



Investigation of Drug Loading and Bioactivity Evaluation of Calcium Phosphate/Titanium Dioxide Nanotube Composite

Seyed Peiman Ghorbanzade Zaferani ^{1✉}, Oveis Saneei Siavashy ²

1. **Corresponding Author**, University of Science and Technology of Mazandaran, P.O. Box 48518-78195, Behshahr, Iran; University of Mazandaran, Babolsar, Iran.

E-mail: dr.peiman_gh@yahoo.com

2. University of Science and Technology of Mazandaran, P.O. Box 48518-78195, Behshahr, Iran.

E-mail: oveis1369@yahoo.com

Article Info	ABSTRACT
Article type: Research Article history: Received: 30 Aug 2025 Received in revised form: 01 Nov 2025 Accepted: 19 Dec 2025 Published online: 10 Apr 2026 Keywords: Bioactive glass, Drug delivery, Hydroxyapatite, Titanium dioxide.	Introduction: One of the main strategies for repairing various bone and cartilage defects is the use of biomaterials such as implants and scaffolds. A hydroxyapatite layer, which is one of the principal constituents of bone, can form on the surface of these biomaterials, leading to chemical bonding between the implant and natural bone tissue. Another important application of bioactive glasses is their use as drug delivery carriers. By loading antibiotics onto bioactive glasses used in damaged tissues and enabling controlled drug release, potential infections at the implantation site can be prevented. In the present study, a bioactive nanocomposite composed of bioactive glass and titanium dioxide nanotubes at concentrations of 5% and 15% was synthesized using the sol-gel method. Subsequently, the bioactivity, morphology, particle size, crystalline structure, and drug-loading capacity of the synthesized nanocomposites were investigated. Methods: In vitro bioactivity testing was performed by immersing the samples in simulated body fluid (SBF) for a period of 28 days, and bioactivity was evaluated based on the formation of a hydroxyapatite layer on the sample surfaces. The results of the in vitro bioactivity test confirmed the bioactivity of all synthesized samples. Results: Among the prepared samples, the nanoglass containing 5% titanium dioxide nanotubes exhibited superior performance. This sample also demonstrated the highest efficiency in the drug-loading test. Conclusion: The results of the present study indicated that both synthesized samples possessed bioactive properties. Furthermore, following drug-loading experiments, it was found that the highest drug-loading capacity was achieved in the sample containing 5% titanium dioxide nanotubes. According to the X-ray diffraction (XRD) results, the sample containing 15% titanium dioxide nanotubes added at the initial stage of synthesis appears to be the optimal composition in terms of improving mechanical properties such as fracture toughness.
Cite this article: Ghorbanzade Zaferani SP, Saneei Siavashy O. Investigation of Drug Loading and Bioactivity Evaluation of Calcium Phosphate/Titanium Dioxide Nanotube Composite. Journal of Modern Approaches in Education Management and Health Sciences. 2026; 03 (01): 01-11. Doi: 10.22034/edus.2026.236563 Journal of Modern Approaches in Education Management and Health Sciences is licensed under CC BY-NC 4.0.  © The Author(s). Web site: https://www.eduhealthsci.ir Email: eduhealthsci@gmail.com Publisher: Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Mazandaran Branch, Mazandaran, Iran.	



Extended Abstract

Introduction

Bone and cartilage defects resulting from trauma, degenerative diseases, tumors, or congenital abnormalities represent a major clinical challenge in orthopedic and reconstructive medicine. Conventional treatment approaches, including autografts and allografts, are often associated with limitations such as donor site morbidity, limited availability, risk of immune rejection, and postoperative complications. As a result, the development and application of advanced biomaterials, including implants and tissue engineering scaffolds, have gained increasing attention as effective alternatives for bone and cartilage regeneration. An essential requirement for successful bone substitute materials is their ability to bond chemically with surrounding natural bone tissue. Bioactive materials are distinguished by their capacity to induce the formation of a biologically active hydroxyapatite layer on their surface when exposed to physiological environments. Hydroxyapatite is a primary inorganic constituent of natural bone, and its formation on implant surfaces facilitates strong interfacial bonding between the biomaterial and host tissue. Among bioactive materials, bioactive glasses have demonstrated excellent osteoconductive properties, biocompatibility, and the ability to stimulate bone regeneration through controlled ion release. In addition to their bone-bonding capability, bioactive glasses have attracted considerable interest as multifunctional platforms for drug delivery applications. Implant-associated infections remain a serious concern in orthopedic surgeries and can significantly compromise clinical outcomes. The localized delivery of therapeutic agents, particularly antibiotics, using bioactive materials offers a promising strategy to prevent postoperative infections while minimizing systemic side effects. Drug-loaded bioactive glasses can provide controlled and sustained release profiles, ensuring effective drug concentrations at the implantation site over extended periods. Recent advances in nanotechnology have further expanded the potential of bioactive materials by incorporating nanostructured components to enhance their biological and mechanical performance. Titanium dioxide (TiO₂) nanotubes have emerged as attractive nanomaterials due to their high surface area, chemical stability, favorable biocompatibility, and ability to improve cellular responses. Moreover, TiO₂ nanotubes can enhance drug adsorption and loading efficiency, making them suitable candidates for drug delivery systems in bone tissue engineering. Combining bioactive glass with titanium dioxide nanotubes in the form of a nanocomposite may synergistically improve bioactivity, drug-loading capacity, and mechanical properties. The sol-gel synthesis method is particularly advantageous for fabricating such nanocomposites, as it allows precise control over composition, homogeneity, porosity, and particle size at the nanoscale. Therefore, the objective of the present study was to synthesize a bioactive nanocomposite composed of bioactive glass and titanium dioxide nanotubes at concentrations of 5% and 15% using the sol-gel method. The synthesized nanocomposites were systematically characterized in terms of their *in vitro* bioactivity, surface morphology, particle size distribution, crystalline structure, and drug-loading capability. By evaluating the influence of TiO₂ nanotube content on these properties, this study aims to identify an optimal nanocomposite composition for potential applications in bone tissue engineering and localized drug delivery systems.

Methods

In vitro bioactivity testing was performed by immersing the samples in simulated body fluid (SBF) for a period of 28 days, and bioactivity was evaluated based on the formation of a hydroxyapatite layer on the sample surfaces. The results of the *in vitro* bioactivity test confirmed the bioactivity of all synthesized samples.

