

# سنتز، مشخصه یابی و بررسی رهایش دارو در نانوبیوهیبرید *Mg/Al-LDH*

سیده سارا شفیعی<sup>i</sup>، مهران صولتی هاشجین<sup>ii</sup>، مهرنازسالاریان<sup>iii</sup>

## چکیده

هیدروکسیدهای دوگانه لایه‌ای (LDH)، موادی با بار مثبت و دارای لایه‌هایی با ضخامت نانومتری هستند. این مواد می‌توانند با بیومولکول‌های دارای بار منفی مانند ویتامین‌ها، داروها و رشته‌های DNA تشکیل نانوبیوهیبرید بدهند.

در این مقاله، حاوی داروی ایبوپروفن با استفاده از روش‌های هم‌رسوبی و جایگزینی آنیونی سنتز شد. ساختار LDH توسط روش‌های مشخصه‌یابی نظیر پراش پرتو ایکس، طیف سنجی فروسرخ، میکروسکوپی الکترونی روبشی و آنالیز حرارتی مورد بررسی قرار گرفت. مطالعات رهایش دارو از این هیبرید به صورت *in vitro* توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر به نتایج به دست آمده، مشخص شد که ترکیب شبه‌هیدروتالسیت سنتز شده بررسی شد. با توجه می‌تواند به عنوان شبکه میزبان عمل کرده و ایبوپروفن را به عنوان میهمان در ساختار خود بپذیرد و دارو را به شکل کنترل‌شده و در زمان طولانی‌تری آزاد کند.

## کلمات کلیدی

هیدروکسید دوگانه لایه‌ای، نانوبیوهیبرید، هیدروتالسیت، رهایش کنترل‌شده

## *Synthesis, Characterization and Evaluation of Drug Release from Mg/Al-LDH Nanobiohybrid*

S. Shafiei; M. Solati-Hashjin, M. Salarian

### ABSTRACT

Layered double hydroxides (LDHs) are nanolayered materials with positively charged layers. A variety of negatively charged biomolecules can be hybridized with LDHs to evolve into bio-LDH nanohybrids, including vitamins, drugs and DNA strands. In this research, Mg-Al-LDH containing drug was synthesized by coprecipitation and anion exchange methods. The LDH structure was characterized by X-Ray Diffraction, FTIR, SEM and STA techniques. The *in vitro* release profile of nanohybrids was analyzed by UV spectrophotometer. It was concluded that the present biocompatible hydrotalcite-like compound can be an excellent host material for encapsulating Ibuprofen and can play a role as a delivery vehicle for controlled release.

### KEYWORDS

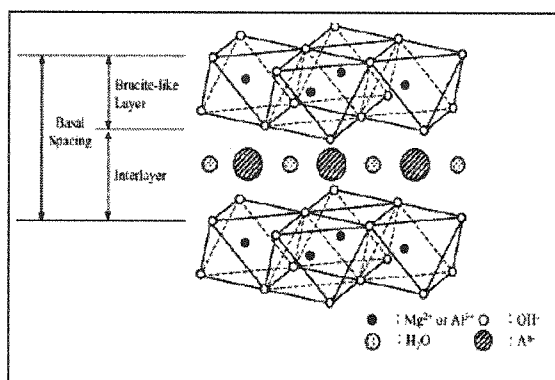
Layered double hydroxide, Hydrotalcite, Nanohybrid, Drug delivery, Controlled release

<sup>i</sup> دانشجوی دکتری بیومواد، دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر: [sarashafiei@aut.ac.ir](mailto:sarashafiei@aut.ac.ir)Email:

<sup>ii</sup> استادیار دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر: [solati@aut.ac.ir](mailto:solati@aut.ac.ir)Email:

<sup>iii</sup> کارشناس ارشد مهندسی مواد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات: [mehrmazsalarian@gmail.com](mailto:mehrmazsalarian@gmail.com)Email:

رهایش کنترل شده دارو و دارورسانی، بیوسنسورها و سیستم‌های کدگذاری ژنتیکی می‌باشد [۶]-[۱۱]. در این تحقیق از داروی ایبوپروفن به عنوان داروی مدل استفاده شده است. این دارو یک داروی ضد درد غیر مخدر برای دردهای خفیف تا متوسط، نظیر سردرد و حملات نقرس است. به علت خواص ضد التهابی، این دارو در درمان بیماری‌های روماتیسمی مثل آرتریت روماتوئید و دیگر مشکلات التهابی غیرروماتیسمی مثل آسیب‌های حین ورزش (پیچ خوردگی‌ها و رگ به رگ شدن‌ها)، بورسیت‌ها، تاندونیت‌ها (التهاب تاندون)، و استئوآرتریت (آرتروز) بسیار مفید است. ایبوپروفن همچنین تب را کاهش می‌دهد. ایبوپروفن از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی است. از عوارض جانبی این دارو می‌توان به اختلالات گوارشی و تأثیر آن بر روی سیستم مرکزی اعصاب اشاره کرد. برای کاهش این عوارض می‌توان از سیستم‌های کنترل شده رهایش دارو استفاده کرد تا هم حلالیت دارو و اثربخشی آن افزایش یابد و هم میزان مصرف آن کاهش یابد [۱۲]-[۱۵].



