

## تولید و مشخصه‌یابی کلسیم منیزیم سیلیکات نانو متخلخل و بررسی اثر دمای کلسیناسیون بر رفتار دارورسانی آن

صادق قدیری و سیدعلی حسن‌زاده تبریزی\*

مرکز تحقیقات مواد پیشرفته، دانشکده مهندسی مواد، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

(دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۰۴/۱۴ - دریافت نسخه نهایی: ۱۳۹۶/۱۰/۱۹)

**چکیده-** در این پژوهش، سنتز کلسیم منیزیم سیلیکات نانو متخلخل به منظور بهبود خواص دارورسانی و رهایش دارو انجام و مورد مطالعه قرار گرفت. این سنتز توسط پیش ماده تترااتیل اورتوسیلیکات (TEOS) و فعال کننده سطحی ستیل تری متیل آمونیوم برومید (CTAB) در محیط بازی به روش سل-ژل انجام شده است و ترکیب تولید شده در دماهای ۶۰۰ و ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد مورد عملیات حرارتی قرار گرفت. هدف از این پژوهش بررسی اثر دمای کلسیناسیون بر پتانسیل بارگذاری و رهایش داروی ایبوپروفن توسط ترکیب تولیدی است. محصول به دست آمده توسط روش‌های پراش پرتو ایکس (XRD)، جذب-واجذب نیتروژن، طیف‌سنجی فروسرخ (FTIR)، طیف‌سنجی فرابنفش (UV)، میکروسکوپی الکترونی عبوری (TEM) و میکروسکوپی الکترونی روبشی گسیل میدانی (FE-SEM) مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج آزمون جذب-واجذب نیتروژن حاکی از مساحت سطحی در گستره ۴۲ تا ۱۴۰ مترمربع بر گرم است. رهایش دارو پس از ۲۴۰ ساعت نشان داد که نمونه کلسینه شده در دمای ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد رهایش کندتری داشته است که دلیل آن اندازه کوچک تر حفرات و مساحت سطحی بیشتر نسبت به نمونه دیگر است. همچنین عناصر کلسیم و منیزیم باعث افزایش قابلیت بارگذاری و ایجاد بستر مناسب جهت رهایش آرام‌تر دارو شده است. این پژوهش نشان داد که کلسیم منیزیم سیلیکات نانو متخلخل قابلیت بارگذاری و رهایش داروی ایبوپروفن را داراست و می‌تواند به‌عنوان یک سامانه نوین دارورسانی در حوزه مهندسی بافت استخوان مورد استفاده قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: کلسیم منیزیم سیلیکات، رهایش کنترل شده دارو، فعال کننده سطحی CTAB، دمای کلسیناسیون، ایبوپروفن.

## Synthesis and Characterization of Nanoporous Calcium Magnesium Silicate and Assessment of the Calcination Temperature Effect on Its Drug Delivery Behavior

S. Ghadiri and S. A. Hassanzadeh Tabrizi\*

Advanced Materials Research Center, Department of Materials Engineering, Najafabad Branch, Islamic Azad University Najafabad, Iran.

**Abstract:** In this study, the synthesis of nano-porous calcium magnesium silicate was performed and studied to improve drug properties and drug release. This synthesis was carried out by using the tetraethyl ortho silicate precursor (TEOS) and the Cetyltrimethyl ammonium bromide surfactant (CTAB) in a sol-gel alkaline environment; and the product was heat treated at 600° C and 800° C temperatures. The purpose of this study is to investigate the effect of the calcination temperature on the

\*: مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: hassanzadeh@pmt.iaun.ac.ir

potential for ibuprofen release by the production produced compound. The product was studied using X-ray diffraction patterns (XRD), Nitrogen adsorption / desorption, Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), ultraviolet spectroscopy (UV) and Transmission electron microscopy (TEM), and field emission scanning electron microscopy (FE-SEM). The results of Nitrogen absorption-desorption assay showed a surface area of 42-140 m<sup>2</sup>/g. The drug release after 240 hours showed that the calcite sample had a lower release at 600 °C, temperature that which was is due to the smaller size of the cavities and the more surface area, as compared to than the other specimens. Also, calcium and magnesium elements increased the loading capacity, and create creating a suitable substrate for for the slower drug release. Overall, This this study showed that nano-porous magnesium silicate calcium has had the ability to load and release the ibuprofen and can could be, therefore, used as a modern drug delivery system in the bone tissue engineering field.

**Keywords:** Calcium magnesium silicate, Controlled release, CTAB surfactant, Calcination temperature, Ibuprofen.

## ۱- مقدمه

زیست‌سازگار بستگی دارد که اجازه بارگذاری زیاد مولکول‌های دارو بدون رهاسازی زود هنگام محموله بارگیری شده قبل از رسیدن به مقصد، را می‌دهد [۲]. محققان بسیاری سنتز دسته‌هایی از حامل‌های دارویی متخلخل را گزارش کردند. به نظر می‌رسد در سال‌های آتی با ارتقاء کارایی این حامل‌های متخلخل بتوان از آنها به شکل چشمگیری در سامانه‌های دارورسانی و بیوتکنولوژی بهره گرفت. زیرا میزان داروی بارگذاری شده در این حامل‌ها برای کنترل رهایش و هدف درمانی مناسب ارزیابی شده است. از جاذب‌های متخلخلی که در صنعت داروسازی به کار گرفته شده‌اند به اتیل ونیل استات (ماکرو متخلخل)، انواع متعددی از سیلیکا (مزو متخلخل)، خاک رس، ژئولیت، کربن فعال، کلسیم کربنات، سیلیکون دی اکسید متخلخل، پودر کف پروپیلن، کلسیم سیلیکات، منیزیم آلومینا متاسیلیکات، سرامیک‌های متخلخل، اکسید آهن، زیرکونیوم و تیتانیوم دی اکسید (نانو متخلخل) که بارگذاری در آن صورت گرفته است و بسیاری از مواد دیگر نیز می‌توان اشاره کرد. سنتز ذرات متخلخل با ابعاد کمتر از میکرون مانند سیلیکا برای گسترش تکنولوژی‌های پیشرفته بسیار مهم هستند. سیلیکای مزوحفره به‌عنوان کاتالیست و جاذب مورد توجه زیادی قرار گرفته است. در سال‌های اخیر گسترش و توسعه بیوسرامیک‌ها، دریچه جدیدی را به روی محققان گشوده است. بیوسرامیک‌ها به واسطه زیست‌سازگاری و پایداری شیمیایی زیادی که از خود نشان می‌دهند (از قبیل مقاومت به خوردگی) کاندیدای مناسبی برای بارگذاری، حمل و رهایش کنترل شده دارو به‌شمار می‌رود. بیوسرامیک‌های متخلخلی که

اگر نیم نگاهی به تکنولوژی‌های روز دنیا بیندازیم خواهیم دید که در کنار روش‌های دارورسانی سنتی، دانشمندان و محققان به دنبال روش‌ها و سیستم‌های نوینی به‌منظور انتقال هر چه بهتر و مفیدتر داروها هستند و این کار محقق نخواهد شد مگر با جمع شدن دسته‌ای از علوم مختلف در کنار هم به‌طور عمده شامل پزشکی (داروسازی) و مهندسی می‌شود. معمولاً داروها به‌طریق سنتی از دو طریق گوارشی (ورود از طریق دهان و جذب به سمت خون در طول لوله گوارشی) و غیرگوارشی (تزریق، پماد، قطره‌های چشمی و...) وارد بدن می‌شوند. ورود دارو از این طریق یک سری مشکلات و محدودیت‌هایی را به دنبال دارد: ۱- ورود مقدار زیادی ماده خارجی تحت عنوان دارو که ممکن است واکنش‌های شدید بدن را به همراه داشته باشد، ۲- پخش شدن دارو در کل سیستم بدن حتی جاهایی که نیاز به دارو ندارند و ایجاد اثرات جانبی، ۳- رسیدن تنها مقدار کمی دارو به محل مورد نظر و لزوم مصرف دوز بالاتر دارو، ۴- حذف شدن مقدار زیادی از دارو (به‌خصوص برخی داروها) تحت سیستم‌های حفاظتی طبیعی بدن، ۵- عدم انتقال برخی داروها (مثل داروهای پروتئینی و هورمونی) از روش‌های معمول و ۶- مصرف طولانی و خسته کننده برخی از داروها حتی برای چندین سال و بسیاری از مشکلات که شاید در طولانی مدت بروز کند [۱]. برای غلبه بر این مشکلات، سیستم دارورسانی هدفمند طراحی شده است که قابلیت حمل دوزهای مؤثری از دارو به سلول‌های بافت هدف را داراست. موفقیت این دستاورد به توانایی در ساخت حامل‌های