Results

Among the prepared samples, the nanoglass containing 5% titanium dioxide nanotubes exhibited superior performance. This sample also demonstrated the highest efficiency in the drug-loading test.

Conclusion

The present study investigated the synthesis, bioactivity, and drug-loading performance of bioactive nanocomposites composed of calcium phosphate-based bioactive glass reinforced with titanium dioxide (TiO₂) nanotubes at different concentrations. The findings demonstrate that the incorporation of TiO₂ nanotubes into the bioactive glass matrix can significantly influence the biological, structural, and functional properties of the resulting nanocomposites, highlighting their potential applicability in bone tissue engineering and localized drug delivery systems. The *in vitro* bioactivity assessment confirmed that all synthesized samples exhibited clear bioactive behavior, as evidenced by the formation of a hydroxyapatite layer on their surfaces following immersion in simulated body fluid. This observation indicates that the presence of TiO₂ nanotubes, regardless of their concentration, did not compromise the inherent bioactivity of the base glass system. The ability of the nanocomposites to induce hydroxyapatite formation suggests their suitability for effective bonding with natural bone tissue, which is a critical requirement for successful orthopedic and dental implant materials.



Drug-loading experiments revealed notable differences between the nanocomposite formulations. Among the investigated samples, the nanocomposite containing 5% TiO₂ nanotubes exhibited the highest drug-loading capacity. This enhanced performance can be attributed to the optimal balance between surface area, porosity, and structural accessibility provided by the lower concentration of nanotubes, which likely facilitated more efficient drug adsorption. These results suggest that incorporating a moderate amount of TiO₂ nanotubes can significantly improve the drug delivery potential of bioactive glass-based systems, making them particularly suitable for applications requiring localized and controlled release of therapeutic agents, such as antibiotics to prevent implant-related infections. In contrast, the nanocomposite containing 15% TiO₂ nanotubes demonstrated superior structural characteristics from a mechanical standpoint. Analysis of X-ray diffraction (XRD) patterns indicated improved crystallinity and structural reinforcement in this sample, which are commonly associated with enhanced mechanical properties, including fracture toughness. The higher nanotube content appears to contribute to more effective stress transfer and crack-bridging mechanisms within the composite structure, thereby improving resistance to mechanical failure. Such properties are especially important for load-bearing applications where mechanical stability is essential. Overall, the results of this study highlight a clear trade-off between drug-loading efficiency and mechanical reinforcement depending on the TiO₂ nanotube concentration. While the 5% TiO₂ nanotube nanocomposite is more favorable for drug delivery applications due to its superior loading capacity, the 15% TiO₂ nanotube formulation appears to be the optimal choice for applications requiring enhanced mechanical performance. These findings underscore the importance of tailoring nanocomposite composition based on the specific clinical requirements. Future studies should focus on evaluating the *in vivo* performance, long-term drug release behavior, and mechanical durability of these nanocomposites under physiological conditions. Nonetheless, the present work provides valuable insights into the design of multifunctional bioactive nanocomposites with tunable properties for advanced biomedical applications.

Ethical Considerations

Funding

This research received no specific grant from any funding agency.

Authors' contribution

Conceptualization, Seyed Peiman Ghorbanzade Zaferani; Methodology, Oveis Saneei Siavashy; Analysis, Oveis Saneei Siavashy; Investigation, Oveis Saneei Siavashy; Data Curation, Seyed Peiman Ghorbanzade Zaferani; Writing - Original Draft Preparation, Seyed Peiman Ghorbanzade Zaferani; Supervision, Oveis Saneei Siavashy; Project Administration, Seyed Peiman Ghorbanzade Zaferani.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding this article.

Acknowledgments

The authors express their appreciation and thanks to all the participants who participated in the exercises and cooperated with great patience in all stages of the study.



بررسی بارگذاری دارو و ارزیابی زیست فعالی کامپوزیت کلسیم فسفات و دی اکسید تیتانیوم نانولوله

سید پیمان قربانزاده زعفرانی^{۱✉}، اویس صانعی سیاوشی^۲

۱. نویسنده مسئول، دانشگاه علم و فناوری مازندران، کدپستی ۴۸۵۱۸-۷۸۱۹۵، بهشهر، ایران؛ دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران. رایانامه: dr.peiman_gh@yahoo.com

۲. دانشگاه علم و فناوری مازندران، کدپستی ۴۸۵۱۸-۷۸۱۹۵، بهشهر، ایران. رایانامه: oveis1369@yahoo.com

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: مقاله پژوهشی	مقدمه: یکی از اصلی ترین راهکارها جهت رفع انواع نقص های استخوانی و غضروفی، استفاده از انواع مواد زیستی همچون کاشتنی ها و داربست ها می باشد. لایه ای از هیدروکسی آپاتیت که از اجزای اصلی تشکیل دهنده ی استخوان است، ایجاد می شود که باعث ایجاد پیوند بین این ماده زیستی و استخوان طبیعی بدن می گردد. از دیگر کاربردهای شیشه های زیست فعال می توان به استفاده از آن به عنوان حامل دارو اشاره کرد. با بارگذاری آنتی بیوتیک ها روی شیشه مورد استفاده در بافت آسیب دیده و رهایش کنترل شده می توان از عفونت های احتمالی در ناحیه پیوند جلوگیری نمود. در این تحقیق، نانوکامپوزیت زیست فعالی متشکل از شیشه زیست فعال و نانولوله های دی اکسید تیتانیوم با غلظت های نانوله ۵ و ۱۵ درصد به روش سل ژل سنتز شده است. در ادامه خواص زیست فعالی، مورفولوژی، اندازه ذرات، ساختار کریستالی و میزان بارگذاری دارو روی نانوکامپوزیت ها مورد بررسی قرار گرفتند.
تاریخ دریافت:	
تاریخ بازنگری:	
تاریخ پذیرش:	
تاریخ انتشار:	
کلیدواژه ها:	روش پژوهش: آزمون زیست فعالی بیرون تنی با غوطه ور کردن نمونه ها در مایع شبیه سازی شده بدن برای مدت زمان ۲۸ روزه و با توجه به تشکیل لایه هیدروکسی آپاتیت روی سطح نمونه ها انجام شد. نتایج حاصل از آزمون زیست فعالی بیرون تنی نشانگر زیست فعالی تمامی نمونه های سنتز شده بوده است.
شیشه ی زیست فعال، دارو، هیدروکسی آپاتیت، دی اکسید تیتانیوم	یافته ها: از میان نمونه های موجود نانوشیشه دارای ۵ درصد نانولوله دی اکسید تیتانیوم را دارا بوده است. همچنین این نانوشیشه بهترین عملکرد را در آزمون بارگذاری دارو از خود نشان داده است.
	نتیجه گیری: نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هر دو نمونه دارای خواص زیست فعالی هستند. همچنین، پس از انجام بارگذاری دارو روی نمونه های مختلف، مشخص شد که، بیشترین میزان بارگذاری دارو روی نمونه دارای ۵ درصد نانولوله دی اکسید تیتانیوم انجام شد. با توجه به نتایج پراش اشعه ایکس، به نظر می رسد که بهترین نمونه از لحاظ بهبود خصوصیات مکانیکی مانند چقرمگی شکست، مربوط به نمونه دارای ۱۵ درصد نانولوله دی اکسید تیتانیوم که در ابتدای سنتز اضافه شده، می باشد.