شکل (۱): ساختار LDH [۱]

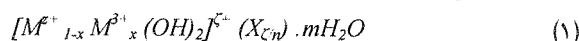
## ۲- روش تحقیق

### ۲-۱- تهیه LDH

برای تهیه  $Mg_2Al-NO_3$  با استفاده از روش هم‌رسوبی، ابتدا محلولی از نمک‌های  $Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$  با غلظت ۰/۳ مولار و  $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  با غلظت ۰/۶ مولار، به نسبت  $Mg/Al=2$  تهیه شد. آب دیونیزه و جوشیده در یک واکنش‌گاه چهار دهانه توسط گاز نیتروژن به مدت یک ساعت کربن‌زدایی شد. از یک دهانه محلول حاوی نمک‌ها و از دهانه دیگر  $Na(OH)$  با غلظت ۲ مولار به صورت قطره قطره به آب اضافه شدند. افزودن  $Na(OH)$  تا رسیدن به  $pH=9/5$  ادامه یافت. پس از اتمام واکنش، یکی از نمونه‌ها به مدت ۲ ساعت و

امروزه رس‌های آنیونی در مقابل رس‌های کاتیونی بیشتر مورد توجه قرار می‌گیرند. رس‌های آنیونی یا هیدروکسیدهای لایه‌ای دوگانه (Layered Double Hydroxides) دارای خصوصیات فیزیکی و شیمیایی بسیار نزدیک به مینرال رسی هیدروتالسیت با فرمول شیمیایی  $Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O$  می‌باشند. این کانی در سال ۱۸۴۲ در سوئد کشف شد. ساختار پایه لایه‌های LDH بر اساس ساختار بروسیت  $Mg(OH)_2$  است. ساختار LDH از جانشینی بخشی از کاتیون‌های دو ظرفیتی شبکه بروسیت توسط کاتیون‌های سه ظرفیتی که موجب ایجاد بار مثبت در ساختار می‌شود به وجود می‌آید. بار مثبت پدیدآمده با آنیون‌های منفی که در بین لایه‌ها قرار می‌گیرند، خنثی می‌شود و لایه‌هایی با ضخامت چند ده نانومتر به وجود می‌آید. به علت قرارگیری آنیون‌ها در مقیاس‌های مولکولی در بین لایه‌ها، به این دسته از مواد نانوهیبرید گفته می‌شود. در شکل (۱) ساختار LDH نشان داده شده است [۱].

فرمول کلی LDH به صورت فرمول ۱ است:



M کاتیون فلزی و X آنیون بین لایه‌ای می‌باشد [۲]. پیشینه استفاده از رس‌ها در کاربردهای درمانی به گذشته‌های بسیار دور بازمی‌گردد. امروزه رس‌های آنیونی یا LDH با ظرفیت بالای تعویض آنیون به عنوان سیستم میزبان در حوزه مواد نانوبیوهیبرید مورد استفاده قرار می‌گیرند. از خصوصیات ویژه LDH می‌توان به زیست‌سازگاری بسیار خوب، تمایل شدید به جذب یون کربنات، پایداری شیمیایی وابسته به pH و در دسترس بودن آن اشاره کرد. بسیاری از بیومولکول‌های دارای بار منفی - از جمله ویتامین‌ها، DNA و اسیدهای آلی - می‌توانند با LDH تشکیل بیوهیبرید بدهند [۳]-[۶].

فرایند تعویض آنیونی، که در اصطلاح جای‌گیری نامیده می‌شود، فرایندی است که در آن یک مولکول میهمان به شبکه میزبان معرفی می‌شود بدون اینکه ساختار میزبان دچار تغییر شود. در زمان جای‌گیری مولکول میهمان، آنیون قبلی از بین لایه‌ها خارج می‌شود و آنیون در مقیاس مولکولی در بین لایه‌ها قرار می‌گیرد. این فرایند از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است زیرا با تغییر آنیون‌های بین لایه‌ای می‌توان خصوصیات شیمیایی، الکتریکی، اپتیکی و مغناطیسی متفاوتی را در شبکه میزبان ایجاد کرد. نانوبیوهیبریدهای LDH را می‌توان توسط روش‌های ساده هم‌رسوبی، تعویض آنیونی و بازسازی دوباره تهیه کرد. برخی از کاربردهای مهم LDH در سیستم‌های

نمونه‌ها با استفاده از KBr به عنوان رقیق‌کننده مورد آزمایش قرار گرفتند.

