

تهیه نانو کامپوزیت MCM-41/HA و بررسی رفتار زیست تخریب پذیری

زهرا طاهریان*، مردعلی یوسف پور**، محمد علی فقیهی ثانی*** و علی نعمتی***
گروه مواد، دانشکده مهندسی مواد - صنایع، دانشگاه سمنان
دانشکده مهندسی مواد و سرامیک، دانشگاه علوم و تحقیقات
دانشکده مهندسی مواد، دانشگاه شریف

(دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۸/۵ - دریافت نسخه نهایی: ۱۳۹۰/۱۱/۸)

چکیده -
/ .
°C
°C
(pH Ca²⁺)

واژگان کلیدی :

*** - دانشیار

** - استادیار

* - کارشناس ارشد

Synthesis of MCM-41/HA and Investigation of Biodegradation Behavior

Z. Taherian, M. A. Yousefpour, M. A. Faghihi Sani, A. Nemati

Department of Materials Engineering, Semnan University, Semnan, Iran
Department of Materials Engineering Science, Research Branch of Islamic Azad University, Tehran, Iran
Department of Materials Science Engineering, Sharif University, Tehran, Iran

Abstract: The aim of this work was synthesis of MCM-41/HA nanocomposite and biodegradation behavior of pure silica-mesoporous in attendance of hydroxyapatite crystals. These materials were synthesized by sol-gel method and ageing at 100°C for 24hr. A surfactant was used as template. The pores were formed after removal of surfactant by calcination at 550°C. FTIR results demonstrated formation of silanol and siloxan groups of silica network and hydroxyl and phosphate groups of HA network. Also SEM, TEM and EDS results confirmed presence of HA crystals within MCM-41 structure. Finally biodegradation behavior was examined by ICP and FTIR analysis. The results indicated biodegradable HA phase in the nanocomposite (with release of Ca²⁺ ions in water and the increasing of the pH value) can increase non-bridging oxygens of the silica network and therefore, it improves biodegradation behavior of silica network.

Keywords: mesoporous silica, biodegradation, hydroxyapatite, nanocomposite.

EDS	Dispersive energies spectroscopy	nc	The mole number of protons consumed when 1mol HA is dissolved.
FTIR	Fourier Transform Infrared	xi	(i = 1~4) defines the mole fractions of the different phosphate forms present in the solution)
HA	Hydroxyapatite		
hr	Hour		
ICP	Inductively coupled plasma		
MCM-41	Mobil Catalic Materials- Number 41		
P	Phosphor		
SEM	Scanning electronic microscopy	Ca	Calcium
TEM	Transmission electronic microscopy	CTAB	Cetyltrimethylammoniumbromide
TEOS	Tetra ethyl orthosilicate	°C	Centi-grade degree
TMAOH	Tetra methyl ammonium hydroxid		

۱- مقدمه

سرعت بارگذاری و رهایش مناسب دست یافت. از سوی دیگر از آنجایی که جذب مولکولها در مواد مزوپروس یک پدیده سطحی است، سطح ویژه بالای این مواد نیز منجر به جذب بیشتر مولکولهای فعال بیولوژیکی می شود.

آنچه در طراحی یک سیستم رهایش دارو مهم و حائز اهمیت است. زیست سازگار^۵ و زیست تخریب پذیر بودن آن سیستم است [۸]. استفاده از سیستمهای سرامیکی با توجه به حضور یونهای معدنی در محیط فیزیولوژی بدن، مزایای بیشتر و معایب کمتری نسبت به سیستمهای پلیمری به همراه خواهد داشت.

مشکل اصلی استفاده از ذرات سیلیکا به عنوان سامانه رهایش دارو بی میلی آنها برای تجزیه شدن است. از آنجایی که

طراحی و ساخت سیستمهای رهایش کنترل شده دارو^۱ می تواند در مدیریت روشهای درمانی توسط داروها بسیار مفید باشد تاکنون مواد زیادی به عنوان سامانه های رهایش دارو مطالعه شده اند که در این میان می توان به مواد پلیمری زیست تخریب پذیر^۲ [۱]، مواد سرامیکی مانند هیدروکسی آپاتیت^۳ [۲]، کلسیم فسفاتها [۳] و ... اشاره داشت. اخیراً مواد مزوپروس سیلیکا^۴ [۴-۷] بیشترین توجه را در این خصوص به خود اختصاص داده اند. در حقیقت حجم تخلخلهای بالای مواد مزوپروس سیلیکا اجازه می دهد مولکولهای فعال بیولوژیکی با اندازه های متفاوت در حفرات این مواد استقرار یابند. همچنین شبکه تخلخلهای منظم این مواد باعث می شود تا بتوان به یک

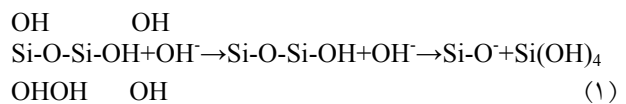
۲- مواد و روش تهیه نانو کامپوزیت مزوپروس سیلیکا/ هیدروکسی آپاتیت