استناد: قربانزاده زعفرانی، سید پیمان؛ صانعی سیاوشی، اویس. بررسی بارگذاری دارو و ارزیابی زیست فعالی کامپوزیت کلسیم فسفات و دی اکسید تیتانیوم نانولوله. نشریه

رویکردهای نوین در مدیریت آموزش و علوم سلامت. ۱۴۰۵؛ ۰۳ (۰۱): ۰۱-۱۱. Doi: 10.22034/edus.2026.236563



دسترسی به این نشریه علمی، رایگان است و حق مالکیت فکری خود را بر اساس لایسنس کپی رایت (CC BY-NC 4.0) به نویسندگان واگذار کرده است.

| آدرس نشریه: <https://www.eduhealthsci.ir> | ایمیل: eduhealthsci@gmail.com

ناشر: جهاد دانشگاهی واحد استان مازندران.

مقدمه

بیماری‌ها، جراحات و تومورها ممکن است منجر به آسیب و تخریب بافت‌های انسانی شوند که بایستی به منظور رفع عیب و بازسازی آن مورد درمان قرار گیرند (۱). روزانه هزاران عمل جراحی برای جایگزینی و یا درمان بافت‌های آسیب‌دیده بدن ناشی از بیماری‌ها و یا مصدومیت‌های فیزیکی انجام می‌گیرد (۲). یکی از این بافت‌ها که در معرض این آسیب‌ها قرار دارد، استخوان است. استخوان یک ماده ترکیبی ناهمگن شامل بخش‌های معدنی، آلی و ... است (۳). قسمت عمده بخش معدنی شامل هیدروکسی‌آپاتیت و بخش آلی شامل کلاژن‌ها، پروتئین‌ها، چربی‌ها و ... است. در زمینه مهندسی بافت استخوان، عمل پیوند که می‌تواند به صورت اتوگرفت، آلوگرفت و زئوگرفت باشد، زمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد که بخشی از استخوان از بین رفته باشد و نیاز باشد که شکاف ایجاد شده پس از جراحات و حوادث و یا پس از برداشتن تومور پر شود (۴). البته استفاده از روش‌های ذکر شده در بالا به دلیل محدودیت وجود بافت پیوندی برای همه ی بیماران و همچنین احتمال پس زدن توسط سیستم ایمنی بدن دارای محدودیت است. همچنین احتمال ایجاد عفونت و انتقال بیماری از شخص اهدا کننده به بیمار نیز وجود دارد (۵).

مهندسی بافت استخوان به دنبال روش‌هایی است که با ترکیب کردن سلول‌های موجودات زنده در یک ماده مصنوعی یا طبیعی، بتواند آن را جایگزین استخوان آسیب‌دیده بدن نماید. استفاده از این مواد در کنار دیگر روش‌ها به عنوان راهکاری برای درمان بیماری‌ها و آسیب‌های بافت استخوانی شناخته می‌شود (۶). برای این منظور یک ساختار سه بعدی متخلخل که قادر به تشکیل بافت زنده باشد مورد نیاز است. سطح آنها باید اجازه چسبیدن، تکثیر و تمایز را به سلول‌ها دهد. متخصصین این ساختار را داربست نام گذاری کرده‌اند. مواد جایگزین مورد استفاده در مهندسی بافت استخوان را می‌توان به چهار بخش پلیمرها، شامل پلیمرهای طبیعی و مصنوعی، سرامیک‌ها شامل ترکیبات کلسیم فسفاتی و شیشه‌های زیست فعال، فلزات و کامپوزیت‌ها طبقه بندی کرد (۷). مفهوم شیشه زیست‌فعال اولین بار توسط هنج و همکاران در سال ۱۹۶۹ معرفی شد و منجر به تعریف استاندارد از واژه زیست‌فعالی گردید. مواد زیست‌فعالی دارای پاسخ خاصی هنگام تماس با محیط‌های بیولوژیکی هستند که منجر به ایجاد پیوند بین بافت و آنها می‌شود (۸).