به منظور دارورسانی به کار برده می شوند، باید دارای سطح ویژه، قطر و حجم حفره کافی به منظور بارگذاری و رهایش مناسب دارو باشند. وابسته به نوع داروی مورد استفاده به طور معمول قطر حفره های مواد بین ۲-۵ نانومتر است (مزو حفره)، زیرا بالاتر از این اندازه رهایش سریع و پایین تر از این محدوده بارگذاری دارو را مشکل می سازد [۳]. حفره های موجود در مزوحفره ها بسته به اندازه آنها می تواند به عنوان بستری برای انواع مختلفی از اتم ها یا مولکول های کوچک و بزرگ مورد استفاده قرار گیرد. بارگذاری مولکول در حفره مزوحفره و رساندن دارو به بافت سلولی هدف موجب افزایش کارایی دارو و کاهش دوز مصرف آن می شود. امروزه بررسی کنترل رهایش داروهای بارگذاری شده در ذرات، کاربردهای بسیار زیادی در علم پزشکی پیدا کرده است. این کاربردها محدوده وسیعی از داروهای روزمره تا داروهای درمان سرطان توسط رادیوتراپی که شامل دارورسانی و کنترل رهایش دارو است را دربرمی گیرد. بسیاری از این سامانه ها مثل لیپوزم ها، مایسل ها، امولسیون ها، درخت سان ها، میکروذرات و نانوذرات نوید بزرگی در کنترل رهایش دارو و هدف درمانی دادند. مواد مزوحفره گوناگونی به عنوان سامانه های حامل داروهای گوناگونی نظیر ایبوپروفن، جتومایسین، آموکسی سیلین، اریترومایسین، آسپرین و غیره مورد استفاده قرار گرفتند [۲ و ۳].

کلسیم فراوان ترین عنصر موجود در بدن و به میزان یک کیلوگرم است. از ۱۰۰۰ تا ۱۲۰۰ گرم کلسیم بدن، ۹۹ درصد آن در استخوان بندی اسکلت و دندان ها به شکل بلورهای فسفات کلسیم هیدروکسیل (هیدروکسی آپاتیت) متبلور است تنها یک درصد آن در بقیه بدن وجود دارد. عمل انقباض ماهیچه ای، هدایت جریان عصبی، لخته شدن خون، فعال کردن تعداد زیادی از آنزیم ها در کنترل تحریک پذیر عصب ماهیچه و از همه مهم تر معدنی کردن استخوان ها، وجود حداقل ۱۰ گرم کلسیم لازم است [۴].

منیزیم نیز از لحاظ فراوانی چهارمین کاتیون در بدن انسان به شمار می رود. یک انسان بالغ با ۷۵ کیلوگرم وزن در حدود ۲۴ گرم منیزیم در بدن دارد که نزدیک به ۵۰-۶۵ درصد وزنی

این مجموع در استخوان ها قرار دارد. در پژوهش های وو و همکاران [۵]، به نظر می رسد که منیزیم قادر به بهبود چگالی معدنی استخوان و تردی آن است و می تواند نقشی کلیدی را به وسیله تحریک سلول های استخوان ساز در رشد، گسترش و بازسازی استخوان ها را ایفا کند. علاوه بر این، زیست مواد پایه منیزیمی به دلیل خواصی چون زیست فعالی عالی، زیست سازگاری و خواص مکانیکی مناسب، در حوزه مهندسی بافت استخوان بسیار مورد توجه قرار گرفته اند [۲ و ۵].

از سال ۲۰۰۱ میلادی، نخستین بار از MCM-41 به عنوان نخستین سامانه مزوحفره رهایش کنترل شده دارو استفاده شد [۶]. در سال ۲۰۰۳ میلادی، هورکاژادا و همکاران نیز اقدام به بررسی اثر اندازه حفره بر آهنگ رهایش داروی ایبوپروفن از زمینه MCM-41 کردند [۷].

در سال ۲۰۰۵ دسوزا و همکاران [۸] تحقیقی بر ساختار دو بعدی شش وجهی SBA-15 به منظور بارگذاری و رهایش داروی آنتولول صورت گرفت. در این تحقیق چهار نمونه با شرایط یکسان به روش سل-ژل سنتز شدند و تأثیر دمای پیرسازی به عنوان متغیر بررسی شد. نمونه ها به مدت ۲۴ ساعت در دماهای ۶۰، ۸۰، ۱۰۰ و ۱۳۰ درجه سانتی گراد پیرسازی شدند تا اثر آن بر مورفولوژی و خواص دارورسانی آنها بررسی شود. نتایج حاکی از این بود که با افزایش دما قطر حفرات افزایش و حجم آنها کاهش یافته است و بارگذاری و رهایش دارو برای نمونه ای که ۶۰ درجه دما دیده بود از بقیه کارآمدتر و کنترل شده تر بود.

در سال ۲۰۰۶ سشیمیا و همکاران، بارگذاری و رهایش داروی بیسفسفونات از زمینه هیدروکسی آپاتیت را بررسی کردند. نمونه ها تقسیم بندی و هر کدام از آنها در دماهای ۴۰۰، ۸۰۰ و ۱۲۰۰ مورد عملیات حرارتی قرار گرفتند و اثر آن بر حلالیت و رفتار دارورسانی ارزیابی شد. نتایج نشان داد که با افزایش دمای کلسیناسیون، رشد ذرات هیدروکسی آپاتیت افزایش یافته و مشخص شد با قرار دادن آن در محلول شبیه سازی شده بدن، حلالیت آن کاهش یافت. همچنین نتایج

رهایش دارو حاکی از آن بود که با افزایش دمای کلسیناسیون، سرعت رهایش دارو افزایش پیدا کرده است و دلیل آن این است که در اثر فرایند تف‌جوشی، مساحت سطحی و حجم حفرات کاهش یافته و بارگذاری دارو بیشتر روی سطح ساختار هیدروکسی آپاتیت انجام شده است [۹].

کلسیم منیزیم سیلیکات از نظر ساختار شیمیایی به ترکیبات مختلفی از جمله دی‌پوسید، آکرومانیت، مونتیسلیت، مرونیت و بریدجیت تقسیم می‌شوند که با دارا بودن خواص بسیار مطلوب‌تر از بسیاری از ترکیبات در زمینه مهندسی پزشکی از جمله زیست‌سازگاری و پایداری شیمیایی بالا، سمیت پایین، فعالیت سلولی و استئوبلاستی مناسب و با قابلیت تشکیل آپاتیت، در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است و اگر بتوان از با ایجاد ساختار متخلخل زمینه مناسب برای تکنیک نوین رهایش دارو را به‌وجود آوریم قطعاً بهره‌وری آن در این حوزه دو چندان خواهد شد. همچنین با حضور عناصر ترکیبی کلسیم و منیزیم و خواص قلبیایی آنها، انتظار بهبود پتانسیل بارگذاری و رهایش دارو نسبت به ترکیبات دیگر را خواهیم داشت. در پژوهش پیش‌رو، بارگذاری و رهایش داروی ایوپروفن از ساختار کلسیم منیزیم سیلیکات مزوحفره انجام گرفته و در این راستا مشخصه‌های کلیدی به‌منظور جذب و آزادسازی مولکول‌های دارویی از این ترکیب مورد بررسی قرار خواهد گرفت. همچنین اثر دمای کلسیناسیون بر خواص بافت کلسیم منیزیم سیلیکات مزوحفره از جمله مساحت سطحی، نظم، اندازه و حجم حفرات و اثر المان‌های واکنشی بر بارگذاری و رهایش داروی ایوپروفن مورد بررسی قرار می‌گیرد. به‌طوری کلی هدف از این پژوهش به کارگیری زیست‌سرامیک‌های مزوحفره جهت دستیابی و طراحی سامانه کنترل‌کننده رهایش دارو مورد استفاده در حوزه مهندسی بافت استخوان است.