برای تهیه نانو کامپوزیت مزوپروس سیلیکا و هیدروکسی آپاتیت، ابتدا در دو ظرف جداگانه مقدار ۵/۴۵ g کلرید کلسیم، ۹/۳۵g فسفات هیدروژن پتاسیم در ۱۰۰ cc آب مقطر دی یونیزه حل شدند. سپس مقدار ۵/۱۳۵g CTAB به محلول محتوی فسفات اضافه شد و تحت شرایط همزدن مغناطیسی قرار گرفت. برای کنترل PH=۱۲، مقدار کمی TMAOH اضافه شد و مخلوط، در ظرف کاملاً آب بندی شده در دمای ۳۰°C تحت شرایط هم زدن قرار گرفت. محلول محتوی کلسیم را به این مخلوط اضافه کرده و پیرسازی در دمای ۳۰°C به مدت ۳۰ hr انجام شد. پس از اتمام زمان پیرسازی اول حدود ۴۷ cc TEOS به صورت قطره قطره اضافه کرده، بعد از انجام واکنشهای لازم در دمای ۱۰۰°C به مدت ۲۴ hr پیرسازی برای مخلوط در شرایط ایستا (بدون همزدن)، انجام شد. در ادامه، مخلوط به دست آمده را فیلتر خلا کرده و آن را چند مرتبه با آب مقطر شستشو داده و در دمای ۹۰°C خشک کرده و برای حذف فعالساز سطح در ۵۵۰°C در کوره تحت جریان هوا به مدت ۵hr کلسینه شد. برای مقایسه MCM-41 خالص نیز مشابه روش بالا بدون افزودن نمکهای معدنی تهیه شد.

۳- مشخصه یابی

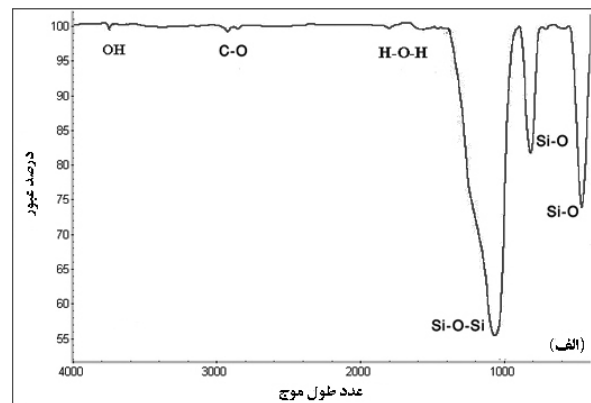
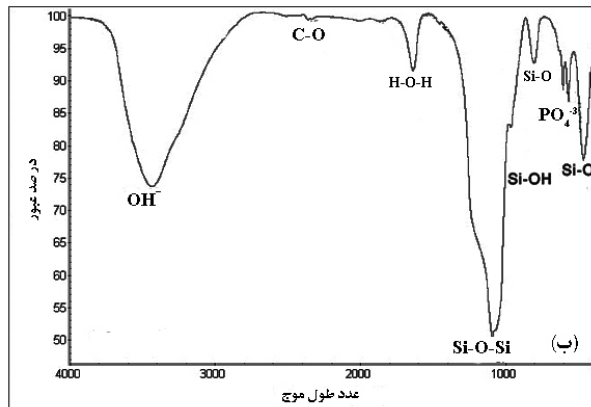
برای مشخص کردن گروههای سطحی از تحلیل FTIR استفاده شد. این تحلیل توسط دستگاه MNEX 870 انجام شد. مورفولوژی ذرات نانو کامپوزیت MCM-41/HA توسط تحلیل SEM با دستگاه مدل XL30 ساخت شرکت فیلیپس صورت گرفت. برای نمایش ساختار تخلخلهای مواد مزوپروس و نحوه پرشدن آنها از میکروسکوپ الکترونی عبوری مدل CM20 ساخت شرکت فیلیپس استفاده شد و بررسی رفتار زیست تخریب پذیری ترکیبات حاصل، توسط تحلیل ICP با دستگاه مدل JY138 Ultrac از کمپانی JOBIN- YVON EMISSION

حضور سیلیکا به عنوان جزء اصلی بافت بدن به حساب نمی آید. علاوه بر آن، حضور طولانی مدت ذرات سیلیکا برای اعضای بدن مفید نیست و بعد از ورود به محیط بیولوژیکی بدن باید قابلیت تخریب پذیری داشته باشد. در حیوانات نیز مکانیزمهایی برای دفع ذرات سیلیکون از طریق کلیه و ثابت نگه داشتن آن در غلظت مشخص دیده شده است. هنگامی که شبکه سیلیکا در محیط آبی قرار می گیرد، ابتدا مقداری آب جذب شبکه شده سپس واکنشهای هیدرولیز رخ می دهد و در مرحله بعد واکنشهای تعویض یونی انجام می شوند که با تشکیل واسطه پنج ظرفیتی منجر به شکسته شدن باندهای پیوند Si-O-Si می شود، رابطه (۱)، و شبکه سیلیکا را تخریب می کنند.