#### ۴-۵- بررسی رهایش دارو به صورت *In Vitro*

برای تعیین مقدار کل داروی جای‌گیرشده در LDH مقدار مشخصی از دارو در ۶ HCl مولار حل شد. میزان داروی جای‌گیر شده توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر Pharmacia Biotech ultra spec 2000 با قابلیت کار در محدوده مرئی و فرابنفش در طول موج ۲۶۴ نانومتر اندازه‌گیری شد. مقدار معینی از هیبرید LDH-IBU به ۱۰۰۰ میلی‌لیتر محلول بافر اضافه شد و در بازه‌های زمانی مشخص، ۴ میلی‌لیتر از بافر برداشته و ۴ میلی‌لیتر بافر تازه به آن افزوده شد. این عمل تا زمانی که غلظت دارو تغییر نکند ادامه یافت (۱۲۵ دقیقه). با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر و منحنی استاندارد، غلظت دارو در زمان‌های معین و در پایان، میزان کل داروی آزاد شده به دست آمد.

#### ۳- نتایج و بررسی

##### ۳-۱- پراش پرتو ایکس

در الگوهای پراش نمونه‌های ۱ و ۲، ساختار شبه‌هیدروتالسیت دیده می‌شود. با توجه به ساختار هگزاگونال LDH، پارامتر شبکه را  $C(3R)$  که سه برابر فاصله بین لایه‌ای و لایه بروسیت است (شکل ۲)، می‌توان به صورت زیر محاسبه کرد (رابطه ۳).

$$C = d_{003} + 2d_{006} + 3d_{009} \quad (3)$$

$$d_{average} = 1/3 (d_{003} + 2d_{006} + 3d_{009}) \quad (4)$$

پارامتر  $a$  فاصله دو کاتیون در ساختار بروسیت است (رابطه ۵).

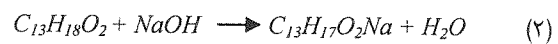
$$a = 2(d_{110}) \quad (5)$$

هنگامی که دارو به جای آنیون نیترات در بین لایه‌ها جایگزین می‌شود (شکل ۲- c)، فاصله بین لایه‌ای (d) افزایش می‌یابد (رابطه ۴). در این حالت، قله‌ها به زاویه‌های کوچکتر جابه‌جا می‌شود (جدول ۱). مقایسه دو نمونه ۲ و ۱ نشان می‌دهد که در نمونه ۲۴ ساعت پیرشده، به علت رشد بلورها قله ۰۰۱ تیزتر و دارای شدت بیشتری نسبت به نمونه پیر نشده می‌باشد.

دیگری به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق و اتمسفر نیتروژن پیر شدند. پس از اتمام زمان‌های پیرشدگی، رسوب نمونه‌ها توسط سانتریفیوژ جمع‌آوری شد. پس از ۳ بار شستشو با آب، نمونه‌ها برای خشک‌شدن کامل، در خشک‌کن انجمادی به مدت ۲۴ ساعت قرار گرفتند.

#### ۲-۲- تهیه نمک سدیمی ایبوپروفن

برای تهیه نمک سدیمی ایبوپروفن طبق واکنش ۲:



مقدار مشخصی از ایبوپروفن در الکل حل شد (ایبوپروفن در آب نامحلول می‌باشد و به طور معمول ۲۰۰ میلی‌گرم از ایبوپروفن در ۴ میلی‌لیتر الکل حل می‌شود) سپس محلول آبی NaOH به آن اضافه شد و دما تا ۷۰ درجه سانتی‌گراد افزایش یافت. پس از سانتریفیوژ، رسوب به مدت ۴۸ ساعت در خشک‌کن انجمادی قرار گرفت.

#### ۲-۳- تهیه هیبرید Ibufen-LDH

مقدار مشخصی از پودر IBU-Na معادل ۱ گرم LDH (نسبت مولی  $NO^3/IBU=1/2$ ) به محلول آب/الکل (۵۰/۵۰) حاوی LDH اضافه شد.

