدار بارگذاری داروی لوزارتان پتاسیم در MCM-41 فعال شده و عامل دار شده با آسکوربیک اسید نسبت به نمونه های سنتز شده ی دیگر بیشتر است. مقدار لوزارتان بارگذاری شده در این حامل 91/79% به دست آمد. همچنین نتایج آزمایش های مربوط به مرحله ی رهش دارو در pH=7/4 نشان داد که بیشترین رهش دارو مربوط به حامل فوق می باشد.

واژه های کلیدی: مزوپورهای سیلیکاتی، کنترل رهش، لوزارتان پتاسیم، بارگذاری

1. مقدمه

به مجموعه روش های توزیع ترکیبات دارویی به منظور ایجاد یک اثر درمانی در بدن انسان یا حیوان دارو رسانی گفته می شود. اولین سیستم های دارو رسانی، سامانه های آهسته رهش بودند که امکان ایجاد یک غلظت پلاسمایی ثابت و یکنواخت از دارو را برای مدت زمان معینی در خون فراهم می کردند. طبق این روش دارو را داخل سیستم های

¹ malihearhami@gmail.com

Email address: mahmoudi@du.ac.ir (J.)

² نویسنده عهده دار مکاتبات: استادیار دانشکده شیمی، دانشگاه دامغان، دامغان

Mahmoudi

Tel.: +98 23 35220095

رهشی جاسازی کرده و به بدن وارد می نمایند. سپس سیستم دارویی از طریق گردش خون به بافت مورد نظر رفته و دارو را آزاد می کند تا اعمال اثر کند. در این روش نوع ذرات، طریقه ی ورود دارو به بدن و نحوه رهش دارو حائز اهمیت است که با توجه به نوع بیماری، نوع دارو و عضو درگیر تنظیم می گردد. تمرکز فناوری دارو رسانی روی رساندن دارو به محل صحیح در بدن در زمان مناسب و با اثرات درمانی مطلوب است. این فناوری فواید بسیاری دارد از جمله: کاهش میزان مصرف دارو، کاهش عوارض جانبی دارو، افزایش میزان اثر گذاری دارو، کاهش طول درمان و درمان ایمن تر و مطمئن تر، افزایش رضایت بیمار در پذیرش درمان و کاهش میزان هزینه ها. همچنین از مزایای رهش کنترل شده دارو می توان به موارد زیر اشاره کرد: توانایی حفظ غلظت دارو در حدی نسبتاً ثابت برای مدتی مشخص، قابلیت تنظیم سرعت آزاد شدن دارو وابسته به محل دارو رسانی، توانایی رساندن چندین ماده دارویی با یک فرمولاسیون و امکان دارو رسانی در ابعاد نانومتری و....[1].