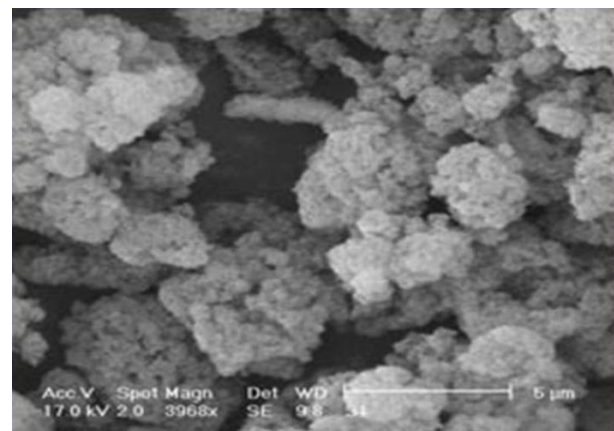
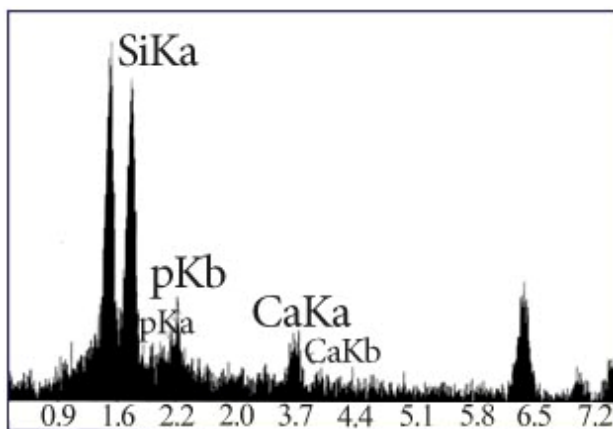


در سیلیکای خالص، پیوند بین سیلیکون و اکسیژن بسیار محکم است. در نتیجه تخریب شبکه سخت تر و کندتر صورت می گیرد. بنابر این بررسی زیست تخریب پذیری سامانه های دارو رسانی بر پایه مزوپروس سیلیکاها حائز اهمیت است. پیش از این تحقیقات نشان داده است که حضور کاتیونهای مختلف در ساختار شیشه-سرامیکها و همچنین درون حفرات شبکه مزوپروس سیلیکا می تواند تخریب شبکه را راحت تر سازد [۶، ۹ و ۱۰].

در سالهای اخیر اندرسون [۱۱]، سوسا [۱۲] و دیاز [۱۳] در تحقیقاتشان نانو کامپوزیت مزوپروس سیلیکا/هیدروکسی آپاتیت را یک سامانه دارو رسانی هدفمند گزارش کرده اند که هدفمند بودن آن ناشی از حضور هیدروکسی آپاتیت زیست فعال است. تا کنون مکانیزم زیست تخریب پذیری این سامانه ارزشمند بررسی نشده است. از آنجایی که کوکوبو و همکارانش [۱۴] زیست تخریب پذیری را از خواص کلسیم فسفاتها از جمله هیدروکسی آپاتیت گزارش کردند، انتظار می رود این سامانه رفتار زیست تخریب پذیری بهتری نسبت به شبکه مزوپروس سیلیکای خالص نشان دهد که بررسی مکانیزم آن در این تحقیق مورد توجه قرار گرفته است.



شکل ۱- نمودار FTIR (الف) MCM-41، (ب) نانو کامپوزیت MCM-41/HA



شکل ۲- نمایش مورفولوژی توسط SEM برای نانو کامپوزیت MCM-41/HA به همراه نتایج حاصل از EDX.

دیده شدند که به ترتیب مربوط به گروههای سیلانول و فسفات و هیدروکسیل ناشی از حضور فاز هیدروکسی آپاتیت‌اند. به دلیل همپوشانی شدید برخی از باندهای جذبی گروههای مرتبط شبکه سیلیکا و هیدروکسی آپاتیت تشخیص بقیه باندهای مربوط به گروههای فسفات مشکل است. علیرغم این قله‌ها یک قله در $1635/01 \text{ cm}^{-1}$ برای هر دو تصویر دیده شد که معمولاً به گروه H-O-H آب نسبت داده می‌شود. در تحقیقات محققان پیشین نیز چنین نتایجی حاصل شده است [۱۵ و ۱۶].

در شکل (۲)، مورفولوژی ذرات نانو کامپوزیت MCM-41/HA به همراه نتایج حاصل از EDX آورده شد. حضور ذرات هیدروکسی آپاتیت به شکل گل کلمی کاملاً

صورت گرفت و pH محلول توسط دستگاه مدل Metrohm PH 744 اندازه‌گیری شد.