محلول به مدت ۲ روز در دمای اتاق با استفاده از همزن مغناطیسی هم‌زده شد. پس از مدت زمان یاد شده، محلول ابتدا سانتریفیوژ و سپس رسوب حاصل ۳ بار شستشو داده شد. به منظور تبخیر حلال، رسوب شسته‌شده به مدت ۴۸ ساعت در خشک‌کن انجمادی قرار داده شد.

#### ۲-۴- روش‌های آنالیز و مشخصه‌یابی نمونه‌ها

الگوهای پراش پرتو ایکس (XRD) نمونه‌ها توسط دستگاه پراش سنج مدل PW3710 ساخت شرکت Philips با استفاده از پرتو  $CuK\alpha$  با طول موج  $0.15406$  نانومتر در  $40$  کیلوولت و  $30$  میلی‌آمپر بررسی شد. محدوده زوایای اندازه‌گیری  $2\theta$  بین  $4$  تا  $70$  درجه بود. مورفولوژی و اندازه ذرات با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) مدل Cambridge Stereoscan مطالعه شد. به منظور بررسی رفتار حرارتی ترکیبات از دستگاه آنالیز حرارتی همزمان (STA) مدل Polymer Laboratories PL-STA 1640 استفاده شد. نمونه‌ها در دمای اتاق با سرعت  $5$  درجه بر دقیقه حرارت داده شدند و گرمانگاشت‌های تغییر جرم (TG) و تغییر دما (DTA) با درجه‌حرارت تهیه شدند. برای بررسی تکمیلی نمونه‌ها از دستگاه طیف‌سنجی فروسرخ (FTIR) مدل IFS 48 ساخت شرکت Bruker در محدوده  $4000-400$   $cm^{-1}$  استفاده شد.

جدول (۱): اطلاعات مربوط به پارامترهای شبکه

نمونه	$d_{average} (Å^0)$	$C(A^0)$	$a(A^0)$
۱	۸.۵۷	۲۵.۷۵	۳.۰۲
۲	۸.۵۹	۲۵.۷۸	۳.۰۲
LDH-IBU	۲۲.۰۶	۶۶.۱۸	۳.۰۳

### ۳-۲- میکروسکوپ الکترونی روبشی

در شکل (۲) ریزساختار نمونه‌ها دیده می‌شود. مورفولوژی نمونه‌های ۱ و ۲، دوبعدی و لایه‌ای و پولکی شکل<sup>۲</sup> و دارای ضخامت ۲۰ تا ۴۰ نانومتر است. همانطور که مشخص است به علت اینکه ماده در یک راستا دارای ابعاد نانومتری می‌باشد، اصطلاحاً به آن نانو گفته می‌شود.

با افزایش زمان پیرشدگی، در نمونه ۲ بلورها رشد کرده و صفحات بزرگتر شده است. در نمونه حاوی داروی ایبوپروفن، مورفولوژی از حالت لایه‌ای خارج شده و شکل توده‌ای یافته است. هرچه اندازه آنیون‌های بین لایه‌ای بزرگتر باشد ساختار به سمت کروی شدن پیش می‌رود و لایه‌ها دیگر دیده نمی‌شوند. مقداری از دارو، علاوه بر قرار گرفتن در بین لایه‌ها، جذب سطوح LDH می‌شود.

این امر سبب پدید آمدن نیروهای سطحی شده و باعث بهم چسبیدن و کلوخه‌ای شدن بلورها می‌شود.

### ۳-۳- طیف سنجی فرسرخ

در شکل (۳) که مربوط به نمونه LDH خالص است، سه ناحیه اصلی را بر روی منحنی می‌توان تشخیص داد.

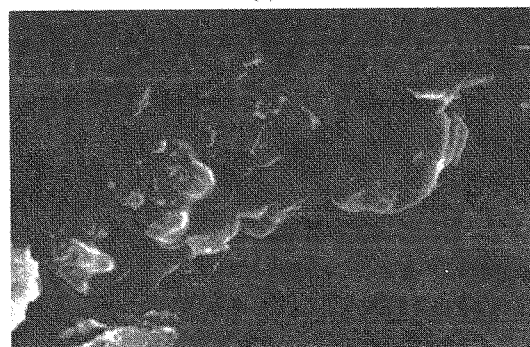
الف- قله پهن موجود در محدوده  $3500 \text{ cm}^{-1}$  که مربوط به پاند OH است.

ب - قله تیز واقع در  $1384 \text{ cm}^{-1}$  که به آنیون نیترات وابستگی دارد.