سیستم های دارو رسانی سنتی در واقع هیچگونه کنترلی بر مکان و سرعت آزادسازی دارو ندارند. همچنین، غلظت دارو پیوسته در خون متغیر بوده و کارایی دارو کاهش یافته و پیدایش عوارض جانبی اجتناب ناپذیر است. با ظهور سیستم های نوین دارو رسانی این امکان وجود دارد که دارو ها را به صورت کنترل شده و با کاهش عوارض جانبی به منطقه هدف رسانید. تاکنون مواد بسیاری به عنوان سامانه های رهش دارو مطالعه شده اند که در این میان می توان به مواد پلیمری زیست تخریب پذیر [2]، مواد سرامیکی مانند هیدروکسی آپاتیت [3-4] و کلسیم فسفات ها [5] اشاره داشت. به تازگی مواد مزوپروس سیلیکا [6-7]، بیشترین توجه را در این خصوص به خود اختصاص داده اند. این ترکیبات مساحت سطح بسیار زیادی داشته و اندازه حفره های آن ها قابل تنظیم می باشد. همچنین سطح آن ها قابلیت عامل دار شدن داشته لذا فرصت مناسبی را در تهیه سامانه های دارو رسانی نوین فراهم نموده که می توان میزان بارگذاری و رهش دارو را به واسطه ی این خصوصیات ترکیبات کنترل کرد. در واقع حجم تخلخل های بالای مواد مزوپروس سیلیکات اجازه می دهد مولکول های فعال بیولوژیکی با اندازه های متفاوت در حفرات این مواد استقرار یابند. علاوه بر این شبکه تخلخل های منظم این ترکیبات سبب می شود تا بتوان به یک سرعت بارگذاری و رهش مناسب دست یافت. همچنین از آنجایی که جذب مولکول ها در ترکیبات مزوپروس یک پدیده سطحی است، سطح ویژه بالای این مواد نیز منجر به جذب بیشتر مولکول های فعال بیولوژیکی می شود. علاوه بر این تهیه سامانه های دارو رسانی حساس به تحریک و هدفمند نیز از پتانسیل های این مواد به شمار می آید. آنچه در طراحی سیستم رهش دارو حائز اهمیت است، زیست سازگار و زیست تخریب پذیر بودن آن سیستم است [8-11]. یک گروه از ترکیبات متخلخل سیلیکاتی که بیشترین مطالعه روی آن صورت گرفته است دسته M41S می باشد. سه عضو مهم این خانواده عبارت اند از MCM-41 با ساختار هگزگونال، MCM-48 با ساختار مکعبی و MCM-50 با ساختار لایه ای [12-13]. MCM-41 به عنوان یکی از اعضای خانواده ترکیبات متخلخل سیلیکاتی دارای کانال های بسیار منظم شش وجهی است. قطر کانال ها را می توان بین 1/5 تا 10 نانومتر تنظیم کرد. سطح بسیار زیاد، حجم حفره بزرگ و زیست سازگاری ایده آل، MCM-41 را در دسته یکی از بهترین مواد به عنوان حامل بسیاری از ترکیبات قرار می دهد به طوری که این ماده توجه بسیار زیادی را در طراحی سیستم های دارو رسانی به خود جلب کرده است. این مزو متخلخل (MCM-41) از مواد فعال سطح یونی، مانند یون های آلکیل آمونیوم نوع چهارم به ویژه ستیل تری متیل آمونیوم برمید (CTAB) و منابع مختلف سیلیکا مانند تترا اتیل اورتو سیلیکات (TEOS) در محیط آبی تهیه می شود [14-15]. در این مطالعه ابتدا MCM-41 سنتز و با اسید کلریدریک فعال شد. نمونه های فعال شده با اسید آسکوربیک، اسید استیک، اسید سیتریک اصلاح شد. نمونه های سنتز شده با روش های مختلف شناسایی شد و در مرحله بعد آزمایش های بارگذاری و رهش داروی لوزارتان پتاسیم با نمونه های مختلف سنتز شده بررسی شد.

2. بخش تجربی

1.2. مواد

مواد مورد استفاده در سنتز مزومتخلخل MCM-41 یعنی ستیل تری متیل آمونیوم برماید (CTAB) با درصد خلوص 98%، سدیم سیلیکات و اتانول از شرکت مرک و آمونیاک 25% از شرکت قطران شیمی ایران تهیه شدند. همچنین اسیدهای به کار رفته در فرایند اصلاح مزو متخلخل شامل کلرید، آسکوربیک و سیتریک اسید از شرکت مرک و استیک اسید از شرکت قطران شیمی ایران خریداری شدند. داروی لوزارتان پتاسیم با درصد خلوص 100/6% از کارخانه ی دماوند دارو دامغان و نمک های محلول بافر فسفات شامل مونو سدیم فسفات و دی سدیم فسفات از شرکت مرک آلمان تهیه شدند.

2.2. سنتز MCM-41

مقدار معینی از CTAB را داخل یک بالن ریخته و 120 میلی لیتر آب مقطر به آن اضافه کرده تا حل شود. سپس محلول را روی همزن برقی قرار داده و 10/25 میلی لیتر محلول آمونیاک 25% به آن اضافه شود. به محلول فوق در حال همزدن مقدار 10 میلی لیتر اتانول اضافه می شود و مدت 30 دقیقه دیگر همزده می شود. سپس 7/5 میلی لیتر سدیم سیلیکات به محلول اضافه کرده و 1 ساعت دیگر محلول همزده می شود. سپس همزن را خاموش کرده و محلول را با کاغذ صافی از رسوب جدا کرده و رسوب چندین بار با آب دوبار تقطیر شسته می شود تا خنثی شود. پس از اطمینان از خنثی شدن، رسوب را به آن انتقال داده تا به مدت 24 ساعت با دمای 110 درجه سانتی گراد خشک شود. به منظور کلسیناسیون رسوب به کوره انتقال داده می شود. دما و زمان کوره به ترتیب 550 درجه سانتی گراد و 5 ساعت تنظیم می شود. در نهایت پودر سفید رنگ MCM-41 سنتز می شود [16].