به دلیل توانایی تبدیل شیشه‌های زیست فعال به هیدروکسی‌آپاتیت در بدن موجود زنده و پیوند به استخوان زنده برای تولید داربست به شدت مورد تحقیق قرار گرفته‌اند. برای سنتز شیشه‌های زیست‌فعال از دو روش ذوبی و سل-ژل می‌توان استفاده نمود. از مزایای روش سل-ژل می‌توان به پایین بودن دما در حین سنتز و زیست‌فعالی بالاتر آن نسبت به روش ذوبی اشاره کرد (۹). یکی از نقص‌های شیشه‌های زیست‌فعال در عملیات پیوند استخوان، خواص مکانیکی ضعیف‌تر و شکنندگی آنها است. برای بهبود و رفع این نقص، ایجاد کامپوزیتی متشکل از فلزات، پلیمرها و ... با شیشه‌های زیست‌فعال پیشنهاد شده است (۱۰). روش سل-ژل، روشی کارآمد برای سنتز شیشه‌های زیستی به شکل پودرهای متخلخل و قطعات یکپارچه است (۱۱). شیشه‌های سل-ژلی، خلوص و همگنی بیشتری دارند همچنین محدوده ترکیب آنها که خاصیت زیست‌فعالی از خود نشان می‌دهد در مقایسه با شیشه‌های ذوبی گسترده‌تر است. بنابراین تلاش‌های گسترده‌ای انجام شده تا بتوان از این روش برای سنتز شیشه و شیشه سرامیک‌های زیست فعال استفاده نمود و آن را برای ساخت پرکننده‌های استخوانی، داربست‌ها، پوشش‌ها و مواد هیبریدی بکار برد. شیشه‌های زیست فعال مبتنی بر $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$ انواع گوناگونی دارد که از مشهورترین آن می‌توان شیشه‌ی زیست فعال S58 و S545 را نام برد (۱۲). پلیمریس (Polymeris) و همکاران (۲۰۱۷)، به مقایسه خواص زیست‌فعالی شیشه‌ی S58 حاصل از روش سل-ژل و S545 حاصل از روش ذوب-تبرید پرداختند. آنها با مقایسه زمانی تشکیل هیدروکسی کربنات آپاتیت برای این دو نوع شیشه دریافتند که شیشه‌ی S58 سری واکنش‌های تشکیل HCA را با سرعت بیشتری نسبت به شیشه‌ی S545 انجام می‌دهد. آنها علت این امر را به تخلخل‌پذیری بیشتر شیشه‌ی S58 حاصل از

روش سل - ژل دانستند (۱۳). در همین راستا ژو (Zhu) و همکاران (۲۰۱۴)، با افزودن نقره به شیشه‌ی S58 مزوحفره به بررسی خواص آنتی باکتریال و زیست فعالی آن پرداختند. آنها با بررسی‌های برون‌تنی انجام شده دریافتند که این نوع شیشه خواص زیست فعالی خوبی در تکثیر سلول‌های استخوان‌ساز دارد در عین حال دارای خواص آنتی باکتریالی عالی نیز می‌باشد (۱۴). در پژوهشی دیگر شانخواار (Shankhwar) و همکاران (۲۰۱۶)، بهبود خاصیت زیست فعالی داربست ساخته شده از شیشه‌ی S58 بر پایه‌ی فورستريت را اثبات کردند. آنها به این نتیجه رسیدند که داربست کامپوزیتی فوق دارای پتانسیل خوبی برای کاربرد در مهندسی بافت استخوان می‌باشد (۱۵). آلیاژهای تیتانیوم با توجه به قابلیت‌های مکانیکی بالا، به عنوان گزینه‌ای مناسب برای ایجاد این کامپوزیت به شمار می‌روند. ایجاد کامپوزیتی متشکل از نانوشیشه زیست‌فعال و نانوله‌های دی‌اکسید تیتانیوم می‌تواند به عنوان گزینه‌ای مناسب برای جایگزینی بافت استخوان مطرح شود. به طور کلی سیستم‌های انتقال داروی متداول برای حالت استعمال خوراکی که در آن آزاد سازی و جذب دارو خیلی سریع است، توسعه یافته‌اند. در کنار این موضوع که سیستم‌های انتقال داروی متداول معمولاً برای دوره‌های زمانی کوتاه طراحی شده‌اند و نیاز به تکرار تجویز دارند، این سیستم‌ها دارای نوساناتی خارج از محدوده مورد نظر هستند که روند رهایش دارو دارای قله‌ها و دره‌هایی است که در زمان استعمال گاهی اوقات در محدوده‌ی بالاتر از سطح سمیت و گاهی اوقات کمتر از سطح کافی دارو قرار می‌گیرد. وانگ (Wang) و همکاران (۲۰۱۴) در تحقیقی به بررسی اثر اضافه کردن کلسیم هیدروکسید به نانوذرات سیلیکا پرداختند. گزارش شده است که نانوذرات تغییر یافته دارای خاصیت زیست‌فعالی بوده و بعد از گذشت ۳ روز غوطه‌وری در محلول شبیه‌سازی شده بدن شاهد ایجاد لایه‌ی آپاتیت روی سطح آنها بوده‌اند. همچنین گزارش شده است که با افزایش اندازه ذرات شاهد کاهش زیست‌فعالی نمونه‌ها بوده‌اند. همچنین غیرسمی بودن این ذرات در آزمایشات سمیت، گزارش شده است (۱۶). سارواوان پاون (Saravanapavan) و همکاران (۲۰۱۳) در تحقیقی به بررسی اثر اضافه کردن سورفکتانت ستیل تری متیل آمونیوم بروماید در سنتز شیشه زیست‌فعال پرداختند. گزارش شده است که این سورفکتانت باعث به وجود آوردن ساختار تو-خالی متخلخل شده که ذرات سنتز شده دارای سطح ویژه تماس بالا و اندازه‌های نسبتاً همسانی بوده‌اند. همچنین با افزایش غلظت این سورفکتانت، کاهش اندازه ذرات گزارش شده است. همچنین محصول حاصل به عنوان گزینه‌ای مطلوب به عنوان حامل داروها و ژن‌ها معرفی گردید (۱۷). الفیقی (El-Fiqi) و همکاران (۲۰۱۲) در تحقیقی به بررسی قابلیت استفاده از نانوذرات شیشه زیست‌فعال متخلخل به عنوان حامل داروها و برخی ژن‌ها پرداختند. در این تحقیق از نانو شیشه‌های کروی در ابعاد ۸۰-۹۰ نانومتر که به روش سل - ژل تولید شدند استفاده شد. این نانو شیشه‌ها در آزمایشات سمیت و زیست‌فعالی پاسخ قابل قبولی دادند. همچنین برخی دیگر از ویژگی‌های این نانو شیشه‌ها مانند اندازه، تخلخل و متناسب با آن بالا بودن سطح تماس و بارگذاری مناسب دارو، آنها را به عنوان گزینه‌ای مناسب برای استفاده در بافت‌های سخت بدن مطرح می‌کند (۱۸). همچنین گزارش شده است که به دلیل پایین بودن اندازه ذرات، شاهد بهبود در خاصیت تکثیر و تمایز سلولی بوده‌اند. به طور کلی یکی از اصلی‌ترین راهکارها جهت رفع انواع نقص‌های استخوانی و غضروفی، استفاده از انواع مواد زیستی همچون کاشتنی‌ها و داربست‌ها می‌باشد. لایه‌ای از هیدروکسی‌آپاتیت که از اجزای اصلی تشکیل‌دهنده‌ی استخوان است، ایجاد می‌شود که باعث ایجاد پیوند بین این ماده زیستی و استخوان طبیعی بدن می‌گردد. از دیگر کاربردهای شیشه‌های زیست‌فعال می‌توان به استفاده از آن به عنوان حامل دارو اشاره کرد. با بارگذاری آنتی‌بیوتیک‌ها روی شیشه مورد استفاده در بافت آسیب‌دیده و رهایش کنترل شده می‌توان از عفونت‌های احتمالی در ناحیه پیوند جلوگیری نمود.