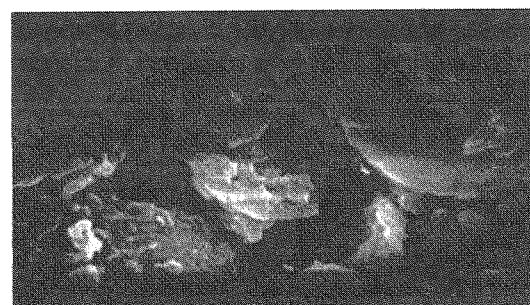
ج- قله‌های موجود در محدوده ۴۰۰ تا  $1000 \text{ cm}^{-1}$  که مربوط به پیوندهای OH-فلز است.



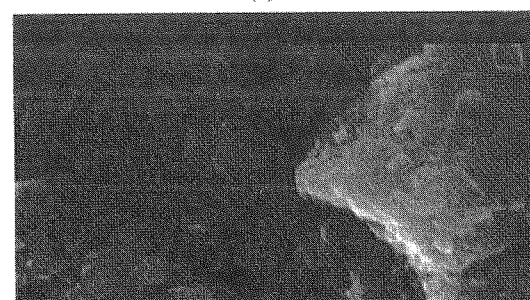
(a)



(b)

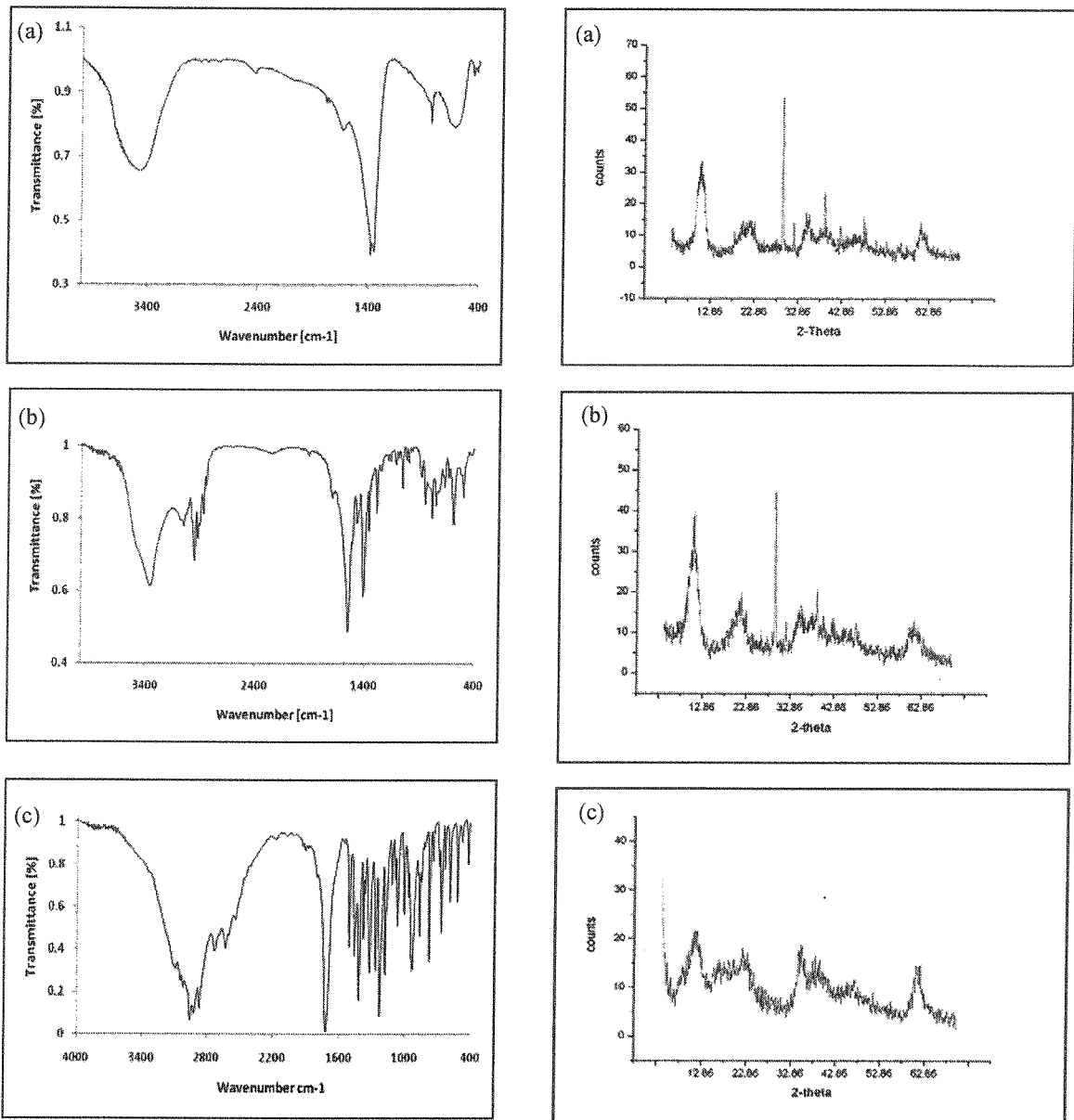


(c)