۴- نتایج و بحث

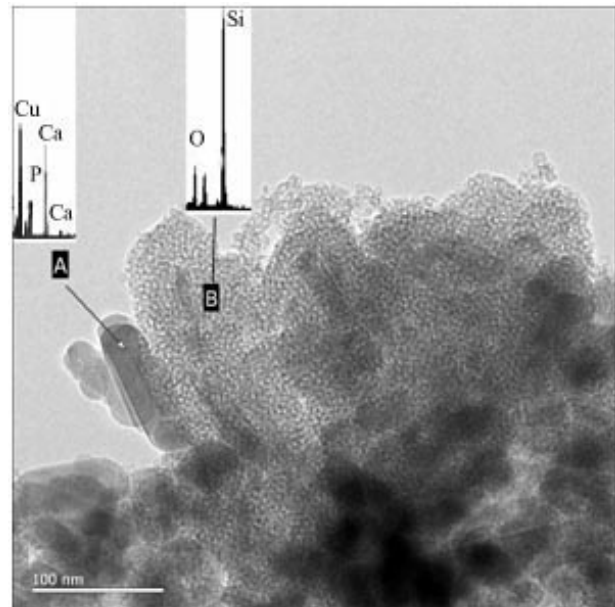
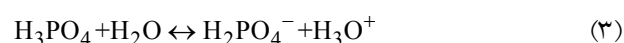
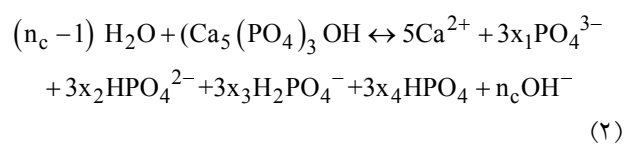
شکل (۱) نمودار FTIR را برای هر دو ترکیب MCM-41 و MCM-41/HA نشان می‌دهد. در شکل (الف)، جذب مربوط به ارتعاش ساختمان حلقه‌ای سیلیکات در 464 cm^{-1} ، جذب مربوط ارتعاش کششی متقارن Si-O-Si در $816/03$ و 5 جذب مربوط ارتعاشات کششی نامتقارن Si-O-Si در 1063 تا 1200 cm^{-1} دیده شد. در شکل (ب)، علاوه بر حضور قله‌های اصلی مربوط به گروههای عامل شبکه سیلیکا، چهار قله دیگر در 960 cm^{-1} و $565/09 \text{ cm}^{-1}$ و $606/03 \text{ cm}^{-1}$ و 3430 cm^{-1} نیز

دارو رسان بین ۵۰ تا ۳۰۰ نانومتر باشد. ذرات کوچکتر از ۵۰ نانومتر ممکن است هنگام عبور از فضاهای کوچک درون سلولی در دیواره رگها به دام بیفتند و ذرات بزرگتر از ۳۰۰ نانومتر ممکن است در بافتهای کبد و شش به دام بیفتند، بنابراین توجه به سایز ذرات یک سامانه دارو رسان حائز اهمیت است [۶].

برای بررسی رفتار زیست تخریب پذیری ابتدا به طور جداگانه محلولهای آبی (آب مقطر با pH=۷/۴) از هر دو نوع پودر سنتز شده با غلظت ۱۰ mg/ml تهیه شدند. این نمونه‌ها در بازه‌های زمانی ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ روز در ظروف جداگانه برای هر بازه زمانی در دمای ۳۷°C نگهداری شدند و تا انتهای زمان غوطه وری، محلول داخل آنها تغییر نکرد. سپس میزان غلظت یون سیلیکون، کلسیم و فسفات رها شده توسط تحلیل ICP و مقدار PH اندازه‌گیری شد و نتایج حاصل در نمودار (۴) آمده است. همچنین نمودارهای حاصل یک الگوی رهائش دو مرحله‌ای را نشان دادند. چنانچه مشاهده می‌شود بیشترین در صد رهائش (شیب نمودار) برای سیلیکون، کلسیم و فسفات در ۷ روز اولیه اتفاق افتاد و در ۷ روز دوم و سوم درصد رهائش کاهش یافت تا اینکه در ۲۸ روز تقریباً به یک حد ثابت رسید. با بررسی سرعت تخریب شبکه سیلیکا، مشاهده شد که نانو کامپوزیت MCM-41/HA تخریب شبکه سریعتری از ترکیب MCM-41 خالص دارد.

تخریب سریعتر نانو کامپوزیت هیدروکسی آپاتیت را می‌توان به خاصیت زیست تخریب پذیری هیدروکسی آپاتیت و خواص سطحی مزوپروس سیلیکا نسبت داد که هر دو عامل به شرح زیر قابل بررسی است.

واکنش کلی حلالیت هیدروکسی آپاتیت در آب از رابطه (۲) و تجزیه محصولات واکنش نیز از روابط (۳) تا (۵) به دست می‌آیند:



شکل ۳- تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری نانو کامپوزیت MCM-41/HA در بزرگنماییهای مختلف.

مشخص است. در این تصویر به علت آگلومره شدن ذرات، نمی‌توان دو نوع ذره سیلیکا و هیدروکسی آپاتیت را از هم تفکیک کرد. لذا از تحلیل EDX برای تفکیک کمی و نیمه کمی عناصر مرتبط با فازهای سیلیکا و هیدروکسی آپاتیت استفاده شد. نتایج به دست آمده حضور فاز هیدروکسی آپاتیت را در کنار فاز سیلیکا تأیید کرد. در این تحلیل نسبت $\frac{Ca}{P}$ برابر ۱/۸ به دست آمد که نشان می‌دهد فاز هیدروکسی آپاتیت غیراستوکیومتری تشکیل شده است.