در این تحقیق، نانو کامپوزیت زیست‌فعالی متشکل از شیشه زیست‌فعال و نانولوله‌های دی‌اکسید تیتانیوم با غلظت‌های نانوله ۵ و ۱۵ درصد به روش سل‌ژل سنتز شده است لذا هدف این مطالعه بررسی بارگذاری دارو و ارزیابی زیست‌فعالی کامپوزیت کلسیم فسفات و دی‌اکسید تیتانیوم نانولوله بود.

روش‌شناسی

شیشه زیست‌فعال اولیه از نوع 58S بوده که دارای ۵۸ درصد SiO_2 و ۲۳ درصد CaO و ۹ درصد P_2O_5 به صورت وزنی می‌باشد که به روش سل-ژل تولید می‌شود. به‌طور خلاصه ۲۱/۶ میلی لیتر تترا اتیل ارتوسیلیکات به همراه ۱۳/۹ میلی لیتر آب دیونیزه و ۲/۸ میلی لیتر اسید نیتریک در ۵۰ میلی لیتر اتانول حل می‌کنیم. این مرحله در دمای محیط برای ۳۰ دقیقه هم زده می‌شود تا هیدرولیز تترا اتیل ارتوسیلیکات انجام شود. بعد از این مرحله، ۲/۲ میلی لیتر تری اتیل فسفات به محلول قبلی اضافه شده و برای مدت ۲۰ دقیقه هم زده می‌شود. در مرحله بعد، ۱۴/۰۴ گرم کلسیم نترات ۶ آبه به محلول اضافه می‌شود و برای ۲۰ دقیقه هم زده می‌شود. در ادامه آمونیاک ۲ مولار به صورت قطره قطره به محلول اضافه می‌شود تا ویسکوزیته محلول به آرامی افزایش می‌یابد و نهایتاً محلول تبدیل به ژل می‌شود. از آمونیاک به عنوان عامل تسریع کننده فرایند ژل شدن استفاده می‌شود. در ادامه ژل حاصل برای مدت ۱ روز در آون با دمای ۶۰ درجه قرار داده می‌شود تا ژل خشک شده و ترکیبات الکلی و آب آن تبخیر شود و ژل حاصل به صورت پودر در آید. در ادامه پودر حاصل در کوره با دمای ۶۰۰ درجه برای مدت ۲ ساعت قرار می‌گیرد تا ترکیبات نیتراتی آن حذف شوند. نرخ افزایش دما در کوره روی ۳ درجه در هر دقیقه تنظیم گردیده است. برای تولید نانو کامپوزیت شیشه زیست‌فعال- نانو لوله دی اکسید تیتانیوم، روش سنتز به همان شکل توضیح داده شده در قبل می‌باشد که با کاهش میزان نانولوله‌های دی اکسید تیتانیوم به ترکیب اضافه می‌شود. ترکیب نهایی کامپوزیت تشکیل شده به صورت $(58-x)$ در صد SiO_2 و x درصد نانو لوله دی اکسید تیتانیوم و ۲۳ درصد CaO و ۹ درصد P_2O_5 می‌باشد که میزان x برابر با ۵ و ۱۵ می‌باشد. همچنین با توجه به تغییر میزان تترا اتیل ارتوسیلیکات استفاده شده میزان الکلی، آب و اسید استفاده شده نیز کاهش می‌یابد و نسب این مواد در همه‌ی نمونه‌ها ثابت می‌باشد.

زیست‌فعالی نانو کامپوزیت تولیدی با استفاده از فرایند غوطه‌ور کردن نمونه‌ها در محلول شبیه‌سازی شده بدن بررسی می‌شود. ترکیب محلول شبیه‌سازی شده مطابق با روش رایج شده توسط کوکوبو می‌باشد. ۵۰۰ میلی گرم از نانو پودرها در ۲۰ میلی لیتر محلول شبیه‌سازی شده برای مدت ۲۸ روز در دمای ۳۷ غوطه‌ور کرده و در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه قرار داده می‌شود. همچنین برای حفظ غلظت یون‌های موجود در محلول، در هر هفت روز محلول قبلی با محلول تازه تعویض می‌گردد. ساختار سطح و مورفولوژی نمونه‌ها بعد از غوطه‌وری به وسیله میکروسکوپ الکترونی بررسی شد.

استفاده از میکروسکوپ به عنوان تکنیکی که برای تصویر سازی از ساختارهایی که با چشم غیر مسلح قابل مشاهده نیستند مورد استفاده قرار می‌گیرد و هدف اصلی آن ایجاد تصویری از ناحیه مد نظر برای مشاهده می‌باشد. تکنیک‌های میکروسکوپی اجازه تجسم ساختارهای موجود در نمونه و یا روی سطح آن‌ها را توجه به تکنیک مورد استفاده و خصوصیات نمونه مورد نظر می‌دهند. مورفولوژی و ساختار نانو پودر سنتز شده به وسیله میکروسکوپ الکترونی روبشی بررسی شد. همچنین نمونه قبل از قرار گیری در میکروسکوپ الکترونی به وسیله طلا پوشش‌دهی شدند. همچنین اندازه ذرات نانو پودر نیز به وسیله این میکروسکوپ الکترونی بررسی گردید.