۲-۲- شرح و روش سنتز

برای سنتز کلسیم منیزیم سیلیکات نانومتخلخل به‌روش سل-ژل<sup>۳</sup> ابتدا مقدار ۱۰/۵ گرم فعال‌کننده سطحی CTAB به‌همراه ۵۶ میلی‌لیتر اتانول، ۴۰ میلی‌لیتر آمونیاک (NH<sub>4</sub>OH) و ۲۶۰ میلی‌لیتر آب مقطر دوبار تقطیر شده ترکیب و محلول تا زمان انحلال کامل فعال‌کننده سطحی هم‌زده شد. پس از آن ۱۲/۴ گرم نیترات منیزیم شش‌آبه و ۲۲/۸ گرم نیترات کلسیم چهار‌آبه و سپس به مقدار ۲۱/۶ میلی‌لیتر TEOS به آرامی به‌صورت قطره‌قطره اضافه شد. پس از آن محلول با چرخش متناوب برای مدت ۲۴ ساعت نگهداری شد و پس از آن در جهت عملیات پیرسازی محلول در دمای اتاق تحت هود برای مدت ۲۴ قرار گرفت.

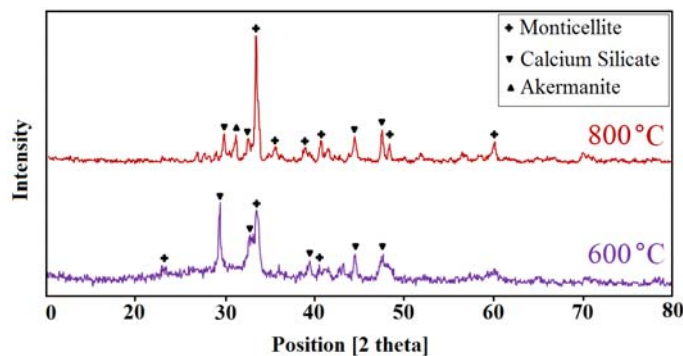
۳-۲- مشخصه‌یابی نانو پودر سنتز شده

به‌منظور بررسی تغییرات فازی و همچنین بررسی میزان پیشروی فرایند احیا از دستگاه پراش پرتو ایکس<sup>۴</sup> (XRD)، مدل Philips TW3710 ولتاژ ۳۰ کیلووات و جریان اعمالی ۳۰ میلی‌آمپر با پرتو Cu-Kα با طول موج ۱/۵۴ آماده شد. به‌منظور ریخت‌شناسی (بررسی اندازه، شکل و ریزساختار) نمونه‌ها از میکروسکوپ الکترونی روبشی انتشار میدانی<sup>۵</sup> (FE-SEM) مدل Mira XMU و برای محاسبه درصد وزنی عناصر از روش

۲- مواد و روش تحقیق

۲-۱- مواد اولیه مورد استفاده

مواد اولیه مورد استفاده در این پژوهش، شامل تترااتیل ارتوسیلیکات<sup>۱</sup>



شکل ۱- الگوی پراش پرتو ایکس برای نمونه‌های کلسینه شده در دماهای مختلف

منحنی استاندارد جذب- غلظت محاسبه شد.

#### ۲-۵- بررسی رهائش داروی ایبوپروفن بارگذاری شده

مقدار ۰/۰۵ گرم از هر دو ترکیب تولیدی حاوی دارو درون ۱۰ میلی‌لیتر محلول بافر فسفات نمکی<sup>۱</sup> (PBS) غوطه‌ور ساخته و درون انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. در دوره زمانی ۰، ۱، ۳، ۵، ۶، ۲۴، ۴۸، ۷۲، ۱۴۴، ۱۹۲ و ۲۴۰ ساعت مقدار دو میلی‌لیتر از محلول پایه خارج کرده و مقدار دو میلی‌لیتر محلول بافر فسفات نمکی تازه به محلول پایه برای حفظ حجم اولیه افزوده شد و میزان داروی آزاد شده توسط دستگاه طیف‌سنجی فرابنفش (UV) اندازه‌گیری شد. به‌منظور حصول اطمینان از صحت آزمایش بالا، هر دو نمونه به‌صورت مجزا از تمام نمونه پودری بارگذاری شده و با دارو به‌صورت هم‌زمان مورد ارزیابی قرار گرفتند.

#### ۳- نتایج و بحث

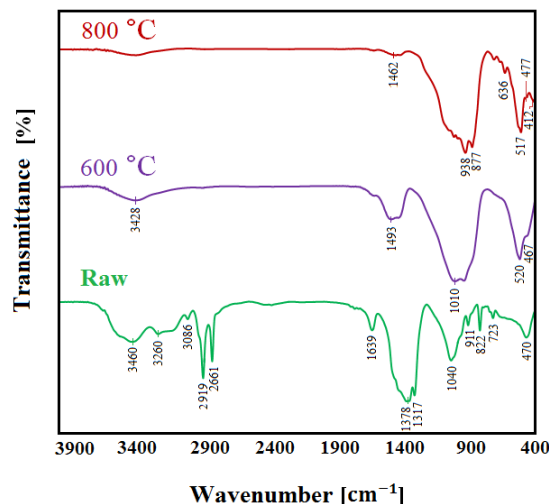
##### ۳-۱- بررسی الگوی پراش پرتو ایکس

در شکل (۱) الگوی پراش پرتو ایکس مربوط به نمونه‌های کلسینه شده در دماهای ۶۰۰ و ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد نشان داده شده است. الگوی پراش پرتو ایکس در نمونه اول که در دمای ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد تحت عملیات حرارتی قرار گرفته است، حضور پیک‌های مربوط به فازهای کلسیم سیلیکات ( $\text{CaSiO}_3$ )

پراش سنجی انرژی<sup>۶</sup> (EDS) استفاده شد. همچنین به‌منظور بررسی نانوسایز بودن و بررسی ریزساختاری دقیق پودر تولید شده، از میکروسکوپ الکترونی عبوری<sup>۷</sup> (TEM) مدل JEOLJEM\_100CX تحت ولتاژ شتاب دهنده ۱۰۰ کیلووات استفاده شد. جهت ثبت طیف‌های مادون قرمز تبدیل فوریه<sup>۸</sup> (FTIR) از دستگاه اسپکترومتر مدل JASCO6300 استفاده شد. مقدار داروی بارگذاری و رهائش یافته توسط طیف‌سنجی فرابنفش<sup>۹</sup> (UV) مدل Optizen 320 بررسی شد.