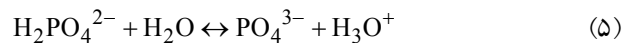
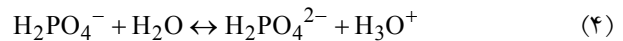
در شکل (۳)، تصویر میکروسکوپی الکترونی عبوری نانو کامپوزیت مزوپروس سیلیکا/هیدروکسی آپاتیت آورده شده است. در این تصویر تخلخلهای مزوپروس سیلیکا به همراه لکه‌های تیره رنگ دیده می‌شود. نتایج حاصل از EDS مشخص کرد که لکه‌های تیره مربوط به کریستالهای بیضی شکل هیدروکسی آپاتیت است که درون حفرات مزوپروس سیلیکا شکل گرفته‌اند. ابعاد تقریبی این کریستالها ۶۰ نانومتر در طول و ۲۵ نانومتر در عرض است. این ابعاد برای یک سامانه دارو رسانی مناسب است. زیرا پایداری هیدرودینامیک در جریان خون زمانی حاصل می‌شود که اندازه ذرات سامانه

هیدروکسی آپاتیت موجود است. هایبو وانگ [۱۷] در کار تحقیقاتی خود نشان داد چنانچه نسبت $\frac{Ca}{P}$ کمتر یا بیشتر از ۱/۶۷ باشد در کنار فاز هیدروکسی آپاتیت خالص می‌تواند فازهای کلسیم فسفات دیگری مانند TCP و CaO وجود داشته باشند که هر کدام از آنها نسبت به هیدروکسی آپاتیت خالص قابلیت انحلال بیشتری در آب دارند. همان‌طور که بیان شد این نسبت برای نانو کامپوزیت تهیه شده در این تحقیق ۱/۸ به دست آمد که تخریب سریعتر شبکه هیدروکسی آپاتیت و به دنبال آن سیلیکای مزوپروس را در نانو کامپوزیت موجب می‌شود.

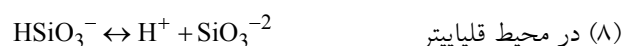
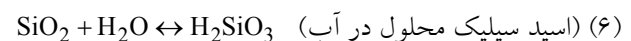
شکل (۶) نمودار FTIR را برای ترکیب MCM-41 خالص و نانو کامپوزیت MCM-41/HA قبل و بعد از ۷ روز غوطه‌وری در آب دیونیزه در دمای $37^{\circ}C$ نشان می‌دهد. از این نمودار مشخص است که با افزایش زمان غوطه‌وری شدت قله‌های جذبی مربوط به پیوند Si-O-Si در نانو کامپوزیت ذکر شده کاهش می‌یابد که در واقع همان کاهش تعداد اکسیژنهای پل زن را نشان می‌دهد. حضور بیشتر گروههای سیلانول^۶ در سطح حفرات نانو کامپوزیت مزوپروس سیلیکا / هیدروکسی آپاتیت در مقایسه با مزوپروس سیلیکای خالص را نیز می‌توان عامل مهم دیگری در کاهش پایداری هیدروترومال و افزایش سرعت تخریب دانست. این گروهها که به صورت Si-OH ظاهر می‌شوند مستعد هیدرولیز نسبت به گروههای آبگریز بوده و تخریب ساختار سیلیکا را افزایش می‌دهند [۱۹].