3.2. فعال کردن MCM-41

برای فعال کردن مزوپور سیلیکاتی سنتز شده در مرحله قبل، مقدار 2 گرم از MCM-41 سنتز شده داخل بالن ته گرد ریخته و 80 میلی لیتر HCl به آن اضافه می شود. سپس بالن داخل یک حمام روغن با دمای 100 درجه سانتی گراد و تحت همزدن به مدت چهار ساعت رفلکس می شود. سپس هیتر-استیرر را خاموش کرده و محلول تا دمای اتاق سرد می شود. محلول را صاف کرده و رسوب چندین بار با آب مقطر شسته می شود تا pH آن خنثی شود. پس از اینکه رسوب کاملاً خنثی شد آن را به آن انتقال داده و دما و زمان آن به ترتیب 150 درجه سانتی گراد و 5 ساعت تنظیم می شود. به این صورت MCM-41 فعال می شود و نمونه A-MCM-41 نامگذاری می شود [17].

4.2. عامل دار کردن A-MCM-41 با اسید ها

به منظور اصلاح مزوپور سیلیکاتی فعال شده (A-MCM-41) ، از اسیدهای آسکوربیک، سیتریک و استیک استفاده می شود. به این ترتیب که نمونه A-MCM-41 با 20 میلی لیتر اسید 0/6 مولار مخلوط و به مدت 45 دقیقه در حمام اولتراسونیک قرار داده می شود. محلول به مدت 45 دقیقه با استیرر همزده می شود. محلول در آن با دمای 50

درجه سانتی گراد و به مدت 24 ساعت قرار داده می شود. پس از 24 ساعت دمای آون به 120 درجه سانتی گراد افزایش می یابد. پس از 90 دقیقه رسوب را از آون خارج کرده و تا خنثی شدن، با آب مقطر شستشو داده می شود. در مرحله آخر رسوب به مدت 2 ساعت در آون با دمای 70 درجه سانتی گراد قرار داده می شود. برای هر سه اسید به همین روش عمل می شود. حامل های اصلاح شده با آسکوربیک اسید A-MCM-41-As، اصلاح شده با استیک اسید A-MCM-41-Ac و اصلاح شده با سیتریک اسید A-MCM-41-Ci نامگذاری می شود.

5.2. آزمایش های بارگذاری دارو

برای بارگذاری دارو بر روی حامل های مختلف به ترتیب زیر عمل می شود:

مقدار 0/25 گرم از حامل در یک بالن ژوژه ریخته و 25 میلی لیتر محلول لوزارتان 0/5 mg/ml به آن اضافه می شود. بالن را در شرایط فاقد نور روی یک شیکر الکتریکی قرار داده و 24 ساعت همزده می شود. پس از 24 ساعت بالن را از روی شیکر برداشته و محلول داخل آن سانتریفیوژ و رسوب از محلول جدا می شود. به این ترتیب دارو بر روی حامل بارگذاری می شود. برای محاسبه مقدار دارو جذب شده توسط حامل، از محلول پس از سانتریفیوژ آنالیز UV گرفته می شود. همچنین رسوب حاصل از سانتریفیوژ همان حامل حاوی دارو می باشد که برای مرحله رهش مورد استفاده قرار می گیرد. مقدار داروی جذب شده توسط حامل در مرحله جذب دارو از فرمول زیر بدست می آید:

$$\text{loading efficiency}(W/W\%) = \frac{\text{initial amount of drug} - \text{residual drug}}{\text{initial amount of drug}} \times 100$$

6.2. آزمایش های آزادسازی دارو

در مرحله تعیین مقدار رهش دارو از سامانه دارو-حامل، به ترتیب زیر عمل می شود:

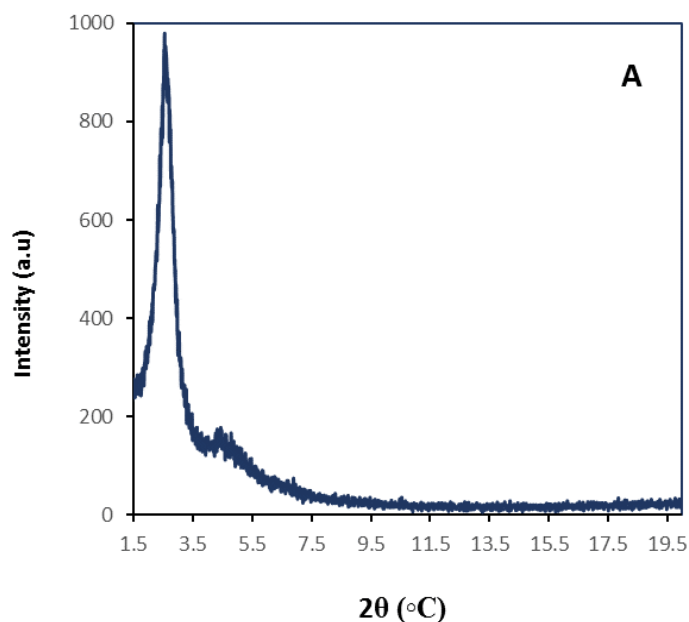
مقدار 0/15 گرم از رسوب حاصل از مرحله جذب را در یک بالن ژوژه ریخته و 30 میلی لیتر بافر فسفات (با 7/4 = pH) به آن اضافه می شود. سپس بالن در شرایط فاقد نور در یک شیکر انکوباتور با دمای 37 درجه سانتی گراد به مدت 17 ساعت قرار داده می شود. سپس بالن را از انکوباتور خارج کرده و مخلوط داخل آن را سانتریفیوژ می کنیم. با آنالیز UV از محلول میزان رهش دارو از حامل بدست می آید.

3. نتیجه گیری

1.3. شناسایی مواد سنتز شده

1.1.3. آنالیز XRD

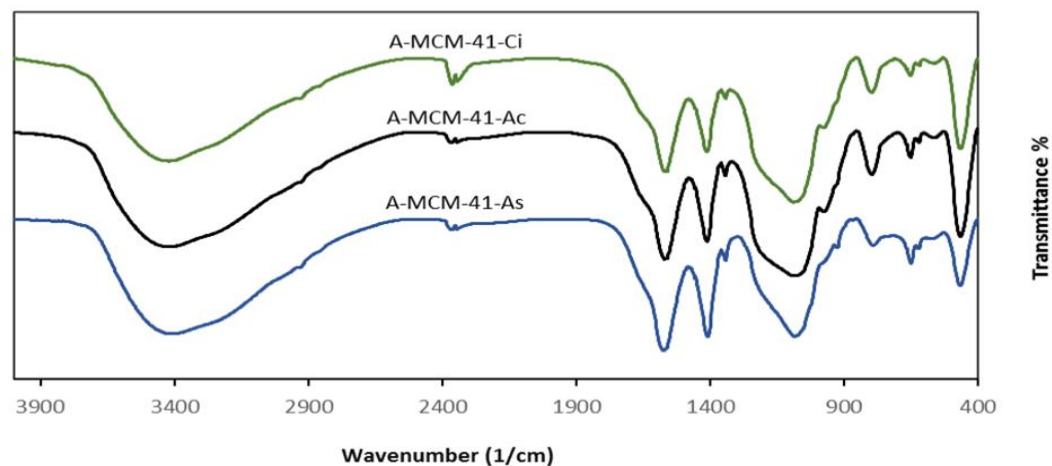
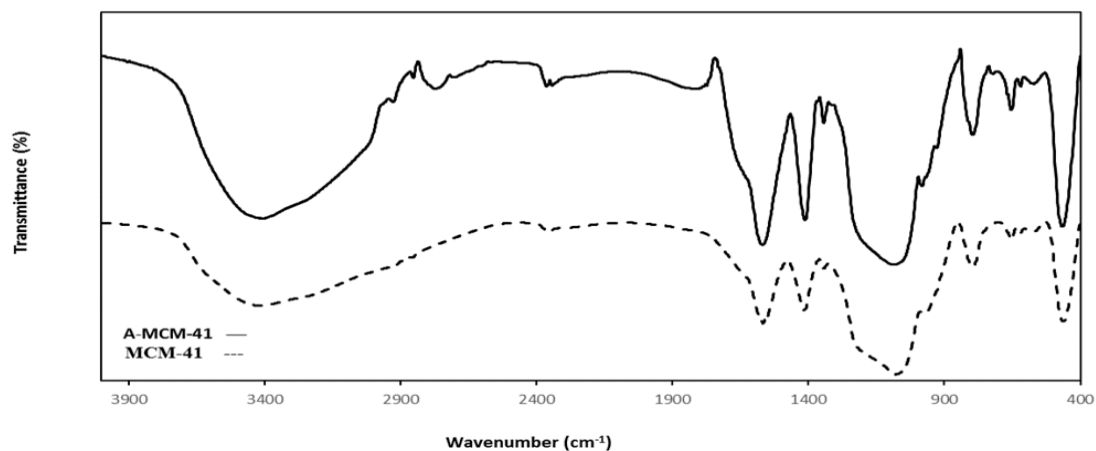
شکل 1 طیف *XRD* مربوط به *MCM-41* را نشان می دهد که دارای یک پراش قوی از صفحه (100) در زاویه 2θ حدود 2 درجه که نشان دهنده الگوی ساختار دو بعدی ماده مزو حفره شش وجهی سنتز شده می باشد و دو پیک با شدت کمتر مربوط به صفحات (110) و (200) هستند که در حوالی زوایای $3/6$ و $4/3$ درجه ظاهر می شوند و نشان دهنده ی نظم بالای ماده ی مزو حفره ی سنتز شده می باشند. مقایسه الگو به دست آمده از طیف *XRD* مزومتخلخل سنتز شده در این تحقیق با نمونه ی ذکر شده در منابع نشان می دهد که ساختار شش وجهی مزومتخلخل به درستی سنتز شده است و عاری از هر گونه عیب و نقصی می باشد [18].