(d)

شکل (۲): تصاویر میکروسکوپ الکترونی (a) نمونه ۱ بدون پیرشدگی، (b) نمونه ۲ با ۲۴ ساعت پیرشدگی، (c) نمونه ۱ حاوی داروی ایبوپروفن، (d) نمونه ۲ حاوی داروی ایبوپروفن



شکل (۳): الگوهای پراش پرتو ایکس (a) نمونه ۱ بدون پیرشدگی، (b) نمونه ۲ با ۲۴ ساعت پیرشدگی، (c) نمونه حاوی داروی ایبوپروفن

شکل (۴): طیف فرسرخ نمونه (a) LDH خالص، (b) هیبرید LDH-IBU، (c) ibuprofen sodium salt

در طیف فرسرخ نمونه LDH-IBU، سه قله شاخص نمایانگر وجود دارو در LDH می‌باشد؛ ۱- قله پهن  $\text{cm}^{-1}$  ۳۷۰۰-۳۱۰۰ مربوط به حلقه‌های آروماتیک ایبوپروفن، ۲- قله  $\text{cm}^{-1}$  ۲۸۰۰-۳۰۰۰ مربوط به گروه‌های آلکیل دارو و ۳- قله  $\text{cm}^{-1}$  ۱۵۵۰ مربوط به باند  $\text{RCOO}^-$ . شکل ۴ طیف فرسرخ مربوط به نمونه نمک سدیمی ایبوپروفن است که با طیف فرسرخ نمونه مرجع برابری دارد.

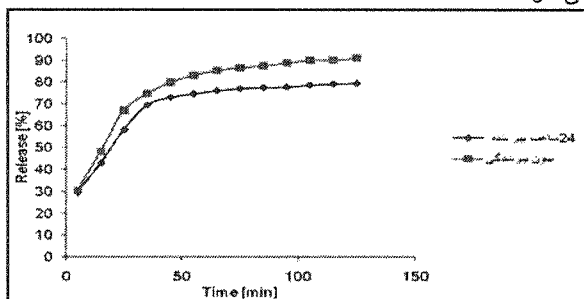
### ۳-۴- آنالیز حرارتی

در شکل (۵) که مربوط به رفتار حرارتی LDH خالص

با توجه به شکل ۳-b، قله مربوط به آنیون نیترات در هیبرید LDH-IBU به طور کامل حذف شده است. می‌توان نتیجه گرفت که همه آنیون‌های نیترات با دارو جایگزین شده است. نبودن قله در محدوده  $\text{cm}^{-1}$  ۱۶۰۰ و ۱۴۰۰ در LDH خالص بیانگر این است که آنیون کربنات وارد سیستم نشده و ساختار این آنیون را ندارد.

