# مروری بر کاربردهای هیدروکسی آپاتیت در دارورسانی

**ملیحه یعقوبی[۱]، فاطمه عسجدی[۲]**

[۱] گروه مهندسی مواد و متالورژی، دانشکده فنی، دانشگاه زنجان

[۲] گروه مهندسی شیمی، دانشکده فنی، دانشگاه زنجان



دکتر فاطمه عسجدی، نویسنده‌ی مسئول مقاله، عضو هیات علمی دانشگاه زنجان

asjodi@znu.ac.ir

**چکیده:** هیدروکسی آپاتیت (HAp) با فرمول شیمیایی $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ یکی از انواع کلسیم فسفات‌ها است که بافت سخت بدن انسان و سایر پستانداران از آن تشکیل شده است. به بیان دقیق‌تر ۶۰-۷۰٪ وزنی استخوان از هیدروکسی آپاتیت تشکیل شده است. در بین نانوذرات سرامیکی هیدروکسی‌آپاتیت با داشتن خواصی نظیر استیئوکانداکتیویتی و زیست سازگاری بالا، انحلال‌پذیری کم در محیط‌های زیستی و پایداری در pH خنثی و بازی و انحلال در محیط‌های اسیدی قابلیت بالایی در کاربردهای زیستی و پزشکی دارد. در این مقاله مروری بر مطالعات انجام شده از کاربرد این ترکیب در حوزه دارورسانی انجام شده است. هیدروکسی آپاتیت به صورت خالص و به شکل کامپوزیت برای این هدف استفاده شده است. ساختارهای مختلف شامل هیدروکسی آپاتیت به همراه مثال‌های متنوع از پژوهش‌های انجام شده در این حوزه در این مقاله بررسی شده است.

**کلمات کلیدی:** هیدروکسی آپاتیت، دارورسانی، ساختار هسته-پوسته، کامپوزیت.

## ۱- مقدمه

برای دارورسانی هدفمند نیاز به کوچک کردن سیستم دارورسانی در حدی است که اندازه سیستم دارورسانی از سلول هدف کوچکتر شود. نانوساختارهای متعددی برای دارورسانی مورد استفاده قرار می‌گیرند که از جمله آن‌ها می‌توان به نانوساختارهای لیپوزوم، نانوساختارهای پلیمری، نانوساختارهای بر پایه اسید نوکلئیک، نانوساختارهای کربنی، نانوساختارهای بر پایه دارو و نانوساختارهای سرامیکی اشاره کرد. نانوساختارهای سرامیکی به واسطه پایداری و عدم انحلال و خواص مکانیکی مناسب پتانسیل بالایی در این کاربرد دارند. در بین انواع نانوساختارهای سرامیکی کلسیم فسفات‌ها پتانسیل بالایی برای دارورسانی دارند. نانوساختارهای کلسیم فسفاتی در مقایسه با نانوذرات فلزی تنوع بیشتری دارند[۱]. ضمن اینکه نانوذرات فلزی زیست تجزیه‌پذیری نامشخص دارند. هیدروکسی آپاتیت (HAp) با فرمول شیمیایی $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ یکی از انواع کلسیم فسفات‌ها است که بافت سخت بدن انسان و سایر پستانداران از آن تشکیل شده است و به بیان دقیق‌تر ۶۰-۷۰٪ وزنی استخوان از هیدروکسی آپاتیت، ۱۰-۲۰٪ وزنی از آب و سایر بخش‌های استخوان شامل کلاژن و سایر ترکیب‌های آلی است. هیدروکسی آپاتیت موجود در بخش معدنی استخوان شامل یون‌هایی مانند فلوراید، سدیم و منیزیم است. توجه و تحقیقات درباره این ترکیب در دو دهه اخیر در حیطه پزشکی افزایش بسیاری یافته است. ویژگی‌های منحصر به فردی نظیر استیئوکانداکتیویتی[۱] و زیست سازگاری بالا پتانسیل استفاده از این ماده به عنوان ماده مورد استفاده در سیمان‌های استخوانی، داربست‌های استخوانی و ایمپلنت‌هایی که در معرض تحمل بار هستند، ماده مورد استفاده در پوشش‌دهی ایمپلنت‌ها، دارورسانی و رسانش سایر مولکول‌های زیستی را بسیار افزایش داده است. علاوه بر این انحلال‌پذیری کم هیدروکسی‌آپاتیت در محیط‌های زیستی، توانایی کنترل تخلخل، سطح ویژه و عوامل سطحی ویژگی‌های مناسب دیگری هستند که می‌تواند کاربرد آپاتیت به عنوان حامل دارویی از طریق تزریق یا عمل جراحی را افزایش دهد. هیدروکسی آپاتیت در دارورسانی به بخش‌های آسیب دیده استخوان و نیز بخش‌های