##### ۲-۴- بارگذاری داروی ایبوپروفن بر روی ترکیب تولیدی

به‌منظور انجام فرایند بارگذاری داروی ایبوپروفن بر ترکیب تولیدی، فرایند غوطه‌وری ترکیب سرامیکی درون محلول دارو انجام شد. در این پژوهش از اتانول به‌عنوان حلال داروی ایبوپروفن استفاده شد. غلظت دارو به‌منظور فرایند بارگذاری یک میلی‌گرم/ میلی‌لیتر و نسبت وزنی پودر بستر به دارو نیز به‌ترتیب یک به یک انتخاب شد. ترکیب تولیدی که تحت عملیات حرارتی قرار گرفته بود را با نسبت یک به یک درون محلول اتانول حاوی مقدار یک میلی‌گرم/ میلی‌لیتر دارو غوطه‌ور ساخته شد و به‌مدت ۲۴ ساعت بر روی همزن مغناطیسی به‌منظور بارگذاری قرار گرفت. پودرهای بارگذاری شده درون محلول دارویی توسط دستگاه سانتریفیوژ جداسازی شدند و در خشک‌کن با دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۲ ساعت قرار گرفتند. میزان داروی بارگذاری شده توسط ترکیب تولیدی براساس معادله حاصل از



شکل ۲- طیف مادون قرمز تبدیل فوریه ترکیب خام و کلسینه شده

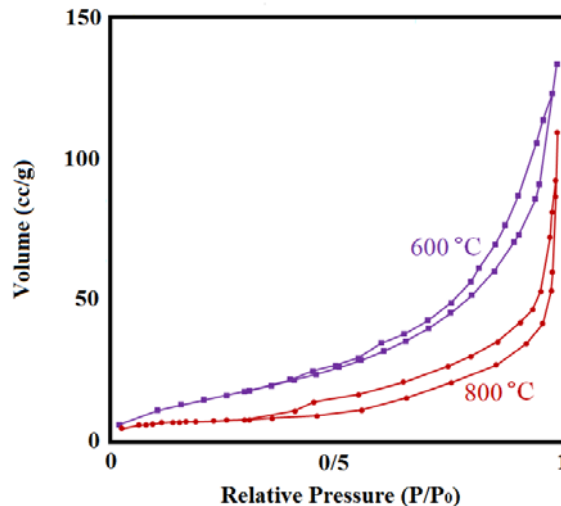
### ۳-۲- بررسی طیف سنجی فرو سرخ ترکیب

شکل (۲)، طیف فروسرخ نمونه خام و کلسینه شده در دماهای ۶۰۰ و ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد در محدوده ۴۰۰-۳۹۰۰ بر سانتی‌متر را نشان می‌دهد. به‌طور معمول، طیف مادون قرمز تبدیل به فوریه به‌منظور ارزیابی بیشتری شیمی سطح و مشخصه‌های مواد مورد استفاده قرار می‌گیرد. پیک‌های گستره ۱۶۴۰ و ۳۴۰۰ بر سانتی‌متر مربوط به ارتعاشات خمشی جذب آب و ارتعاشات کششی گروه‌های OH- است [۱۰] و گستره ۲۸۰۰-۲۹۵۰ بر سانتی‌متر مربوط به ارتعاشات کششی C-H و پیک‌هایی در گستره ۱۴۴۰-۱۴۹۰ بر سانتی‌متر هستند مربوط به ارتعاشات خمشی  $\text{CH}_2$ - و  $\text{CH}_3$ - (نشان‌دهنده حضور و جذب فعال کننده سطحی) در سطح نمونه است [۱۲]. کلسیناسیون نمونه تا دمای ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد از حذف گروه‌های مواد آلی و پیوندهای آبی خبر می‌دهد که این امر در نمونه بعدی با شدت بیشتری به‌دلیل دمای کلسیناسیون بالاتر نمود می‌کند. پیک‌های با شدت بالا در محدوده ۸۷۰-۱۱۰۰ بر سانتی‌متر به گروه‌های سیلیکون (Si-O-Si) نسبت داده می‌شود [۱۳ و ۱۴]. ارتعاشات نامتقارن کششی Si-O-Si در گستره ۱۰۴۰-۱۰۷۶ بر سانتی‌متر و ارتعاشات خمشی آن در ۵۲۰ بر سانتی‌متر در نمونه کلسینه شده

و مونتسیلیت<sup>۱۱</sup>  $(\text{CaMgSiO}_6)$  مشاهده می‌شود. با افزایش دمای کلسیناسیون به ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد، این الگو از حضور فازهای آکرمانیست<sup>۱۲</sup>  $(\text{Ca}_7\text{MgSi}_6\text{O}_{24})$  و مونتسیلیت  $(\text{CaMgSiO}_6)$  به‌عنوان فازهای قالب، و کلسیم سیلیکات  $(\text{CaSiO}_3)$  به‌عنوان فازهای ثانویه خبر می‌دهد. در الگوی پراش پرتو ایکس نمونه کلسینه شده در ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد، مشاهده می‌شود که از شدت برخی پیک‌ها کاسته و برخی پیک‌ها نسبت به نمونه قبلی افزوده شده است. همان‌طور که مشخص است با افزایش دما، شرایط برای فرایند نفوذ و واکنش بهتر عناصر ایجاد شده و به‌طبع آن فازهای جدیدی به‌وجود می‌آید که باعث کاسته شدن از شدت برخی فازهای تشکیل شده در دمای کمتر می‌شود. همچنین تشکیل فاز آکرمانیست در زاویه  $2\theta = 31/14$  درجه با مشخصه صفحه بلور چهاروجهی (۲۱۱) بعد از کلسیناسیون در دمای ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد، قابل توجه است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، پیک فازهای مربوط به ترکیب کلسیم منیزیم سیلیکات از جمله آکرمانیست و مونتسیلیت مشخص شده‌اند و عدم ورود مناسب عنصر منیزیم در واکنش باعث تشکیل فاز کلسیم منیزیم سیلیکات شده است که با افزایش دمای کلسیناسیون افت شدت و یا حذف پیک مربوط به آن مشاهده می‌شود.

جدول ۱- نتایج مشخصات فیزیکی حاصل از آزمون جذب- واجذب نیتروژن

نمونه	مساحت سطحی (متر مربع بر گرم)	حجم حفره (متر مربع بر گرم)	قطر حفره (نانومتر)
کلسینه شده در ۶۰۰ درجه سانتی گراد	۱۴۰	۰/۲۴	۴/۳
کلسینه شده در ۸۰۰ درجه سانتی گراد	۴۲	۰/۱۲	۱۴



شکل ۳- منحنی جذب- واجذب نیتروژن برای نمونه‌های کلسینه شده در دماهای مختلف

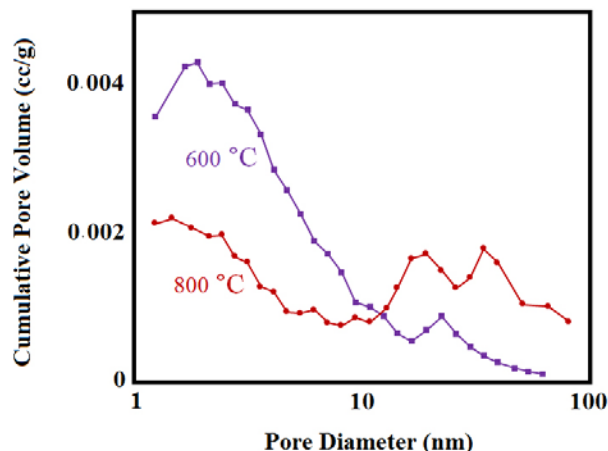
نشان‌دهنده این موضوع است که با افزایش دمای کلسیناسیون از ۶۰۰ به ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد مساحت سطحی و حجم حفرات کاهش و قطر حفرات افزایش پیدا کرده در نتیجه باید انتظار افزایش سرعت رهایش دارو را داشت.