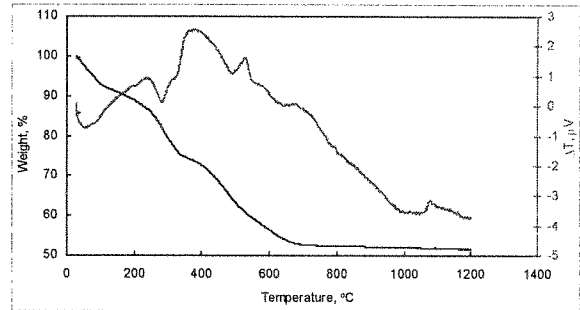
#### ع-۴ بررسی رهایش دارو

همان طور که در شکل ۶ دیده می‌شود، درصد کل رهایش ایبوپروفن برای نمونه پیرنشده ۹/۹٪ و برای نمونه ۲۴ ساعت پیرشده ۷۹/۵٪ به دست آمد. از روی نمودار دیده می‌شود که در ۱۵ دقیقه ابتدایی، نزدیک ۳۰ درصد دارو به صورت انفجاری رها شده است. این میزان رهایش را می‌توان به داروهای جذب شده در سطح هیبرید و جمع شده در لایه‌های بیرونی‌تر نسبت داد. پس از رهایش انفجاری، رفتار رهایش توسط سازکار جایگزینی آنیونی کنترل می‌شود و دارو به صورت کنترل‌شده‌تری آزاد می‌شود. در این شرایط آنیون‌های  $HPO_4^{2-}$  و  $H_2PO_4^{-1}$  که در محلول بافر وجود دارند، توسط سازکار نفوذ و جایگزینی آنیونی با داروی بین‌لایه‌ای جایگزین می‌شوند. پیوندی که این دو آنیون پس از جای‌گیری با لایه‌های هیبریدوکسیل برقرار می‌کنند قوی است و طی گذشت زمان با آنیون دیگری در محلول جایگزین نمی‌شود. با گذشت زمان و جای‌گیری بیشتر آنیون‌های بافر در هیبرید، خروج دارو از هیبرید دشوارتر می‌شود زیرا داروهایی که در قسمت‌های مرکزی‌تر و عمیق‌تری از لایه قرار گرفته‌اند باید مسیر پرپیچ‌وتابی را برای بیرون آمدن از لایه طی کنند. به همین علت با گذشت زمان میزان داروی آزاد شده در بازه‌های زمانی، کمتر می‌شود.



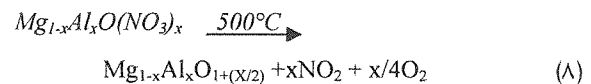
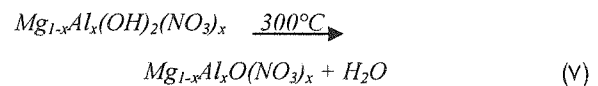
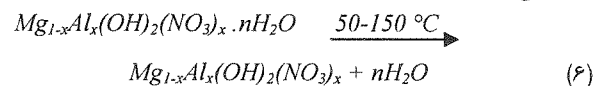
شکل (۶): نمودار رهایش ایبوپروفن از هیبرید LDH-ibuprofen sodium salt

در مقایسه دو نمودار می‌توان گفت که نمونه‌ای که به مدت ۲۴ ساعت پیرشده نسبت به نمونه‌ای که پیر نشده است درصد کل رهایش داروی کمتری دارد؛ یعنی دارو در غلظت کمتری نسبت به داروی بارگذاری شده به تعادل رسیده است. در توجیه این پدیده می‌توان گفت که با افزایش زمان پیرشدگی دانه‌ها بیشتر رشد می‌کنند و صفحات در جهات a و b گسترش می‌یابند و به این ترتیب داروهایی که در قسمت‌های درونی‌تر لایه قرار گرفته‌اند، در زمان‌های طولانی‌تر و دشوارتر توسط



شکل (۵): گرمانکاشت نمونه LDH خالص

اولین مرحله که نزدیک به ۱۳۵ درجه سانتی‌گراد است مربوط به تبخیر آب‌های سطحی و بین‌لایه‌ای و همچنین خروج آب‌هایی است که با آنیون‌ها و لایه‌های هیبریدوکسیل پیوند برقرار کرده‌اند. قله محدوده ۲۶۰-۲۹۰ درجه سانتی‌گراد ناشی از حذف گروه‌های هیبریدوکسیل (دهیدروکسیلاسیون) است. آزاد شدن گاز  $NO_2$  ناشی از تجزیه حرارتی آنیون نیترات است که این تجزیه در محدوده دمایی ۴۸۰-۵۰۰ درجه سانتی‌گراد رخ می‌دهد [۱۰]. در مجموع، تجزیه  $Mg-Al-NO_3$  در سه مرحله روی می‌دهد:



در دماهای بالاتر از ۱۰۰۰ درجه سانتی‌گراد کاهش دما به صورت جزئی دیده می‌شود که می‌توان آن را به استحاله‌های فازی اکسیدهای فلزی مانند  $MgO$  و گونه‌های  $AIO$  نسبت داد. در این دما ساختار لایه‌ای LDH دیگر وجود ندارد و فازهای جدید به وجود آمده است. در جدول ۲ مراحل تجزیه و درصد کاهش جرم در هر مرحله آورده شده است. همان طور که دیده می‌شود تا دمای ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد، ۴۸٪ از جرم اولیه کاهش یافته است.

جدول (۲): درصد کاهش جرم در نمونه LDH خالص

مرحله	دما (°C)	کاهش جرم (%)
۱	۲۵-۱۵۰	۹
۲	۱۵۰-۴۰۰	۱۲

سازگار جایگزینی آنیونی خارج می‌شوند.

دارو بطور کامل جایگزین آنیون‌های نیترات در LDH شده است و مورفولوژی پودر سنتز شده، نانولایه‌ای و پولکی شکل است. بررسی‌های رهایش دارو از هیبرید LDH-IBU نشان می‌دهد که گام کنترل‌کننده در رهایش دارو، نفوذ است و با جای‌گیری آنیون‌های فسفات بافر در هیبرید، دارو از بین لایه‌ها خارج می‌شود.