[1] osteoconductivity



[ Downloaded from jicers.ir on 2026-11-17 ]

[ DOR: 20.1001.1.17353351.1397.4.56.2.2 ]

سرطانی مورد استفاده قرار گرفته است. سرعت بسیار پایین تجزیه هیدروکسی‌آپاتیت در محیط‌های خنثی و بازی باعث ورود تدریجی و با سرعت کم دارو به بدن می‌شود[۲].

در عمل انواع مولکول‌ها و داروها به جز مولکول‌های کوچک هیدروفیل می‌توانند بر روی هیدروکسی آپاتیت بارگذاری شوند. اجزای کوچک هیدروفیل با آب اطراف شسته شده و از هیدروکسی آپاتیت جدا می‌شوند. با سنتز ساختارهای چند لایه می‌توان چند نوع دارو روی آپاتیت بارگذاری کرد[۱]. نکته مهم در این مورد این است که عمده‌ترین کاربرد هیدروکسی آپاتیت در دارورسانی مربوط به رسانش دارو به بخش‌های آسیب دیده استخوان می‌باشد. البته در سال‌های اخیر استفاده از آن در دارورسانی به سلول‌های سرطانی نیز مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات اخیر نشان داده است که غلظت بالای هیدروکسی‌آپاتیت می‌تواند خواص پرواپپتوس و ضدتکثیر بر روی سلول‌های سرطانی داشته باشد. به خصوص می‌تواند روی پایداری متابولیکی سلول‌های سرطانی مشخصی مانند هپاتوما و سرطان کولون و ملانوما تاثیر بگذارد[۳]. دلیل کاهش سرعت تکثیر سلول‌ها در حضور هیدروکسی آپاتیت غلظت بالای یون‌های کلسیم گزارش شده است. یون‌های کلسیم باعث تحریک سیگنال اپتوتیک بین سلولی می‌شود که این موضوع منجر به جایگزینی سلولهای پیر، آسیب دیده و تخریب شده می‌گردد[۳].

## ۲- ساختارهای شامل هیدروکسی آپاتیت در دارورسانی

### ۲-۱- نانوذرات هیدروکسی آپاتیت

نانوذرات هیدروکسی آپاتیت با کنترل تخلخل‌ها می‌تواند ترکیب مناسبی برای بارگذاری دارو و استفاده در دارورسانی باشد. این ساختار برای داروهای متعدد، آنتی بیوتیک، پروتیئن و آنزیم بررسی شده است. نانوذرات هیدروکسی آپاتیت با کنترل تخلخل‌ها می‌تواند ترکیب مناسبی برای بارگذاری دارو و استفاده در دارورسانی باشد. این ساختار برای داروهای متعدد، آنتی بیوتیک، پروتیئن و آنزیم بررسی شده است.

گرانوله‌های هیدروکسی آپاتیت با حفرات فراوان به عنوان حامل مناسبی برای آنتی بیوتیک‌ها معرفی شده است که در درمان بیماری پیوره به کار گرفته می‌شوند. این حامل دارو توسط تزریق به محل عفونت وارد می‌شود. در حضور هیدروکسی آپاتیت حامل آنتی‌بیوتیک، تقسیم و رشد سلولی بهبود پیدا کرده است. رهایش تدریجی دارو، خواص استئوکانداکتیو و قابلیت باز جذبی و پتانسیل آن به عنوان پرکننده استخوان این سیستم را برای این نوع درمان‌ها بسیار مناسب می‌کند[۴]. نانوذرات هیدروکسی آپاتیت برای رسانش داروی دوکسوروبیسین[1] برای بیماری کارسینوم سلول‌های استخوانی نیز مورد بررسی قرار گرفته و نتایج مطلوبی به دست آمده که عوارض جانبی دارورسانی غیر هدفمند را ندارد[۵]. در پژوهش دیگری از هیدروکسی آپاتیت متخلخل انباشته شده با جنتامایسن در دو حالت زینتر شده و نشده به عنوان داربست استخوانی استفاده شد. حفره‌های موجود در هیدروکسی آپاتیت با عملیات زینتر درشت‌تر شده و شرایط بهتری را برای دارورسانی فراهم می‌کند. نتایج آزمایشات خارج از بدن، مناسب بودن این سیستم برای دارورسانی را تأیید کرد[۶].