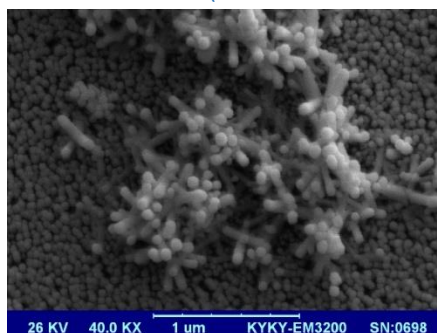
بارگذاری دارو روی نمونه‌های نانوشیشه زیست‌فعال S58 و نانو کامپوزیت شیشه زیست‌فعال و نانولوله‌های دی اکسید تیتانیوم به روش غوطه‌وری نمونه‌ها در محلول دارو انجام گردید. در ابتدا محلول دارو با غلظت مورد نظر ساخته شد. برای ساخت ۵۰ میلی لیتر محلول داروی ۲۰۰۰ میلی گرم در لیتر، مقدار ۱۰۰ میلی گرم تتراسایکلین هیدروکلراید با اضافه کردن آب دیونیزه شده به حجم ۵۰ میلی لیتر رسانده شد و به وسیله همزن عمل اختلاط انجام گردید و پس از ۵ دقیقه اختلاط،

محلول آماده استفاده برای بارگذاری دارو گردید. در ادامه برای عمل بارگذاری دارو، با توجه به اینکه در ابتدا در نظر گرفته شده است که به ازای هر میلی لیتر محلول دارو، ۱۰ میلی گرم نانوشیشه زیست فعال به آن اضافه شود، ۵۰۰ میلی گرم نانوشیشه زیست فعال به ۵۰ میلی لیتر محلول دارو اضافه گردید و با استفاده از همزن مغناطیسی عمل اختلاط در دمای محیط برای مدت زمان یک روز انجام شد. پس از یک روز اختلاط با نمونه گیری از محلول و انجام سانتریفیوژ روی نمونه، میزان جذب محلول جدا شده به وسیله دستگاه طیف سنج uv-vis در طول موج ۳۸۳ نانومتر اندازه گیری شد (۱۵) و با استفاده از منحنی کالیبراسیون میزان غلظت محلول پس از بارگذاری دارو روی نانوشیشه ها محاسبه گردید، که این غلظت ناشی از داروی باقی مانده درون محلول بارگذاری است و کاهش غلظت داروی درون محلول ناشی از جذب دارو به وسیله نانوشیشه ها است.

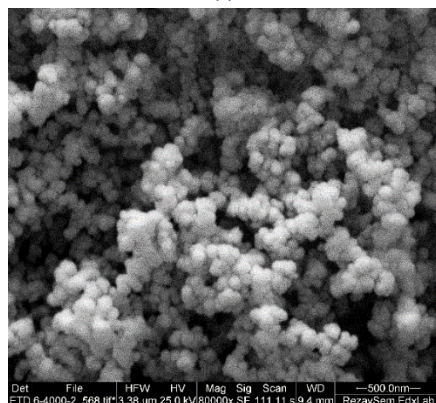
یافته ها

شکل ۱ تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی مربوط به نمونه شیشه زیست فعال را قبل و پس از غوطه وری در مایع شبیه سازی شده بدن نشان می دهد. در تصویر پس از ۲۸ روز غوطه وری، به نظر می رسد مورفولوژی نمونه ها تغییر یافته و حالت کروی پیدا کرده اند، که نشان دهنده ی تشکیل لایه ای از مواد جدید بر روی نانولوله ها است. طبق اندازه مقیاس مشخص شده بر روی تصویر، اثبات می شود که ذرات سنتز شده دارای ابعاد در مقیاس نانومتری هستند.

(الف)



(ب)

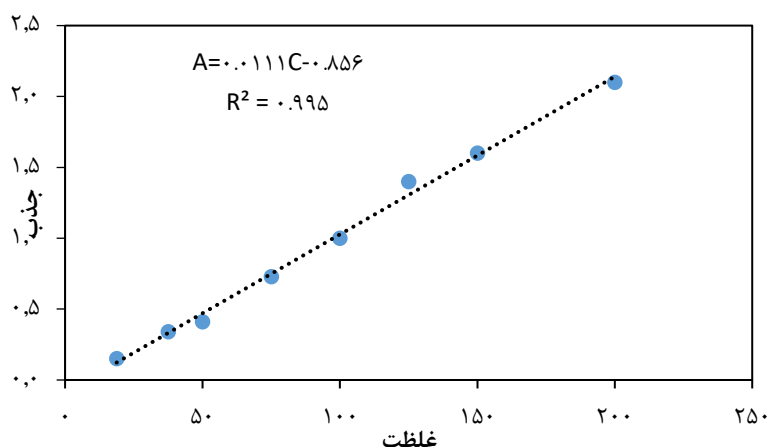


شکل ۱- تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی؛ (الف) نمونه سنتز شده، (ب) پس از آزمون برون تنی

بارگذاری دارو

موضوع انتقال دارو یک زمینه بسیار جذاب در پژوهش ها است، زیرا این امر بر زندگی میلیون ها بیمار در هر سال تأثیر می گذارد. بازار دارویی فعلی سالانه ۹۸۰ میلیارد دلار ارزش دارد. اگر چه داروها به روش های مختلفی تجویز می شوند، اثربخشی داروها به نحوه استفاده از آنها مرتبط است. سیستم انتقال دارو به منظور رفع محدودیت های انتقال داروی کنترل شده؛ مانند نرخ رهایش دارو، سلول و بافت مورد هدف، و پایداری دارو طراحی شده است. اندازه گیری جذب در این آزمون در غلظت های

۱۸/۷۵، ۳۷/۵، ۵۰، ۷۵، ۱۰۰، ۱۲۵، ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی گرم در لیتر انجام شده است. منحنی استاندارد در [شکل ۲](#) رسم شده است.