۵- نتیجه‌گیری

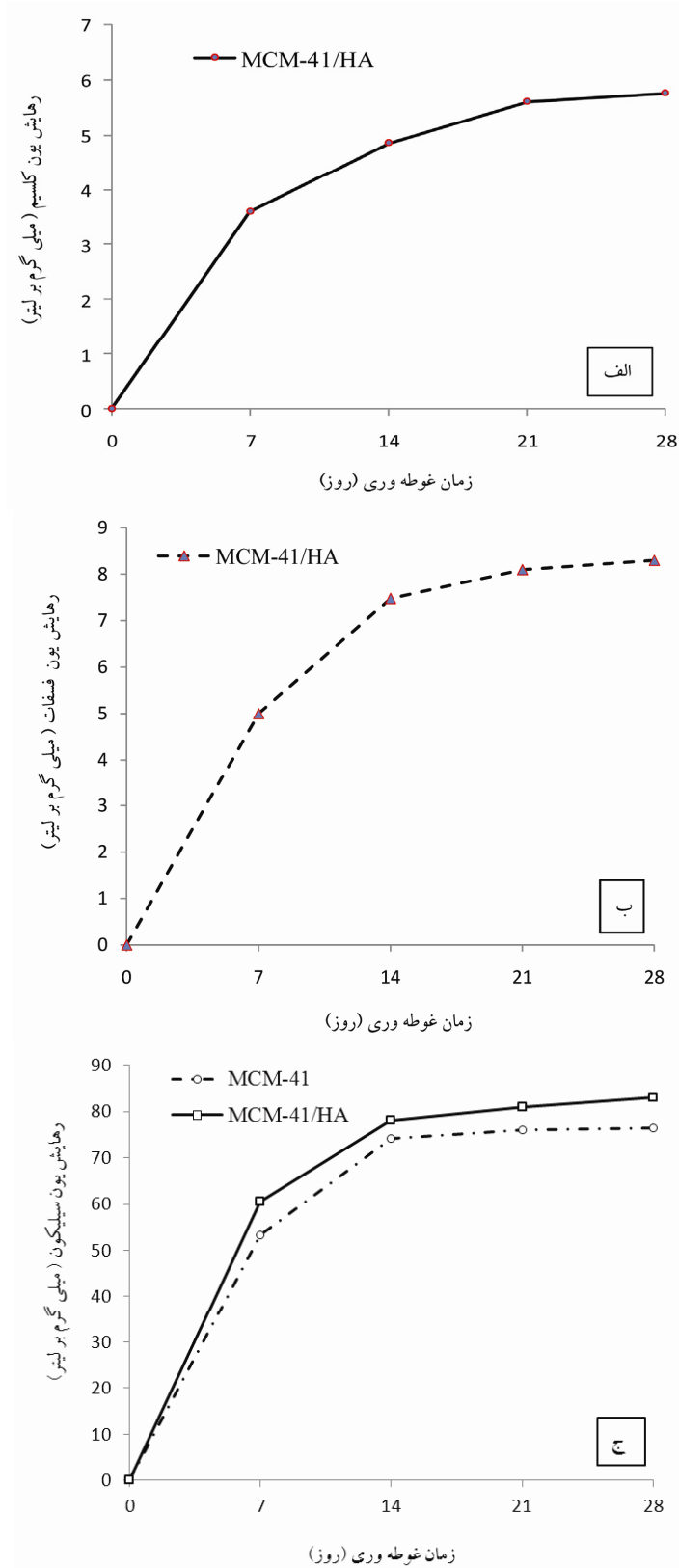
نتایج حاصل از تحلیل‌های SEM، FTIR، TEM و EDS شکل‌گیری فاز هیدروکسی آپاتیت را درون حفرات ساختار مزوپروس سیلیکا نشان داد. در بررسی رفتار زیست تخریب پذیری نیز نتایج حاصل از ICP و FTIR، تخریب سریعتر شبکه سیلیکا در نانو کامپوزیت مزوپروس سیلیکا/ هیدروکسی آپاتیت تأیید کرد. در حقیقت هیدروکسی آپاتیت غیر استوکیومتری در درون حفرات مزوپروس سیلیکا با سطح ویژه بالا، عاملی برای افزایش سرعت زیست تخریب پذیری



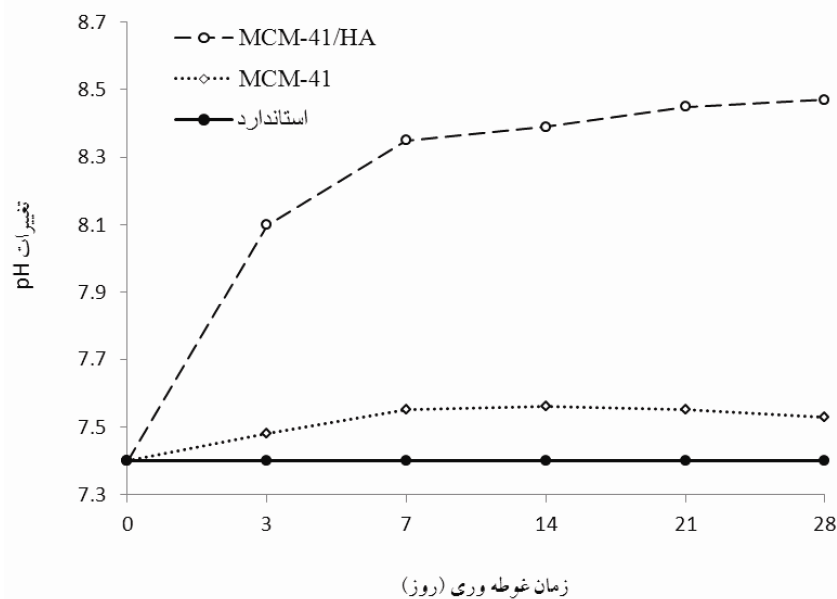
با توجه به کارهای تحقیقاتی انجام شده عوامل مختلفی در سرعت تخریب پذیری هیدروکسی آپاتیت تأثیر گذاراند که مهمترین آنها شرایط سنتز، نسبت $\frac{Ca}{P}$ و pH محلول است [۱۷]. هنگامی که شبکه سیلیکا در محیط آبی با pH خنثی قرار می‌گیرد، واکنش میان آب و شبکه سیلیس را می‌توان به صورت رابطه (۶) نوشت. در این حالت تنها مقدار کمی اسید سیلیک آزاد می‌شود که به صورت محلول در آب است بنابراین انحلال شبکه سیلیکا در محیطهای خنثی مستقل از pH است. اما در حضور یونهای قلیایی و افزایش pH، سیلیس بیشتری به صورت یونهای سیلیکاتی وارد محلول می‌شود و تخریب شبکه راحتتر صورت می‌گیرد. واکنش تجزیه اسید سیلیک در pH قلیایی به دو صورت نوشته می‌شود که به ترتیب با افزایش pH در روابط (۷) و (۸) آمده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود افزایش pH منجر به تجزیه بیشتر اسید سیلیک شده و نتیجتاً پیوندهای Si-O-Si بیشتری گسیخته شده و تعداد اکسیژنهای پل زن کاهش یافته و اکسیژنهای غیر پل زن افزایش می‌یابد. با توجه به این مباحث، تخریب سریعتر شبکه مزوپروس سیلیکا در نانو کامپوزیت را می‌توان به افزایش pH محلول در اثر واکنش هیدروکسی آپاتیت با آب مقطر و آزاد کردن یونهای Ca^{2+} در آب نسبت داد. از آنجایی که انحلال $Ca(OH)_2$ در آب بسیار کم است، ورود مقدار حتی مقدار بسیار اندکی Ca^{2+} به آب، اکتیویته قابل توجهی را ایجاد کرده در نتیجه pH محلول را به طور محسوس بالا می‌برد و تخریب شبکه سیلیکا را راحتتر می‌کند [۱۸]. نمودار تغییرات pH نسبت به زمان در شکل (۵) مشخص است.