### ۲-۲-هیدروکسی آپاتیت آلاییده شده با عناصر دیگر

به دلیل ساختار ویژه آپاتیت‌ها، که انعطاف‌پذیر و پایدار هستند، این کانی قادر به پذیرفتن یون‌های دیگر به صورت جانشین و نیز جای خالی است. محل یون فسفات نمی‌تواند به صورت جای خالی قرار بگیرد ولی کلسیم می‌تواند با ایجاد جای خالی از ساختار جدا شود. ساختار هیدروکسی آپاتیت قادر است دو جای خالی کلسیم به ازای ده محل کلسیم را بدون به هم ریختن ساختار تحمل کند[۷]. این جانشینی‌ها می‌توانند به صورت نامطلوب در طی فراوری هیدروکسی آپاتیت، به ساختار آن تحمیل شوند و یا به صورت خودخواسته به شبکه اتمی وارد شوند. کلسیم می‌تواند به مقادیر گوناگون توسط کاتیون‌های دیگر با ظرفیت‌ها و شعاع‌های گوناگون جایگزین شود. در بین انواع کاتیون‌ها، یون باریم، منیزیم و استرانسیم جایگزینی بیشتری دارند. جایگزینی یون‌های سه ظرفیتی آلومینیم و آهن و یون ۴ ظرفیتی تیتانیم[۸، ۹] نیز در مطالعات بررسی شده است. جایگزینی کبالت با دو روش تعویض یونی و افزودن در هنگام سنتز تایید شده است[۱۰]. جایگزینی در محدوده‌های گوناگون برای یون‌های گوناگون

[1] Doxorubicin



[ Downloaded from jicers.ir on 2026-11-17 ]

[ DOR: 20.1001.1.17353351.1397.4.56.2.2 ]

امکان‌پذیر است. برخی یون‌ها مانند سرب[۱۱] و استرانسیم[۱۲] می‌توانند به طور کامل جایگزین کلسیم شوند بدون اینکه ساختار بلوری آپاتیت از بین برود و برخی یون‌ها مانند روی تا ۱ درصد مولی جایگزین می‌شوند[۱۳]. در مورد برخی عناصر مانند عناصر نادر خاکی[۱۴] و عناصر با ظرفیت بالا مانند اورانیم[۱۵] این جایگزینی به چند ppm می‌رسد. جایگزینی‌ها باعث تغییر در برخی خواص مکانیکی، فیزیکی و شیمیایی شده و قابلیت هیدروکسی آپاتیت را برای کاربردهای ویژه‌ای افزایش می‌دهد. در حوزه دارورسانی نیز می‌توان با وارد کردن عناصر مختلف خواص هیدروکسی آپاتیت را در جهت بهبود دارورسانی تغییر داد. در جدول ۱ برخی از این جایگزینی‌ها جمع آوری شده است. روش‌های مختلفی برای تهیه هیدروکسی آپاتیت الاییده شده با عناصر مختلف به کار برده می‌شود که تهیه این ساختارها در دمای اتاق با روش هم‌رسوبی معمول‌ترین روش‌ها است. افزودن عناصر لومینسانس به ساختار آپاتیت باعث ویژگی‌های مختلفی می‌شود که مهمترین آن قدرت پیگیری حامل دارو در داخل بدن است. رنگ‌های آلی که در هیدروکسی آپاتیت لومینسانس بارگذاری شده است در شیمی‌درمانی و در سلولهای عروقی انسان به صورت خارج از بدن مورد آزمایش قرار گرفته است.