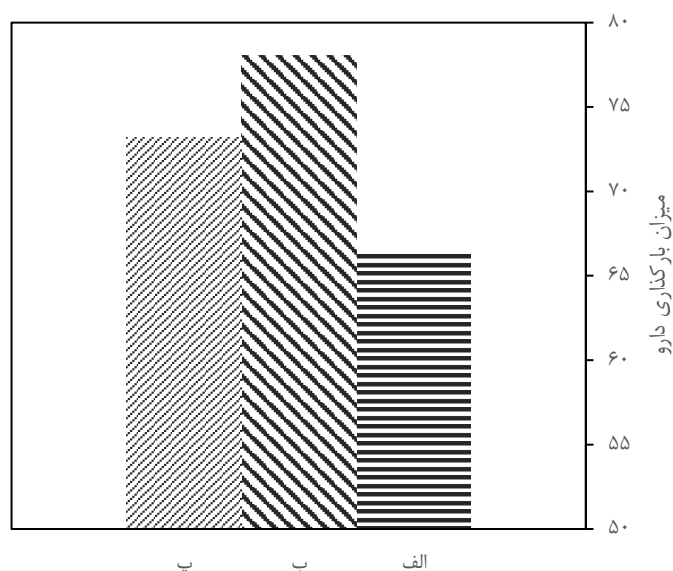


شکل ۲- منحنی استاندارد جذب محلول تتراسایکلین بر اساس غلظت

برای محاسبه‌ی میزان بارگذاری دارو روی نمونه‌های مختلف از رابطه ۱ استفاده شد.

$$(۱) \quad (\%) \text{ میزان بارگذاری دارو} = \frac{\text{داروی جذب شده توسط نانو شیشه}}{\text{میزان داروی اولیه}} \times ۱۰۰$$

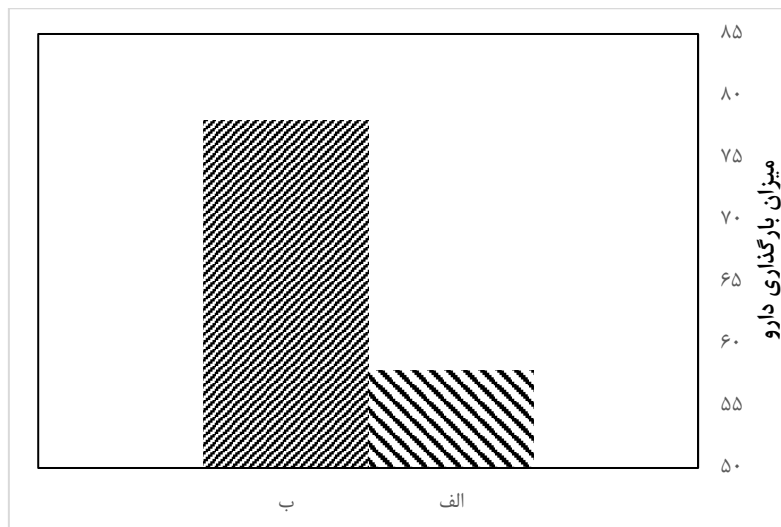
در [شکل ۳](#) اثر مدت زمان غوطه‌وری نمونه حاوی ۵٪ از دی اکسید تیتانیوم نشان داده شده است. در این آزمون، بارگذاری دارو برای مدت زمان‌های ۶، ۲۴ و ۴۸ ساعت انجام شد. لازم به ذکر است که دیگر متغیرها در این آزمون ثابت نگه داشته شده است.



شکل ۳- میزان بارگذاری دارو روی نمونه حاوی ۵٪ از دی اکسید تیتانیوم، غلظت محلول اولیه ۲۰۰۰ میلی گرم در لیتر، نسبت نانوشیشه به محلول ۱۰ میلی گرم در میلی لیتر، مدت زمان بارگذاری (الف) ۶ ساعت، (ب) ۲۴ ساعت، (پ) ۴۸ ساعت

در [شکل ۴](#) میزان بارگذاری نمونه حاوی ۵٪ از دی اکسید تیتانیوم در غلظت‌های ۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ میلی گرم دارو در لیتر نشان داده شده است. همانطور که در شکل نشان داده شده است افزایش غلظت دارو در محلول بارگذاری باعث افزایش میزان

بارگذاری شده است. البته لازم به ذکر است که به دلیل عدم انحلال دارو در غلظت‌های بالای دارو در محلول بارگذاری، در افزایش غلظت دارو در محلول محدودیت وجود دارد.



شکل ۴- میزان بارگذاری دارو روی نمونه حاوی ۵٪ از دی اکسید تیتانیوم، بعد از ۲۴ ساعت غوطه‌وری، نسبت نانوشیشه به محلول ۱۰ میلی گرم در میلی لیتر، غلظت محلول اولیه الف) ۱۰۰۰ میلی گرم در لیتر، ب) ۲۰۰۰ میلی گرم در لیتر

نتیجه‌گیری

در این تحقیق ابتدا نانوشیشه‌ی S۵۸ سنتز گردید سپس نانوشیشه‌های جدید با اضافه کردن نانولوله‌های دی‌اکسید تیتانیوم سنتز شد. پس از مرحله بررسی زیست‌فعالی نمونه‌های به صورت بیرون‌تنی برای هر کدام از نمونه‌ها انجام گردید. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هر دو نمونه دارای خواص زیست‌فعالی هستند. همچنین، پس از انجام بارگذاری دارو روی نمونه‌های مختلف، مشخص شد که، بیشترین میزان بارگذاری دارو روی نمونه دارای ۵ درصد نانولوله دی‌اکسید تیتانیوم انجام شد. با توجه به نتایج پراش اشعه ایکس، به نظر می‌رسد که بهترین نمونه از لحاظ بهبود خصوصیات مکانیکی مانند چقرمگی شکست، مربوط به نمونه دارای ۱۵ درصد نانولوله دی‌اکسید تیتانیوم که در ابتدای سنتز اضافه شده، می‌باشد. افزایش میزان بارگذاری دارو بعد از افزایش غلظت اولیه دارو در محلول بارگذاری، نشانگر خالی بودن تعداد زیادی از سطوح فعال بعد از استفاده در محلول ۱۰۰۰ میلی گرم در لیتر است.

ملاحظات اخلاقی

حامی مالی

این تحقیق هیچ بودجه‌ای دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم سازی سید پیمان قربانزاده زعفرانی؛ روش شناسی، اویس صانعی سیاوشی؛ تحلیل، اویس صانعی سیاوشی؛ تحقیق، سید پیمان قربانزاده زعفرانی؛ مدیریت داده‌ها، سید پیمان قربانزاده زعفرانی؛ نگارش-تهیه پیش‌نویس، اویس صانعی سیاوشی؛ نظارت، اویس صانعی سیاوشی؛ مدیریت پروژه، سید پیمان قربانزاده زعفرانی.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از تمام شرکت کنندگانی که در این تحقیق شرکت کرده و همچنین تمامی افرادی که در تمام مراحل مطالعه همکاری داشتند، تقدیر و تشکر می‌کنند.