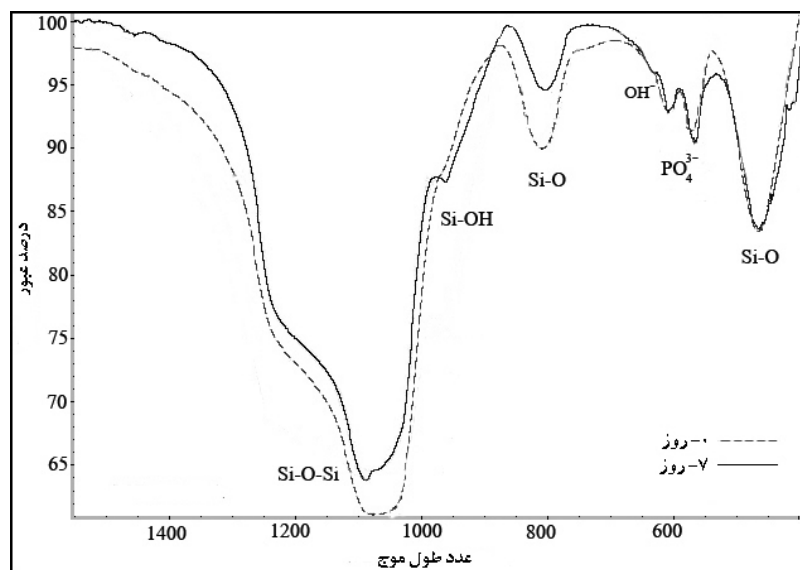
عامل دیگری که تخریب سریعتر شبکه نانو کامپوزیت مزوپروس سیلیکا را سبب می‌شود غیر استوکیومتری بودن



شکل ۴- مقدار رهایش یون الف) کلسیم در نمونه MCM-41/HA، ب) فسفر نمونه MCM-41/HA و ج) سیلیکون در نمونه MCM-41 و MCM-41/HA در آب دیونیزه شده در دمای ۳۷°C.



شکل ۵- نمودار تغییرات pH محلول نسبت به زمان غوطه وری نمونه‌های MCM-41/HA، MCM-41 نسبت به نمونه استاندارد



شکل ۶- نمودار انتقال فوریه مادون قرمز برای الف) MCM-41 و ب) MCM-41/HA که به ترتیب مدت زمان ۷ و ۱ روز در آب دیونیزه در دمای 37°C غوطه ور شده

حضور گروه‌های سطحی سیلانول در سطح حفرات نیز عاملی برای کاهش پایداری هیدروترمال مطرح شده و تأثیر مضاعفی بر تخریب ساختار مزوپروس می‌تواند، بر جا گذارد.

قدردانی

با تشکر و سپاس از گروه پژوهشی نانو بایو مواد زیست فعال

مزوپروس سیلیکا در نانو کامپوزیت است. در اثر واکنش این ماده با آب و آزاد شدن یونهای کلسیم، pH محلول افزایش یافته و از آنجایی که تخریب ساختار سیلیکا در محیطهای حاوی یون قلیایی راحتتر صورت می‌گیرد، تخریب ساختار مزوپروس سیلیکا در نانو کامپوزیت نیز افزایش یافت. از سوی دیگر

قدر دانی از پروفسور یانگ لینگ^{۱۲} که در تهیه تصاویر TEM همکاری داشته‌اند.