**جدول ۱**- هیدروکسی آپاتیت آلاییده شده با سایر عناصر که در حوزه دارورسانی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.

| عنصر مورد استفاده برای الاییدن | داروی مورد بررسی | توضیحات بیشتر |
|---|---|---|
| یوروپیوم (Eu) | ایبوپروفن | بعد از بارگیری دارو ترکیب همچنان با تابش UV خاصیت لومینسانسی خود را حفظ کرده و شدت تابش لومینسانس با رهایش دارو تغییر می‌کرد و این ویژگی باعث سهولت پیگیری رهایش دارو می‌شود[۱۶]. |
| یوروپیوم (Eu) و تربیم (Tb) | ایبوپروفن | این عناصر در ساختار هیدروکسی آپاتیت حاوی فلوئور و استرانسیم وارد شدند. این ترکیب حتی بعد از بارگیری دارو تشعشات قابل شناسایی ساطع می‌کند که باعث سهولت پیگیری ترکیب می‌شود[۱۷]. |
| یوروپیوم (Eu) و گادولینیم (Gd) | ایبوپروفن | این ترکیب در کنار پلیمر آمفیلیک و به صورت کامپوزیت مورد استفاده قرار گرفته است و ظرفیت جذب داروی بالایی را از خود نشان داده است. دارو در مدت طولانی حدود ۸۰ روز به تدریج آزاد شد[۱۸]. |
| آهن (Fe) | ۵- فلوروراسیل و آموکسی سیلین[1] | سرعت رهایش دارو با افزایش غلظت آهن افزایش می‌یابد. با افزودن آنتی بیوتیک به ترکیب مغناطیس اشباع و باقیمانده افزایش می‌یابد[۱۹]. |
| آهن (Fe) | نورفلوکساسین[2] | افزایش جذب دارو با وارد کردن آهن به ساختار گزارش شده است[۲۰]. |
| نیودیمیوم (Nd) | ۴- استیل سالسیلیک اسید[3] | هیدروکسی آپاتیت الاییده شده با نیودیمیوم با اسید الگینیک[4] اصلاح شده و پاسخ حساس به اسیدیته آن تشدید شده و برای دارورسانی به روده بزرگ از طریق خوراکی مورد آزمایش موفقیت آمیز قرار گرفته است[۲۱]. |
| روی (Zn) | دکسوروبیسین[5] | هیدروکسی آپاتیت آلاییده شده با یک درصد مولی روی به عنوان ترکیب بهینه برای کاربردهای زیستی معرفی شد[۲۲]. |
| نقره (Ag) | لیدوکایین هیدروکلرید[6] | هیدروسی آپاتیت الاییده شده با نقره با الگینات و چیتوسان به صورت کامپوزیت به عنوان داربست استخوانی مورد استفاده قرار گرفت. خواص انتی باکتریال حاصل از نقره تا یک سال و رهایش تدریجی دارو تا دو هفته تأیید شد[۲۳]. |

[1] 5- Fluorouracil
[2] norfloxacin
[3] 4 acetyl salicylic acid
[4] Alginic acid
[5] Doxorubicin
[6] lidocaine hydrochloride



[ Downloaded from jicers.ir on 2026-11-17 ]

[ DOR: 20.1001.1.17353351.1397.4.56.2.2 ]

## ۲-۳- کامپوزیت‌های هیدرکسی‌آپاتیت

باوجود تمام ویژگی‌های مناسب هیدروکسی آپاتیت سختی ذاتی این ترکیب، شکنندگی، تخلخل‌های غیر یکنواخت و روش‌های اندک شکل دادن محدودیت‌هایی برای استفاده از این ترکیب در داورسانی به وجود آورده است[۲۴]. روش‌های مختلفی برای غلبه بر این محدودیت‌ها وجود دارد که مناسب‌ترین روش استفاده از کامپوزیت‌های حاوی این ترکیب می‌باشد. این کامپوزیت‌ها می‌توانند به صورت مخلوط یکنواخت از دو ماده به کار برده شوند و یا با ساختار مشخص و منظمی ساخته شوند. هر دو مورد در این مقاله مورد بررسی قرار گرفته است.