ایزوترم‌های جذب- واجذب مربوط به دو نمونه کلسینه شده در شکل (۳) نشان داده شده است. ایزوترم نمونه‌ها با توجه به سیستم طبقه‌بندی IUAPC از نوع چهارم (IV) و حلقه پسماند نوع سه (H۳) را نشان می‌دهد که نشانگر حفرات شکافی شکل در مواد مزوحفره است و همچنین نشان‌دهنده توزیع وسیع حفرات در مواد مزوحفره با حفرات بزرگ و این نوع ایزوترم در اثر فرایند تف‌جوشی در دماهای بالا و حاصل از بسته شدن برخی مزوحفرات و انقباضات ساختاری به‌وجود می‌آید [۱۶]. وجود حلقه پیمانند در این ایزوترم‌ها ناشی از چگالش گاز نیتروژن درون مزوحفرات است [۱۷]. همچنین نمودار توزیع اندازه حفرات کلسیم منیزیم

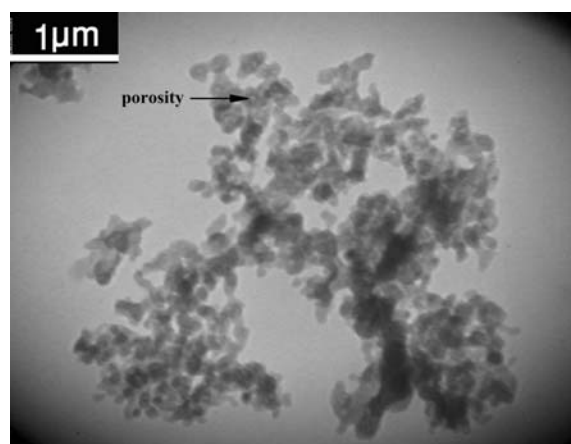
در ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد و ۵۱۷ بر سانتی‌متر در نمونه دیگر به وضوح قابل مشاهده است. شایان ذکر است که تغییر مکان پیک Si-O-Si در ۱۰۴۰ بر سانتی‌متر در طیف هر دو نمونه پس از کلسیناسیون می‌تواند ساختار پیوندهای Si-O در چهاروجهی SiO<sub>۴</sub> را تقویت کند که با توجه به شکل (۱) در نتایج تست پراش پرتو ایکس تشکیل ساختارهای کریستالی آن ثابت شده است. پیک ۴۲۱ بر سانتی‌متر مربوط به ارتعاشات خمشی O-Ca-O و پیک ۴۷۷ بر سانتی‌متر مربوط به ارتعاشات خمشی O-Mg-O در نمونه کلسینه شده در دمای ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد ظاهر می‌شود [۱۵]. حضور پیوند آبی در طیف هر دو نمونه دلیل بر جذب رطوبت توسط پودر بستر است [۱۳].

### ۳-۳- بررسی نتایج آزمون جذب- واجذب نیتروژن

مشخصات فیزیکی شامل مساحت سطحی، اندازه و حجم حفرات دو نمونه مذکور در جدول (۱) مشاهده می‌شود و



شکل ۴- نمودار توزیع اندازه حفرات برای دو نمونه کلسینه شده در دماهای مختلف



شکل ۵- تصویر میکروسکوپی الکترونی عبوری برای نمونه کلسینه شده در دمای ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد

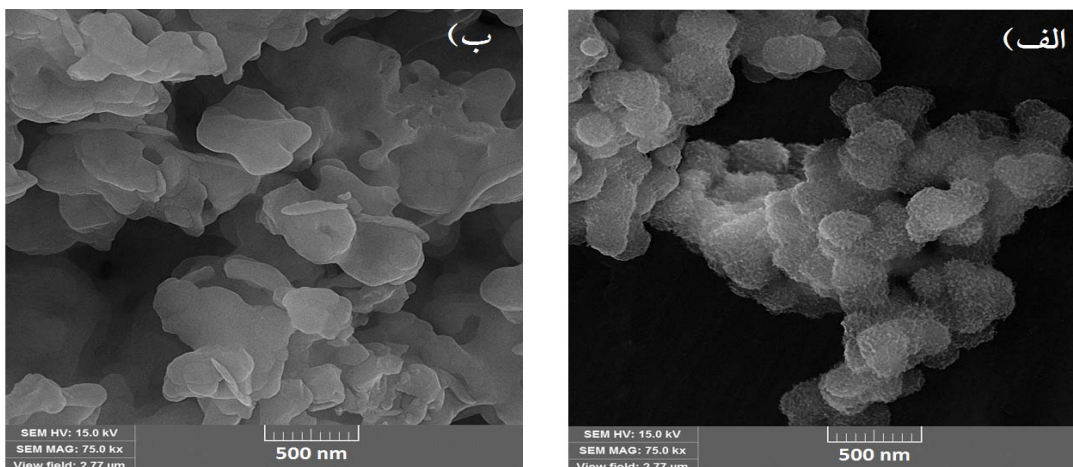
تهیه شد (شکل ۵). همان‌طور که در شکل مشخص است توده پودر دارای یک نیمه‌ساختار نامنظم از حفرات در ابعاد مختلف است. در حقیقت تداخل واکنشی توسط عوامل ترکیبی مانند نیترات کلسیم و نیترات منیزیم مانع از ایجاد نظم ساختاری حفرات در زمینه سیلیکاتی به‌وسیله ساختار مایسل فعال‌کننده سطحی خواهد شد و مطالعات قبلی نشان داده است که اندازه‌گیری اندازه حفرات مستقیماً از میکروگراف‌های میکروسکوپی الکترونی عبوری معمولاً در مواد نیمه متخلخل نامنظم امکان‌پذیر نیست [۱۸ و ۱۹]. این ترکیب به دلیل داشتن مشخصات عالی از قبیل نانو حفرات یک‌دست، حجم حفره مناسب، مساحت سطحی، شیمیایی و حرارتی زیاد، دارای پتانسیل بسیار بالایی به‌منظور کاربرد در جذب و انتقال مواد بیولوژیکی است.

سیلیکات در دو دمای کلسینه شده در شکل (۴) نشان داده شده است. نتایج نشان می‌دهد که با افزایش دمای کلسیناسیون، توزیع اندازه حفرات از نواحی ۴/۳ نانومتر خارج، به نواحی حدود ۱۴ نانومتر گسترده شده است که علت آن را می‌توان به افزایش قطر حفرات در اثر انقباض ساختار و مسدود حفرات دیگر در اثر فرایند تف‌جوشی نسبت داد [۱۰].

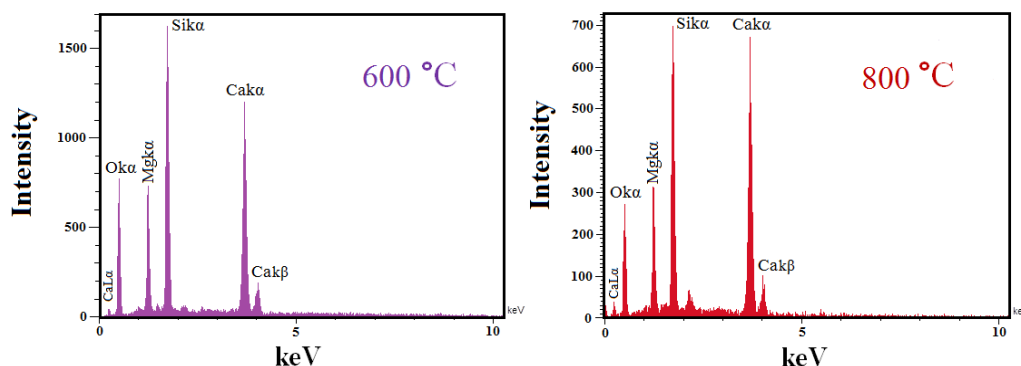
#### ۴-۳- بررسی نتایج میکروسکوپی الکترونی عبوری نمونه کلسینه شده در دمای ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد

به‌منظور مطالعه و ریزساختار و اندازه دانه، از نمونه کلسینه شده در دمای ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد، تصویر میکروسکوپی الکترونی عبوری





شکل ۶- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی گسیل میدانی برای دو نمونه کلسینه شده در: الف) دمای ۶۰۰ و ب) ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد



شکل ۷- تصاویر طیف‌سنجی پراکندگی انرژی برای نمونه‌های کلسینه شده در دماهای مختلف

جدول ۲- نتایج آزمون طیف‌سنجی پراکندگی انرژی

نمونه	درصد وزنی O	درصد وزنی Si	درصد وزنی Ca	درصد وزنی Mg
کلسینه شده در ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد	۵۰/۰۸	۱۵/۸۴	۲۵/۸۲	۸/۲۵
کلسینه شده در ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد	۴۵/۷۱	۱۵/۴۷	۳۰/۵۱	۷/۵۸

تف جوشی و پدیده نفوذ امری طبیعی است که قطعاً روی سایر مشخصه‌های فیزیکی که در جدول (۱) ارائه شد تأثیرگذاری خود را نشان می‌دهد.