References

- Kupjetz M, Joisten N, Rademacher A, Gonzenbach R, Bansi J, Zimmer P. Cycling in primary progressive multiple sclerosis (CYPRO): study protocol for a randomized controlled superiority trial evaluating the effects of high-intensity interval training in persons with primary progressive multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2023;23(1):162. doi: [10.1186/s12883-023-03187-6](https://doi.org/10.1186/s12883-023-03187-6)
- Mahdireji HA, Peeri M, Azarbayjani MA, Fattahi Masrour F. Fluoxetine combined with swimming exercise synergistically reduces lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior by normalizing the HPA axis and brain inflammation in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2023;232:173640. doi: [10.1016/j.pbb.2023.173640](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2023.173640)
- Hubbard EA, Motl RW, Elmer DJ. Feasibility and initial efficacy of a high-intensity interval training program using adaptive equipment in persons with multiple sclerosis who have walking disability: study protocol for a single-group, feasibility trial. *Trials.* 2020;21(1):972. doi: [10.1186/s13063-020-04887-x](https://doi.org/10.1186/s13063-020-04887-x)
- Silveira SL, Motl RW, Elmer DJ, Botkin T, Ontiveros T, Williams S, Hubbard EA. Results of a feasibility and initial efficacy clinical trial of a high-intensity interval training program using adaptive equipment in persons with multiple sclerosis who have walking disability. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;87:105695. doi: [10.1016/j.msard.2024.105695](https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105695)
- Learmonth YC, Motl RW. Important considerations for feasibility studies in physical activity research involving persons with multiple sclerosis: a scoping systematic review and case study. *Pilot Feasibility Stud.* 2017;4:1. doi: [10.1186/s40814-017-0145-8](https://doi.org/10.1186/s40814-017-0145-8)
- Pilot and Feasibility Studies. Erratum to: Pilot and Feasibility Studies, Vol. 4. *Pilot Feasibility Stud.* 2017;3:4. doi: [10.1186/s40814-017-0183-2](https://doi.org/10.1186/s40814-017-0183-2)
- Boskey AL. Erratum: Bone composition: relationship to bone fragility and antiosteoporotic drug effects. *Bonekey Rep.* 2015;4:710. doi: [10.1038/bonekey.2015.79](https://doi.org/10.1038/bonekey.2015.79)
- Kolk A, Handschel J, Drescher W, Rothamel D, Kloss F, Blessmann M, Heiland M, Wolff KD, Smeets R. Current trends and future perspectives of bone substitute materials - from space holders to innovative biomaterials. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(8):706-18. doi: [10.1016/j.jcms.2012.01.002](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2012.01.002)
- Fu Q, Saiz E, Rahaman MN, Tomsia AP. Bioactive glass scaffolds for bone tissue engineering: state of the art and future perspectives. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2011;31(7):1245-1256. doi: [10.1016/j.msec.2011.04.022](https://doi.org/10.1016/j.msec.2011.04.022)
- Amouzad Mahdireji H, Peeri M, Azarbayjani MA, Masrour FF. Diazepam and exercise training combination synergistically reduces lipopolysaccharide-induced anxiety-like behavior and oxidative stress in the prefrontal cortex of mice. *Neurotoxicology.* 2023;97:101-108. doi: [10.1016/j.neuro.2023.06.004](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2023.06.004)
- Liu YZ, Li Y, Yu XB, Liu LN, Zhu ZA, Guo YP. Drug delivery property, bactericidal property and cytocompatibility of magnetic mesoporous bioactive glass. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2014;41:196-205. doi: [10.1016/j.msec.2014.04.037](https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.04.037)
- Baek MH, Ijagbemi CO, O SJ, Kim DS. Removal of Malachite Green from aqueous solution using degreased coffee bean. *J Hazard Mater.* 2010;176(1-3):820-8. doi: [10.1016/j.jhazmat.2009.11.110](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.11.110)
- Polymeris GS, Giannoulatou V, Kyriakidou A, Sfampa IK, Theodorou GS, Şahiner E, Meriç N, Kitis G, Paraskevopoulos KM. Bioactivity characterization of 45S5 bioglass using TL, OSL and EPR: Comparison with the case of 58S sol-gel bioactive glass. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;70(Pt 1):673-680. doi: [10.1016/j.msec.2016.09.051](https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.09.051)
- Zhu H, Hu C, Zhang F, Feng X, Li J, Liu T, Chen J, Zhang J. Preparation and antibacterial property of silver-containing mesoporous 58S bioactive glass. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2014;42:22-30. doi: [10.1016/j.msec.2014.05.004](https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.05.004)
- Shankhwar N, Srinivasan A. Evaluation of sol-gel based magnetic 45S5 bioglass and bioglass-ceramics containing iron oxide. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016;62:190-6. doi: [10.1016/j.msec.2016.01.054](https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.01.054)
- Wang C, Xie Y, Li A, Shen H, Wu D, Qiu D. Bioactive nanoparticle through postmodification of colloidal silica. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2014 ;6(7):4935-9. doi: [10.1021/am5014858](https://doi.org/10.1021/am5014858)
- Saravanapavan P, Jones JR, Pryce RS, Hench LL. Bioactivity of gel-glass powders in the CaO-SiO₂ system: a comparison with ternary (CaO-P₂O₅-SiO₂) and quaternary glasses (SiO₂-CaO-P₂O₅-Na₂O). *J Biomed Mater Res A.* 2003 ;66(1):110-9. doi: [10.1002/jbm.a.10532](https://doi.org/10.1002/jbm.a.10532)
- El-Fiqi A, Kim TH, Kim M, Eltohamy M, Won JE, Lee EJ, Kim HW. Capacity of mesoporous bioactive glass nanoparticles to deliver therapeutic molecules. *Nanoscale.* 2012;4(23):7475-88. doi: [10.1039/c2nr31775c](https://doi.org/10.1039/c2nr31775c)