### ۲-۳-۱- کامپوزیت‌های مخلوط هیدروکسی‌آپاتیت

کامپوزیت‌های آپاتیتی در سال‌های اخیر برای داورسانی به بخش‌های آسیب‌دیده استخوان بسیار مورد توجه قرار گرفته است. یکی از موارد مهم که هیدروکسی‌آپاتیت می‌تواند در درمان آن بسیار مفید باشد، عفونت مزمن استخوان است. استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها به روش معمول و غیرموضعی عوارض جانبی نظیر سمیت کبد را دارد. برای اجتناب از این عوارض داورسانی موضعی در این زمینه بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در حال حاضر از دو نوع حامل دارو در این موارد استفاده می‌شود. حامل‌های تجزیه‌ناپذیر مانند پلی متیل متاکریلات[۱] و حامل‌های تجزیه‌پذیر مانند هیدروکسی آپاتیت، چیتوسان. استفاده از پلی متیل متاکریلات گرچه نتایج خوبی در بر دارد ولی نیاز به عمل جراحی مجدد برای خارج کردن آن از بدن یکی از مشکلات آن است. از سوی دیگر به دلیل بالا بودن دمای پلیمریزاسیون این پلیمر تنها از داروهایی که تحمل دمای بالا را دارند می‌توان استفاده کرد. از آنجا که هیدروکسی‌آپاتیت ترکیبی شناخته شده و بسیار مفید در ساخت داربست‌های استخوانی است، استفاده از آن در ساخت داربست‌های حامل آنتی‌بیوتیک دو هدف داورسانی و بستر مناسب برای رشد استخوان را فراهم می‌کند. پژوهش‌های متعددی در این زمینه انجام شده است که به چند مورد از آن‌ها در این قسمت اشاره می‌شود.

در مطالعه دیگری کامپوزیت هیدروکسی‌آپاتیت، نانولوله کربنی و مگنتیت بارگذاری شده با داروی کلادرنات[۲] تهیه شده و تاثیر ممانعت کنندگی این کامپوزیت بر روی استئوکلاست تأیید شد[۲].

رفتار کامپوزیت هیدروکسی‌آپاتیت پاریس پلاستر و چیتوسان و داروهای جنتامایسن[۳]، فسفومیسین[۴]، ایمیپنم[۵]، آمفوتریسین B[۶] مورد بررسی قرار گرفته است . آزمایش‌های خارج از بدن زیست سازگاری و مناسب بودن این ترکیب برای داورسانی را تأیید کرده است[۲۵].

کامپوزیت هیدروکسی آپاتیت با پلیمر پلی‌کاپرولاکتون[۷] به عنوان پوشش برای داربست هیدروکسی‌آپاتیتی مورد استفاده قرار گرفته و از داروی تتراسایکلین‌هیدروکلرید به عنوان داروی نمونه برای بررسی داورسانی استفاده شده است. نتایج نشان می‌دهد استفاده از کامپوزیت علاوه بر بهبود خواص مکانیکی، ظرفیت جذب دارو را نیز افزایش می‌دهد. با افزایش نسبت HAP/PCL آهنگ تجزیه زیستی افزایش می‌یابد. در دو روز اول حدود ۲۰-۳۰٪ دارو آزاد شده که به خصوص به وجود داروهای آزاد روی سطح کامپوزیت نسبت داده شده است. پس از آن دارو در طی زمان طولانی رها شده و سرعت رهایش دارو با انحلال پوشش کامپوزیتی کنترل می‌شود[۲۶].

### ۲-۳-۲- ساختار پوسته- هسته

ساختارهای هسته-پوسته متعددی شامل هیدروکسی آپاتیت در زمینه داورسانی استفاده شده است که در برخی از این ترکیبات هیدروکسی‌آپاتیت نقش هسته دارد و در برخی دیگر هیدروکسی‌آپاتیت به عنوان پوسته و پوشش در آن‌ها به کار برده می‌شود. مهم‌ترین این ساختارها در این مقاله مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته‌اند. یکی از چالش‌های استفاده از این ساختارها روش تهیه خاص و در مواردی هزینه بر آن است.

---

[1] Poly(methyl methacrylate) (PMMA)
[2] clodronate
[3] gentamicin
[4] fosfomycin
[5] imipenem
[6] amphotericin B
[7] Polycaprolactone (PCL)



[ Downloaded from jicers.ir on 2026-11-17 ]
[ DOR: 20.1001.1.17353351.1397.4.56.2.2 ]

### الف) هیدروکسی آپاتیت با پوسته پلیمری:

انواع مختلفی از پلیمرها با داشتن خواص مناسب زیستی در کاربردهای زیست پزشکی بسیار مورد توجه هستند. ولی نداشتن خواص مکانیکی مناسب محدودیتی برای کاربرد آنها به وجود می‌آورد. تهیه ساختارهای با هسته سرامیکی و پوسته پلیمری این محدودیت را از بین می‌برد و در ضمن ظرفیت جذب دارو را نیز افزایش می‌دهد. در سال‌های اخیر، مطالعات بسیار زیادی بر این موضوع متمرکز شده‌اند که چند نمونه در این قسمت آورده شده است.