شکل (۷) آنالیز آزمون طیف‌سنجی پراکندگی انرژی حاصل از نمونه‌ها را نشان می‌دهد. همان‌طور که در جدول (۲) ملاحظه می‌شود با افزایش دمای کلسیناسیون از ۶۰۰ به ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد از شدت میزان O, Si, Mg, Ca کاهش یافته زیرا با افزایش دما شرایط مناسب‌تر برای نفوذ و واکنش میان

### ۳-۴- نتایج آنالیز آزمون میکروسکوپی الکترونی گسیل میدانی و طیف‌سنجی پراکندگی انرژی

تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی گسیل میدانی (FESEM) دو نمونه کلسینه شده در شکل (۶) نشان داده شده است. مشاهدات میکروسکوپی در مقیاس ۵۰۰ نانومتر را نشان می‌دهد که با افزایش دمای کلسیناسیون از ۶۰۰ به ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد اندازه دانه‌ها افزایش یافته است. این تغییر حالت و مورفولوژی با توجه به افزایش دمای کلسینه شدن و تأثیر فرایند

جدول ۳- نتایج حاصل از میزان داروی بارگذاری شده از زمینه کلسیم منیزیم سیلیکات نانو متخلخل

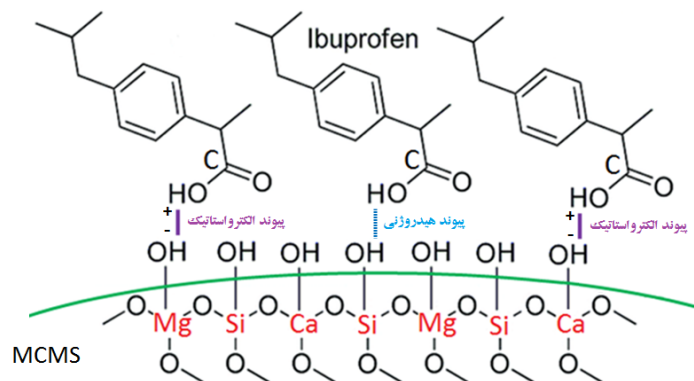
نمونه	غلظت دارو (میلی گرم بر میلی لیتر)	میزان داروی بارگذاری شده (درصد وزنی)
کلسینه شده در ۶۰۰ درجه سانتی گراد	۱	۵۳
کلسینه شده در ۸۰۰ درجه سانتی گراد	۱	۳۲

عناصر به وجود می آید. همچنین از تأثیر محیط تولیدی بازی محتوی یون بار منفی ( $\text{OH}^-$ ) و وجود فعال کننده سطحی کاتیونی CTAB در بهبود این شرایط نمی توان گذشت [۲۰].

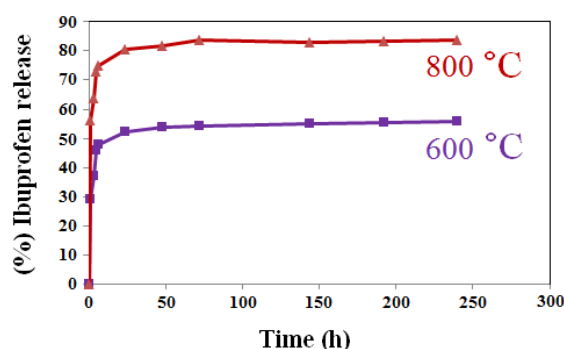
### ۳-۵- بررسی مقدار داروی بارگذاری شده توسط ترکیب تولید شده در دو دمای مختلف کلسیناسیون

تئوری جذب دارو درون ساختار نانومتخلخل توسط مشخصات فیزیکی حفرات از قبیل مساحت سطحی، حجم و اندازه حفرات و همچنین شیمی سطح کنترل می شود. آنچه زمینه ایجاد پیوند میان گروه های عاملی دارو می شود، گروه های سیلانول موجود روی سطح و درون حفرات است [۲۱]. فرایند بارگذاری مولکول های دارو درون مزوحفرات ترکیب کلسیم منیزیم سیلیکات نیز به وسیله پیوند هیدروژنی ایجاد شده بین گروه های سیلانول و گروه های کربوکسیلیک موجود در ساختار ایوپروپون صورت می گیرد [۲۲ و ۲۳]. نسبت وزنی بستر پودر به داروی ایوپروپون یک به یک و غلظت دارو، یک میلی گرم بر میلی لیتر و حجم اتانول به عنوان حلال مورد نظر به میزان ۲۰ میلی لیتر در فرایند بارگذاری در نظر گرفته شده است. با توجه به آنچه در جدول (۳) مشاهده می شود، نتایج به دست آمده از میزان داروی بارگذاری شده توسط سامانه نانومتخلخل کلسیم منیزیم سیلیکات تولید شده در محیط بازی و کلسینه شده در دماهای ۶۰۰ و ۸۰۰ درجه سانتی گراد به ترتیب ۵۳ و ۳۲ درصد گزارش می شود. همان گونه که مشاهده می شود در بارگذاری دارو توسط زمینه کلسیم منیزیم سیلیکات نانو متخلخل کلسینه شده در دماهای مختلف اختلاف درصد وجود دارد که علت آن به تفاوت مساحت سطحی و حجم حفرات ایجاد شده آنها نسبت داده می شود.

در رابطه با میزان داروی بارگذاری شده مشخص شد که در مقایسه با سیلیکاهای خالص و عوامل آمینی سیلیکاتی و همچنین سیلیکاهای با ساختار دو بعدی شش وجهی نظیر MCM-41 و SBA-15 بررسی شده توسط محققین دیگر، مقدار ایوپروپون بیشتری توسط ساختار مذکور بارگذاری شده است [۶، ۲۲، ۲۳ و ۲۴]. در پژوهش انجام شده توسط لین و همکاران [۲۲]، میزان داروی ایوپروپون بارگذاری شده در زمینه ساختار ترکیبات SBA-15 و MCM-41 به ترتیب ۲۲/۴ و ۲۰/۳ درصد وزنی گزارش شد. علاوه بر عوامل اصلی مؤثر در بارگذاری دارو یعنی مشخصات فیزیکی شامل مساحت سطحی و حجم حفرات، از تأثیر طبیعت شیمیایی پودر بستر و همچنین داروی مورد استفاده، نمی توان غافل بود. در پژوهش دیگر مانزانو و همکاران [۲۳]، میزان داروی ایوپروپون بارگذاری شده در زمینه MCM-41 را میزان ۲۵ درصد وزنی گزارش کردند. آنها همچنین دریافتند که حامل آمینه ( $\text{NH}_3^+$ ) باعث افزایش میزان بارگذاری دارو (۳۰-۳۶) درصد شده است. در رابطه با این موضوع آنها مکانیزم احتمالی که در پژوهش مورد بحث قرار دادند، تعامل الکترواستاتیک بین گروه های آمینوپروپیل پروتون دار شده و گروه کربوکسیلیک ( $\text{COOH}$ ) است که بین ایوپروپون و یک حامل هیدروژن به یک پیوند قوی منجر می شود. اما در پژوهش پیش رو، اصلاح ذاتی، نقش اصلی را ایفا می کند. وجود هر دو ترکیب CaO و MgO در ساختار سیلیکای نانومتخلخل، این ترکیب را به یک جذب کننده قوی در گروه اسیدی تبدیل کرده است. Ca و Mg در جدول تناوبی متعلق به دومین ستون فلزات قلیایی خاکی هستند و در نتیجه CaO و MgO با جایگیری در سطح و دیواره حفرات ساختار سیلیکای مزوحفره می تواند به عنوان اصلاح کننده به ایجاد پیوند



شکل ۸- ارائه حالت‌های جذب مولکول ایبوپروفن بر ترکیب کلسیم منیزیم سیلیکات



شکل ۹- ره‌ایش داروی ایبوپروفن از زمینه کلسیم منیزیم سیلیکات برای نمونه‌های کلسینه شده در دماهای مختلف

ایبوپروفن را نشان می‌دهد.