شکل 1- طیف *XRD* *MCM-41*

2.1.3. بررسی طیف *FT-IR*

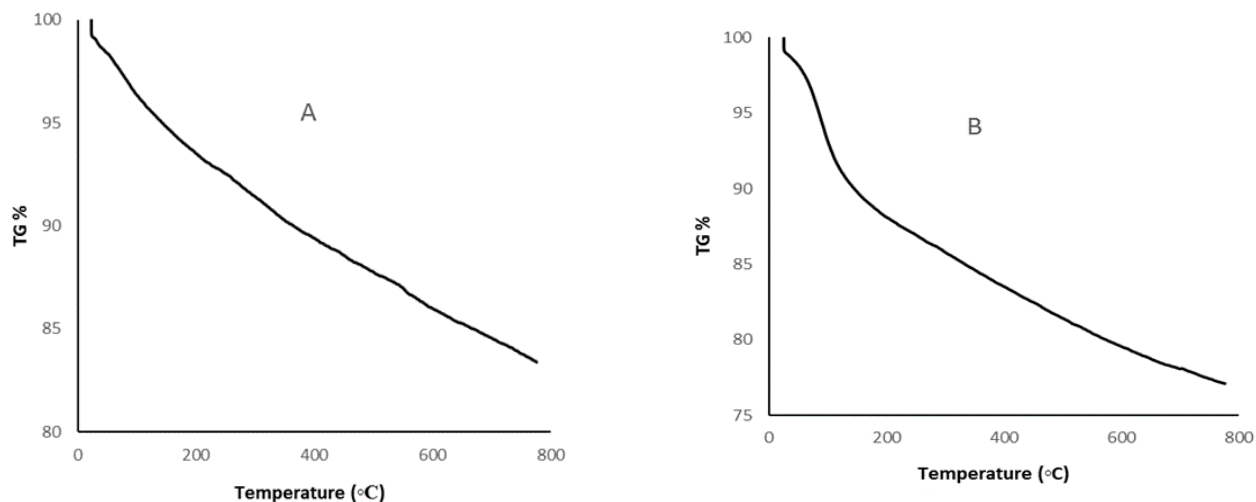
طیف های *FT-IR* مربوط به *MCM-41* و فرم های فعال شده و اصلاح شده ی آن در محدوده $400-4000\text{ cm}^{-1}$ در شکل 2 نشان داده شده است. برای همه ی نمونه ها پیکی که در ناحیه 3400 cm^{-1} مشاهده می شود مربوط به ارتعاشات کششی گروه *OH* و آب جذب شده روی سطح نمونه می باشد. نوار قوی مشاهده شده در فرکانس 1080 cm^{-1} به کشش نامتقارن و نوار مشاهده شده در فرکانس 799 cm^{-1} به کشش متقارن *Si-O-Si* اختصاص دارد. همچنین طیف جذبی مشاهده شده در حدود 450 cm^{-1} را می توان به ارتعاشات خمشی گروه سیلوکسان (*Si-O-Si*) در شبکه بهم فشرده ی سیلیکاتی، نسبت داد. این سه پیک از شاخص های اصلی در مواد مزوپور سیلیکاتی می باشند که نشان دهنده ی سنتز موفقیت آمیز *MCM-41* است [19].