دانشگاه سمنان و گروه مهندسی مواد دانشگاه علوم و تحقیقات که در انجام آزمایشات همکاری کردند و همچنین با تشکر و

واژه نامه

- | | | |
|------------------|----------------------|--------------|
| 1. drug delivery | 4. mesoporous silica | 7. Yang Leng |
| 2. biodegradable | 5. biocompatible | |
| 3. hydrpatite | 6. silanol | |

مراجع

1. Shin, Y., Chang, JH., Liu, J., Williford, R., Shin, YK., and Exarhos, GJ., "Hybrid Nanogels for Sustainable Positive Thermosensitive Drug ,"
Controlled Release, Vol. 73, pp. 1-6, 2001.
2. Han, JY., Yu, ZT., and Zhou, L., "Hydroxyapatite/titania Composite Bioactivity Coating Processed by Sol-Gel Method," *Applied Surface Science*, Vol. 255, pp. 455-458, 2008.
3. Vallet-Regi, M., and Gonzalez-Calbet, JM., "Calcium Phosphates as Substitution of Bone Tissues," *Progress in SolidState Chem.*, Vol. 3, pp. 21-31, 2004.
4. Li, Zh., Kunmei, Su., and Deng, Y., "Organically Modified MCM-Type Material Preparation and its Usage in Controlled Amoxicillin Delivery," *Colloid and Interface. Science.*; Vol.342, pp.607-613, 2010.
5. Qu, F., Zhu, G., Huang, Sh., Li, Sh., and Sun, J., "A Controlled Release of Captopril by Regulating the Pore Size and Morphology of Ordered Mesoporous Silica," *Microporous and Mesoporous Materials*, Vol. 92, pp. 1-9, 2006.
6. Li, X., Zhang, Li., Dong, Xi., Liang, J., and Shi, J., "Preparation of Mesoporous Calcium Doped Silica Spheres with Narrow Size Dispersion and Their Drug Loading and Degradation Behavior," *Microporous and Mesoporous Materials*, Vol. 102, pp. 151-158, 2007.
7. Zhenhuan, Li., Kunmei, Su., Bowen, Ch., and Yanchao, D., "Organically Modified MCM-Type Material Preparation and its Usage in Controlled Amoxicillin Delivery," *Colloid and Interface Science*, Vol. 342, pp. 607-613, 2010.
8. Wang, Sh., "Ordered Mesoporous Materials for Drug Delivery," *Microporous and Mesoporous Materials*, Vol. 117, pp. 1-9, 2009.
9. Bunker, B.C., "Molecular Mechanism for Corrosion of Silica and Silicate Glasses," *Non Crystalline Solids*, Vol. 179, pp. 300-308, 1994.
10. Hench, L.L., "Bioceramics: From Concept to Clinic," *American. Ceramic. Society*. Vol. 74, p. 1487, 1991.
11. Andersson, J., Areva, S., Spliethoff, B., and Lindena, M., "Sol-gel Synthesis of a Multifunctional Hierarchically Porous Silica/Apatite Composite," *Biomaterials*, Vol. 26, pp. 6827-6835, 2005.
12. Sousa, A., Souza, K.C., and Sousa, E.M.B., "Mesoporous Silica/Apatite Nanocomposite: Special Synthesis Route to Control Local Drug Delivery," *Acta Biomaterialia*, Vol. 4, pp. 671-679, 2008.
13. Diaz, A., Lopez, T., Manjarrez, J., Basaldella, E., Martinez-Blanes, J. M., and Odriozola, J. A., "Growth of Hydroxyapatite in a Biocompatible Mesoporous Ordered Silica," *Acta Biomaterialia*, Vol. 2, pp. 173-179, 2006.
14. Kokobo, T., Sakka, H., and Kawashita, M., "Novel Bioactive Materials with Different Mechanical Properties," *Biomaterials*, Vol. 24, pp.2161-75, 2003.
15. Pantazis, C.C., Trikalitis, P.N., Pomonis, P.J., and Hudson, M.J., "A Method of Synthesis of Silicious Inorganic Ordered Materials (MCM-41-SBA-1) Employing Polyacrylic Acid-CnTAB-TEOS Nanoassemblies ," *Microporous and Mesoporous Materials*, Vol. 66, pp 37-51, 2003.
16. Al-Kady, A. S., Gaber, M., Mohamed, M. Hussein, El-Zeiny, M. Ebeid, "Nanostructure-Loaded Mesoporous Silica for Controlled Release of Coumarin Derivatives: A Novel Testing of the Hyperthermia Effect," *European. J Pharma. and Biopharma.*, Vol. 77, pp. 66-74, 2011.
17. Haibo Wang, B.S., "Hydroxyapatite Degradation and Biocompatibility Dissertation," ph.d. Thesis, University of Ohio State, 2004.
۱۸. مارقوسیان، و.، شیشه: ساختار، خواص و کاربرد، چاپ دوم، صفحات ۳۳۰-۳۶۰، تهران، ۱۳۸۶.
۱۹. انبیاء، م.، محمدی، ن.ع.، محمدی، ک.، مواد نانو پیروس: سنتز، شناسایی و کاربرد، چاپ اول، تهران، ۱۳۸۷.