### ۳-۶- بررسی برون‌تنی ره‌ایش ایبوپروفن از کلسیم منیزیم سیلیکات نانو متخلخل

ره‌ایش برون‌تنی داروی ایبوپروفن از کلسیم منیزیم سیلیکات نانو متخلخل تولید شده در محیط بازی با دماهای کلسیناسیون متفاوت درون محلول بافر فسفات نمکی (PH = ۷/۴) به مدت ۲۴۰ ساعت انجام شد. با استفاده از دستگاه طیف‌سنجی فرابنفش (UV) نمودار ره‌ایش داروی ایبوپروفن نسبت به زمان به دست آمد که در شکل (۹) نشان داده شده است. در طی فرایند بارگذاری، مولکول‌های ایبوپروفن بر سطح مواد متخلخل جذب می‌شوند و به وسیله مکانیزم انتشار کنترل شده ره‌ایش می‌یابند. جذب مولکول‌های ایبوپروفن بر سطح و درون حفرات به وسیله پیوند هیدروژنی بین مولکول‌های دارویی و

مؤثرتر با مولکول‌های دارویی نظیر ایبوپروفن، آموکسی‌سیلین و آسپیرین که محتوی گروه‌های کربوکسیلیک اسید هستند کمک کند که نشان‌دهنده تطابق نتایج این پژوهش با نتایج پژوهش‌های وو و همکاران [۲۵] و شن و همکاران [۲۶] است. همچنین ثابت شده است که از MgO که یک ترکیب بازی معرفی می‌شود، به‌عنوان کاتالیست بازی در جذب کردن گازهای اسیدی به‌طور گسترده استفاده شده است [۲۷]. در پژوهش انجام شده توسط وی و همکاران [۲۸]، از MgO جهت اصلاح ترکیب SBA-۱۵ استفاده شد و مشخص شد که می‌تواند توانایی جذب گازهای اسیدی را به‌طور چشمگیری بهبود بخشد بنابراین استدلال ایجاد پیوند قوی‌تر میان گروه‌های کربوکسیلیک درون ساختار ایبوپروفن قوت می‌یابد. شکل (۸) مکانیزم پیوندی میان عناصر کلسیم و منیزیم در ترکیب کلسیم منیزیم سیلیکات با گروه کربوکسیلیک موجود در مولکول

سیلانول‌های موجود در سطح و درون حفرات کنترل می‌شود [۲۱]. با توجه به شکل، سرعت آزادسازی دارو در ۶ ساعت اول به مقدار قابل توجهی زیاد است و پس از این زمان به تدریج از سرعت آن کاسته می‌شود به طوری که نمونه‌های کلسینه شده در دماهای ۶۰۰ و ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد در این بازه زمانی به ترتیب میزان ۴۸ و ۷۲ درصد از داروی ایوپروفن را درون محیط رهایش (PBS) آزاد کردند. علت سرعت بالای رهایش اولیه را می‌توان به انحلال سریع داروی ایوپروفن در سطح بیرونی کلسیم منیزیم سیلیکات نسبت داد. این مکانیزم جذب، وابسته به اندازه حفرات ترکیب میزبان و اندازه مولکولی داروی میزبان است. اگرچه، پس از رهایش سریع اولیه، بقیه توده دارویی بارگذاری شده با سرعت آرام‌تری رهایش یافته است، رهایش دارو از نمونه کلسینه شده در دمای ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد نسبت به نمونه دیگر سینتیک آرام‌تری داشته است. رهایش آهسته‌تر دارو از این نمونه را می‌توان به اندازه کوچک‌تر حفرات آن نسبت داد [۷].

#### ۴- نتیجه‌گیری

در این پژوهش تاثیر عناصر Mg و Ca در بهبود خواص دارورسانی ترکیب کلسیم منیزیم سیلیکات نانومتخلخل ارزیابی شد. این عناصر متعلق به گروه دوم جدول تناوبی و جزء عناصر قلیایی خاکی هستند که قابلیت برقراری پیوند الکترونگاتیویته قوی با اکسیژن را دارا است. در نتیجه با ایجاد پیوند قوی الکترواستاتیک با گروه‌های کربوکسیلیک اسید موجود در مولکول داروی ایوپروفن میزان بارگذاری دارو را به‌طور چشمگیری افزایش می‌دهد که نتایج مشابهی از تأثیرگذاری عناصر متعلق به این گروه در میزان کیفیت بارگذاری و رهایش دارو مشاهده شده است [۲۹]. همچنین اثر دمای کلسیناسیون بر مشخصه‌های سطحی از قبیل مساحت سطحی، اندازه و حجم

حفرات و نظم مزوحفرات، اندازه ذرات و درنهایت آهنگ رهایش داروی ایوپروفن مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج به‌دست آمده حاکی از آن است که نمونه کلسینه شده در دمای ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد به دلیل مساحت سطحی بالاتر و اندازه کوچک‌تر حفرات، سرعت رهایش داروی کمتر و همچنین توانایی بارگذاری داروی بیشتری نسبت به نمونه کلسینه شده در دمای ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد را داراست. در رابطه با اثر دمای کلسیناسیون و تفاوت در میزان بارگذاری دارو بین نمونه‌های کلسینه شده در دو دمای ۶۰۰ و ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد، اگرچه مساحت سطحی به‌عنوان اولین عامل مؤثر معرفی می‌شود و ترکیباتی که مساحت سطحی بالاتری داشته باشند توانایی بارگذاری داروی بیشتری دارند اما از جهتی در رابطه با اثر مساحت سطحی بر سینتیک رهایش دارو نتیجه معکوس به همراه دارد چرا که در طول فرایند بارگذاری و نفوذ، مولکول‌های دارو مناطق در دسترس‌تری را برای تعامل و واکنش با نمونه پیدا می‌کنند. مشابه این نتایج در تأثیر دمای کلسیناسیون برای دیگر مواد سرامیک سیلیکاتی با مزوحفرات منظم نیز گزارش شده است [۱۳]. بنابراین آزاد شدن دارو به‌شدت به مناطق سطحی وابسته است و در نتیجه سینتیک رهایش دارو کاهش می‌یابد. با افزایش دمای کلسیناسیون و افزایش اندازه حفرات شاهد افزایش سرعت آزادسازی دارو خواهیم بود. آزمون بررسی برون‌تنی توسط دستگاه طیف‌سنجی فرابنفش و ترسیم نمودار، نشان داد که بیوسرامیک کلسیم منیزیم سیلیکات با خواص زیست‌سازگاری بالا، پتانسیل لازم جهت جذب و انتقال مواد بیولوژیکی را داراست و می‌تواند به‌عنوان یک سامانه نوین رهایش دارو در کاربردهایی نظیر ترمیم و رفع التهاب استخوان مورد استفاده قرار گیرد.