شکل 2- طیف های *FT-IR* ذرات سنتز شده

3.1.3. آنالیز حرارتی *TGA*

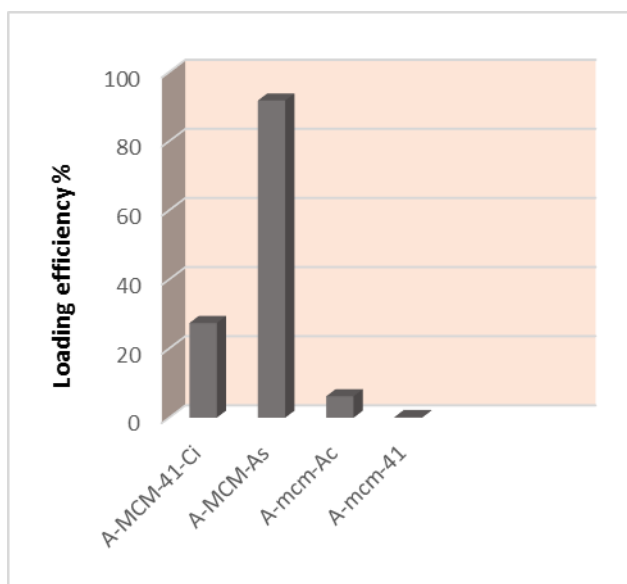
آنالیز *TGA* در محدوده دمایی $20-800\text{ }^{\circ}\text{C}$ برای نمونه های سنتز شده، انجام شد و نتایج حاصل از آن در شکل 3 مشاهده می شود. نمودار وزن سنجی حرارتی مربوط به ماده *MCM-41* دو مرحله کاهش وزن را نشان می دهد. در مرحله ی اول از دمای $20-180\text{ }^{\circ}\text{C}$ حدود 5% کاهش وزن دیده می شود که ناشی از تبخیر مولکول های آب است و در مرحله ی دوم از دمای $180-800\text{ }^{\circ}\text{C}$ مقدار کاهش وزن حدود 10% می باشد که ناشی از تخریب ساختار حامل است. برای نمونه ی *A-MCM-41* نیز دو مرحله کاهش وزن مشاهده می شود. مرحله ی اول که از حدود دمای اتاق تا $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ رخ داده است و مربوط به حذف مولکول های آب جذب شده به صورت فیزیکی بر روی سطح حامل جامد می باشد و در مرحله ی دوم در بازه ی دمایی $180-800\text{ }^{\circ}\text{C}$ رخ داده است که مربوط به تجزیه ی حرارتی حامل می باشد.



شکل 3- منحنی های TGA ذرات سنتز شده MCM-41 (A)، (B) A-MCM-41

2.3. مطالعات بارگذاری دارو.