## ۴-۵- نتیجه گیری

در این پژوهش، سنتز LDH-NO<sub>3</sub> به روش هم‌رسوبی و بارگذاری دارو به روش جایگزینی آنیونی انجام شد. بررسی‌های میکروسکوپی و آنالیزهای مختلف نشان داد که

## ۵- مراجع

- [۹] Olanrewaju, J.; Newalkar, B.L.; Mancino, C.; Komarneni, S.; "Simplified synthesis of nitrate form of layered double hydroxide", *Materials Letters*, vol.45, p.p. 307-310, 2000.
- [۱۰] Xu, Z.P.; Zeng, H.C.; "Decomposition Pathways of Hydrotalcite-like Compounds Mg<sub>1-x</sub>Al<sub>x</sub>(OH)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>x</sub>nH<sub>2</sub>O as a Continuous Function of Nitrate Anions", *Chem. Mater*, vol.13, p.p. 4564-4572, 2001.
- [۱۱] Ambrogi, V.; Fardella, G.; Grandolini, G.; Nochetti, M.; Perioli, L.; "Effect of Hydrotalcite-Like Compounds on the Aqueous Solubility of Some Poorly Water-Soluble Drugs", *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES*, vol.92, p.p.1407-1418, 2003.
- [۱۲] Tyner, K.M.; Roberson, M.S.; Berghorn, K.A.; Li, L.; Gilmour, R.F.; Carl, F.; Batt, F.; Giannelis, E.P.; "Intercalation, delivery, and expression of the gene encoding green fluorescence protein utilizing nanobiohybrids", *Journal of Controlled Release*, vol.100, p.p. 399-409, 2004.
- [۱۳] Hou, X.; Bish, D.; Wang, S.; JOHNSTON, T.; KIRKPATRICK, R.; "Hydration, expansion, structure, and dynamics of layered double hydroxides", *American Mineralogist*, vol.88, p.p. 167-179, 2003.
- [۱۴] Xu, Z.; Zeng, Q.; Lu, G.; Yu, V.; "Inorganic nanoparticles as carriers for efficient cellular delivery", *Chemical Engineering Science*, vol.61, p.p. 1027 - 1040, 2006.
- [۱۵] Kwak, S.; Jeong, Y.; Park, J.; Choy, J.; "Bio-LDH nanohybrid for gene therapy", *Solid State Ionics*, vol.151, p.p. 229-234, 2002.
- [۱] Khan, A.; O'Hare, D.; "Intercalation chemistry of layered double hydroxides: recent developments and applications", *J. Mater. Chem.*, vol.12, p.p. 3191-3198, 2002.
- [۲] Miyata, S.; "The syntheses of hydrotalcite-like compounds and their structures and physico-chemical properties", *Clays and Clay Minerals*, vol.23, p.p. 369-375, 1975.
- [۳] Miyata, S.; "Anion exchange properties of hydrotalcite-like compounds", *Clays and Clay Minerals*, vol.31, p.p. 305-31, 1983.
- [۴] Choy, J. H.; Kwak, S. Y.; Jeong, Y. J.; Park, J. S.; "Inorganic layered double hydroxides as nonviral vectors", *Angew. Chem.*, vol.22, p.p. 4041- 4045, 2000.
- [۵] Tao, Q.; Zhang, Y.; Zhang, X.; Yuan, P.; He, H.; "Synthesis and characterization of layered double hydroxides with a high aspect ratio", *Journal of Solid State Chemistry*, vol.137, p.p. 708-715, 2006.
- [۶] Choy, J.; Park, M.; Oh, J.; "Bio-Nanohybrids Based on Layered Double Hydroxide", *Current Nanoscience*, vol.2, p.p. 275-281, 2006.
- [۷] Tyner, K.; Schiffman, S.R.; Giannelis, S.; "Nanobiohybrids as delivery vehicles for camptothecin", *Journal of Controlled Release*, vol.95, p.p.501- 514, 2004.
- [۸] Ambrogi, V.; Fardella, G.; Grandolini, G.; Perioli, L.; "Intercalation compounds of hydrotalcite-like anionic clays with antiinflammatory agents — I. Intercalation and invitro release of ibuprofen", *International Journal of Pharmaceutics*, vol 220, p.p 23- 32, 2001.

## ۶- زیر نویسها

<sup>1</sup> Intercalation

<sup>2</sup> Flake-like shape