#### واژه‌نامه

1. Tetraethylorthosilicate
2. Cetyltrimethylammonium bromide

3. sol gel
4. X-ray diffraction

5. field emission scanning electron microscopy
6. energy diffraction spectroscopy
7. transmission electron microscopic
8. fourier transform infrared spectroscopy
9. ultraviolet-visible spectroscopy
10. phosphate buffered saline
11. Monticellite
12. Akermanite

## مراجع

1. Ahuja, G., and Pathak, K., "Porous Carriers for Controlled/modulated Drug Delivery", *Indian Journal Pharmaceutical Sciences*, Vol. 71, pp. 559-607, 2009.
2. Mauli. A. C., *Introduction to Biomaterial*, Cambridge University Press, pp. 321-340, 2014.
3. Qu, F. Y., Zhu, G. S., Lin, H. M., Sun Zhang, D. L., and Li, S. G., "A Controlled Release of Ibuprofen by Systematically Tailoring the Morphology of Mesoporous Silica Materials", *Journal of Solid State Chemistry*, Vol. 179, pp. 2027-2035, 2006.
4. Judith, A. B., "The Role of Calcium in Human Aging", *Loyola University Healthcare System*, Vol. 4, pp. 1-8, 2015.
5. Wu, Z., Tang, T., Gue, H., Tang, S., Niu, Y., Zhang, J., and Zhang, W., "In Vitro Degradability, Bioactivity and Cell Responses to Mesoporous Magnesium Silicate for the Induction of Bone Regeneration", *Colloids and Surface B. Biointerfaces*, Vol. 120, pp. 38-46, 2014.
6. Vallet-Regi, M., Del Real, R. P., and Ramila, A., "A New Property of MCM-41: Drug Delivery System", *Chemistry Materials*, Vol. 13, pp. 308-311, 2001.
7. Horcajada, P., Ramila, A., Perez-Pariente, J., and Vallet-Regi, M., "Influence of Pore Size of MCM-41 Matrices on Drug Delivery Rate", *Microporous and Mesoporous Materials*, Vol. 68, pp.105-109, 2004.
8. DeSousa, A., and Martins Barros deSousa, E., "Ordered Mesoporous Silica Carrier System Applied in Nanobiothecnology", *Brazilian Archives of Biology and Technology*, Vol. 48, pp. 243-250, 2005.
9. Seshima, H., Hattori, M., Yoshinari, M., and Takemoto, Sh., "Control of Bisphosphonate Release using Hydroxyapatite Granules", *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, Vol. 78, pp. 215-221, 2006.
10. Hassanzadeh-Tabrizi, S. A., Bigham, A., and Raffienia, M., "Surfactant-assisted Sol-gel Synthesis of Forsterite Nanoparticles as a Novel Drug Delivery System", *Materials Science and Engineering: C*, Vol. 58, pp. 737-741, 2016.
11. Tavakoli, H., Sarraf-Mamoory, R., and Zarei, A. R., "Solvothermal Synthesis of Copper Nanoparticles Loaded on Multi-wall Carbon Nanotubes as Catalyst for Thermal Decomposition of Ammonium Perchlorate", *Journal of Advanced Materials and Processing*, Vol. 3, pp. 3-10, 2015.
12. Foroughi, F., Hassanzadeh-Tabrizi, S. A., and Bigham, A., "In Situ Microemulsion Synthesis of Hydroxyapatite-MgFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Nanocomposite as a Magnetic Drug delivery System", *Materials Science and Engineering: C*, Vol. 68, pp. 774-779, 2016.
13. Bigham, A., Hassanzadeh-Tabrizi, S. A., Raffienia, M., and Salehi, H., "Ordered Mesoporous Magnesium Silicate with Uniform Nanochannels as a Drug Delivery System: The Effect of Calcination Temperature on Drug Delivery Rate", *Ceramics International*, Vol. 42, pp. 17185-17191, 2016.
14. Izquierdo-Barba, I., Colilla, M., Manzano, M., and Vallet-Regi, M., "In Vitro Stability of SBA-15 under Physiological Conditions", *Microporous and Mesoporous Materials*, Vol. 132, pp. 442-452, 2010.
15. Choudhary, R., Koppala, S., and Swamiappan, S., "Bioactivity Studies of Calcium Magnesium Silicate Prepared Fromeggshell Waste by Sol-gel Combustion Synthesis", *Journal of Asian Ceramic Societies*, Vol. 3, pp. 173-177, 2015.
16. Jaroniec, M., and Krud, M., "Gas Adsorption Characterization of Ordered Organic-inorganic Nanocomposite Materials" *Chemistry of Materials*, Vol. 13, pp. 3169-3183, 2001.
17. Xia, W., and Chang, J., "Well-ordered Mesoporous Bioactive Glasses (MBG): a Promising Bioactive Drug Delivery System", *Journal of Controlled Release*, Vol. 110, pp. 522-530, 2006.
18. Jansen, J. C., Shan, Z., Marchese, L., Zhou. W., Puild, N. V. D., and Maschmeyer, T., "A New Templating Method for Three-dimensional Mesopore Networks", *Chemical Communications.*, Vol. 8, pp. 713-714, 2001.
19. Shan, Z., "Incorporation of Nano-sized Zeolites Into a Mesoporous Matrix, TUD-1", *Studies in Surface Science and Catalysis*, Vol. 141, pp. 613-640, 2002.
20. Ghadiri, S., Hassanzadeh-Tabrizi, S. A., and Bigham, A., "The Effect of Synthesis Medium on Structure and Drug Delivery Behavior of CTAB-assisted Sol-gel Derived Nanoporous Calcium-magnesium-silicate", *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, Vol. 83, pp. 229-236, 2017.
21. Vallet-Regi, M., "Bio-ceramics with Clinical Applications", *John Wiley & Sons Ltd., United Kingdom*, pp. 343-359, 2014.
22. Lin, G., Jinpeng, W., Bo, R., and Jihong, S. L., "Influence of Different Structured Channels of Mesoporous Silicate on the Controlled Ibuprofen Delivery", *Materials Chemistry and Physics*, Vol. 135, pp. 786-797, 2012.
23. Manzano, M., Arean, C. O., Aina, M., Balas, F.,

- Cauda, V., Collila, M., Delgado, M. R., Vallet-Regi, M., "Studies on MCM-41 Mesoporous Silica for Drug Delivery: Effect of Particle Morphology and Amine Functionalization", *Chemical Engineering Journal*, Vol. 137, pp. 7-31, 2008.
24. Gao, L., Sun, J., Zhang, L., Wang, J., and Ren, B., "Influence of Different Structured Channels of Mesoporous Silicate on the Controlled Ibuprofen Delivery", *Materials Chemistry Physics*, Vol. 135, pp. 786-797, 2012.
25. Wu, J., Zhu, Y. J., Cao, S. W., and Chen, F., "Hierarchically Nanostructured Mesoporous Spheres of Calcium Silicate Hydrate: Surfactant-free Sonochemical Synthesis and Drug-delivery System with Ultra High Drug-loading Capacity", *Advanced Materials*, Vol. 22, pp. 749-753, 2010.
26. Shen, S., Chow, P. S., Chen, F., Tan, R. B., "Submicron Particles of SBA-15 Modified with MgO as Carriers for Controlled Drug Deliver", *Chem Pharm Bull*, Vol. 55, pp. 985-991, 2007.
27. Liu, Z., Mustian, M., and Cortés-Concepción, J. A., "Effect of Basic Properties of MgO on the Heterogeneous Synthesis of Flavanone", *Applied Catalysis A*, Vol. 302, pp. 232-236, 2006.
28. Wei, Y. L., Zhu, J. H., and Cao, Y., "Attempts on Preparing Mesoporous Basic Material MgO/SBA-15", *Studies in Surface Science and Catalysis*, Vol. 154, pp. 878-885, 2004.
29. Khamsehashari, N., Hassanzadeh-Tabrizi, S. A., and Bigham, A., "Effects of Strontium Adding on the Drug Delivery Behavior of Silica Nanoparticles Synthesized by P123-assisted Sol-gel Method", *Materials Chemistry and Physics*, Vol. 205, pp. 283-291, 2017.