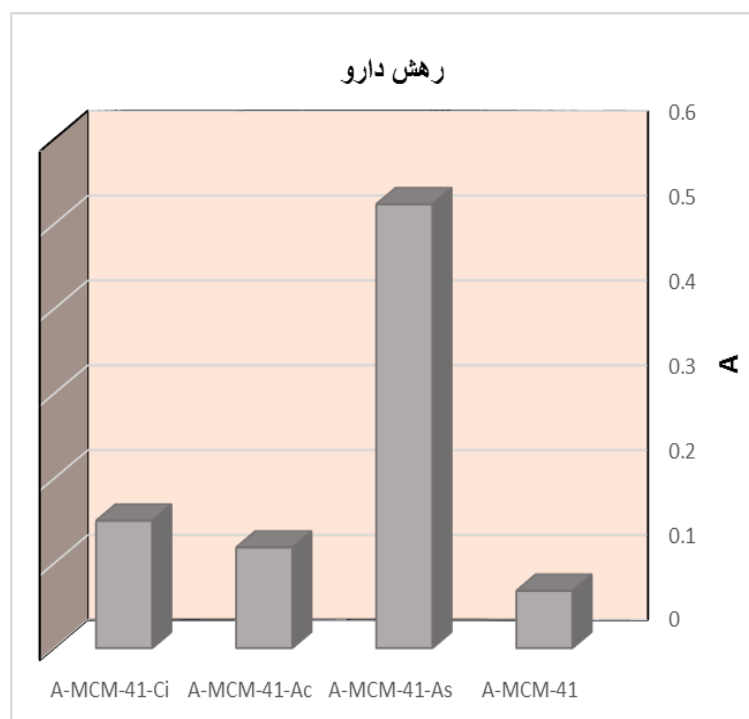
طبق روشی که در قسمت های قبل توضیح داده شد، آزمایش بارگذاری داروی لوزارتان پتاسیم بر روی تمام حامل های سنتز شده انجام شد و تأثیر انواع حامل در فرایند بارگذاری دارو بررسی گردید. در این مرحله 4 آزمایش طراحی شد. مقدار حامل ها 0/25 گرم و مقدار محلول داروی لوزارتان پتاسیم در هر بالن 25 ml در نظر گرفته شد. سایر شرایط آزمایش مانند زمان تماس، دور شیکر و شرایط نور برای تمام نمونه ها یکسان و فقط نوع حامل در هر یک متفاوت بود. نمودار مربوط به آزمایش های این مرحله در شکل 4 نشان داده شده است. پس از انجام آزمایش ها و آنالیز محلول، نتایج بدست آمده نشان داد که حامل MCM-41-As دارای بیشترین میزان جذب نسبت به سایر حامل ها بوده و به عنوان حامل بهینه در مرحله ی بارگذاری دارو انتخاب می شود.



شکل 4- نمودار بارگذاری داروی لوزارتان روی حامل های سنتز شده

3.3. مطالعات رهش دارو

به منظور بررسی اثر نوع حامل در مرحله ی رهش دارو، 4 آزمایش طراحی شد که در آن ها همه ی شرایط یکسان می باشد ولی در هر آزمایش نوع حامل تغییر می یابد تا حامل بهینه در مرحله آزادسازی دارو بدست آید. نمودارهای مربوط به تاثیر نوع حامل در رهش داروی لوزارتان در شکل 5 آورده شده است. همانطور که در شکل مشخص است، حامل *MCM-41-As* نسبت به سایر حامل ها عملکرد بهتری در رهش دارو دارد و دارای بیشترین میزان رهاسازی دارو می باشد. پس حامل *MCM-41-As* در مرحله ی آزادسازی دارو نیز به عنوان حامل بهینه انتخاب می گردد.



شکل 5- نمودار رهش دارو در حامل های سنتز شده

4. نتیجه گیری

در این پژوهش، از مزوپور سیلیکاتی *MCM-41* فعال شده با اسید کلریدریک و اصلاح شده با استیک اسید، اسید سیتریک و آسکوربیک اسید به عنوان حامل برای دارو رسانی داروی لوزارتان پتاسیم استفاده شد. در ابتدا تاثیر فعال کردن مزوپور سیلیکاتی با *HCl* و همچنین فرم های اصلاح شده ی آن با اسیدهای مختلف در جذب و رهش داروی لوزارتان بررسی شد. نتایج حاصل از آزمایش های انجام شده در این پژوهش نشان داد که *MCM-41* فعال شده و اصلاح شده با اسید آسکوربیک، نسبت به نمونه های دیگری که در این مطالعه سنتز شدند و همچنین *MCM-41* فعال نشده، عملکرد بهتری در جذب لوزارتان پتاسیم دارد. پس از انجام آزمایش جذب با شرایط بهینه، درصد جذب دارو توسط حامل *MCM-41-As* برابر با 91/79 و میزان رهش دارو از سیستم حامل-دارو در نمونه ی فعال شده و اصلاح شده با آسکوربیک اسید دارای بیشترین مقدار بود.

منابع

[1] بهبهانی، سرور. کریمی مریدانی، محمد. (1394). "سیستم های رهایش دارو در بدن"، مجله مهندسی پزشکی، شماره 171، ص 54-52

[2] Shin, Y., Chang, J. H., Liu, J., Williford, R., Shin, Y.-K. and Exarhos, G. J. (2001). "Hybrid nanogels for sustainable positive thermosensitive drug release". *Journal of controlled release.*, Vol. 73, No. 1, pp. 1-6.

[3] Han, J. Z., Zhou, Yu, and L. (2008). "Hydroxyapatite/titania composite bioactivity coating processed by the sol-gel method". *Biomedical Materials.*, Vol. 3, No. 4, pp. 044109.

[4] Izquierdo-Barba, I., Ruiz-González, L., Doadrio, J., González-Calbet, C., Vallet-Regí, J. M. and M. (2005). "Tissue regeneration: a new property of mesoporous materials". *Solid state sciences.*, Vol. 7, No. 8, pp. 983-989.

[5] Vallet-Regí, M. and González-Calbet, J. M. (2004). "Calcium phosphates as substitution of bone tissues". *Progress in solid state Chemistry.*, Vol. 32, No. 1, pp. 1-31.

[6] Qu, F., Zhu, G., Huang, S.H., Li, S.H., Sun, J., Zhang, D., Qiu, S.H. (2006). "Controlled release of Captopril by regulating the pore size and morphology of ordered mesoporous silica". *Microporous and Mesoporous Materials.*, Vol. 92, No. 1, pp. 1-9.

[7] Qian, B. (2009). "A distinct macrophage population mediates metastatic breast cancer cell extravasation, establishment and growth". *PloS one.*, Vol. 4, No. 8, pp. e6562.

[8] Manzano, M. and Vallet-Regí, M. (2010). "New developments in ordered mesoporous materials for drug delivery". *Journal of Materials Chemistry.*, Vol. 20, No. 27, pp. 5593-5604.

[9] Wang, S. (2009). "Ordered mesoporous materials for drug delivery". *Microporous and mesoporous materials.*, Vol. 117, No. 1, pp. 1-9.

[10] Klabunde, K. J. and Richards, R. (2001). *Nanoscale materials in chemistry*. Wiley Online Library.

[11] Heikkilä, T., Salonen, J., Tuura, J., Hamdy, M.S., Mul, G., Kumar, N., Salmi, T., Murzin, D.Yu., Laitinen, L., Kaukonen, A.M., Hirvonen, J., Lehto, V.P. (2007). "Mesoporous silica material TUD-1 as a drug delivery system". *International journal of pharmaceutics.*, Vol. 331, No. 1, pp. 133-138.

[12] Burkett, S. L., Sims, S. D., and Mann, S. (1996). "Synthesis of hybrid inorganic-organic mesoporous silica by co-condensation of siloxane and organosiloxane precursors". *Chemical Communications.*, No. 11, pp. 1367-1368.

[13] Biz, S., Occelli, M. L., (1998). "Synthesis and Characterization of Mesostructured Materials".

[14] Vallet-Regi, M., Ramila, A., Del Real, R., and Pérez-Pariente, J. (2001). "A new property of MCM-41: drug delivery system". *Chemistry of Materials.*, Vol. 13, No. 2, pp. 308-311.

[15] Manzano, M., Aina, V., Arean, C.O., Balas, F., Cauda, V., Collila, M., Delgado, M.R., Vallet-Regi, M. (2008). "Studies on MCM-41 mesoporous silica for drug delivery: effect of particle morphology and amine functionalization". *Chemical Engineering Journal.*, Vol. 137, No. 1, pp. 30-37.

[16] Parida, K., Mishra, K.G., Dash, S.K. (2012). "Adsorption of copper (II) on NH₂-MCM-41 and its application for epoxidation of styrene". *Ind. Eng. Chem. Res.* 51 , PP. 2235–2246.

[17] Kushwaha, A.K., Gupta, N., Chattopadhyaya, M.(2014). "Enhanced adsorption of methylene blue on modified silica gel: equilibrium, kinetic, and thermodynamic studies, *Desalin*". *Water Treat.* 52 , PP. 4527–4537.

[18] Idris, S.A., Harvey, S.R., Gibson, L.T. (2011). "Selective extraction of mercury (II) from water samples using mercapto functionalised-MCM-41 and regeneration of the sorbent using microwave digestion". *Journal of Hazardous Materials.*, Vol. 193, pp. 171-176.

[19] Samson, O.A., Brenda, M. (2016). "Synthesis and characterization of citric acid grafted MCM-41 and its adsorption of cationic dyes". *Journal of Environmental Chemical Engineering.*, 4, pp. 4503-4513.