پلیمر چیتوسان به عنوان پوسته برای هسته هیدروکسی‌آپاتیت مورد استفاده قرار گرفته است. روش‌های متعددی مانند هم رسوبی، روش امولسیون چندتایی برای تهیه این ساختار به کار گرفته شده است. نتایج نشان داد این ساختار در بازیابی استخوان و نیز دارورسانی قابل استفاده است[۲۷].

پلیمر پلی وینیل الکل[۱] با داشتن خواصی مانند زیست سازگاری، زیست چسبندگی[۲] و غیر سمی بودن به عنوان پلیمر بسیار مناسبی برای کاربردهای زیستی معرفی شده است. پلی اتیلن گلیکول[۳] با تشکیل چلات با یون‌های کلسیم موجود در ساختار هیدروکسی آپاتیت نیز کاندیدای مناسبی برای استفاده به عنوان پوششی برای نانوذرات هیدروکسی‌آپاتیت می‌باشد. در پژوهشی با استفاده از روش هم‌رسوبی دو پلیمر پلی وینیل الکل و پلی اتیلن گلیکول به صورت هم‌زمان به عنوان پوشش روی آپاتیت استفاده شده است[۲۴]. مراحل انجام کار به صورت خلاصه افزودن محلول دو پلیمر در آب بر روی محلول حاوی کلسیم و سپس افزودن محلول حاوی فسفات و پیرسازی و جداسازی ذرات بود. برای بررسی خاصیت جذب دارو از داروی نمونه اسکلوفناک[۴] استفاده شد. استفاده از پلیمرها در ساختار پوسته ثابت دی الکتریک هیدروکسی آپاتیت را کاهش داد[۲۴].

از پلیمر گام اکازیا[۵] نیز به عنوان پوشش هیدروکسی‌آپاتیت برای داروی نارینگنین[۶] استفاده شده و مطالعات روی کلیه میمون نتایج مطلوبی حاصل شده است. نتایج نشان‌دهنده تقسیم سلولی بالا و پایداری بالا در نمونه حاوی ترکیب حامل دارو می‌باشد[۲۸].

ساختار دیگری که در این دسته‌بندی قرار می‌گیرد هیدروکسی‌آپاتیت پوشش داده شده با لیپوزوم است. این ساختار علاوه بر کاربرد در ایمپلنت‌های استخوانی پتانسیل بالایی در دارورسانی به سلول‌های سرطانی نیز دارد. چرا که هیدروکسی آپاتیت پوشش داده شده با لیپوزوم می‌تواند به راحتی با اندوسیتوز[۷] سلول‌های سرطانی وارد این سلول‌ها بشود. چرا که این سلول‌ها توانایی جذب انوسایتک داروهای پوشیده شده با یک لایه لیپید را دارند. در پژوهشی که چو[۸] وهمکارانش انجام دادند از وزیکول‌های تک لایه لیپوزوم که از لیسیتین سویا تهیه شده بود به عنوان میکروراکتور برای تهیه هیدروکسی‌آپاتیت استفاده کردند. نانوکامپوزیت به دست آمده ساختار هسته-پوسته داشت و رسوب داخل لیپوزوم‌ها از چندین نانومیله هیدروکسی‌آپاتیتی با بلورینگی پایین تشکیل شده بود اندازه این نانومیله‌ها کوچکتر از نانومیله‌های آپاتیتی تهیه شده در غیاب لیپوزوم بودند[۷].

در پژوهش دیگری از هیدروکسی‌آپاتیت به عنوان هسته و از الگینات به عنوان پوسته استفاده شد. در تجزیه در pH پایین ویژگی بود که توسط هیدروکسی‌آپاتیت در این کامپوزیت ایجاد شده بود. الگینات نیز علاوه بر داشتن زیست‌سازگاری بالا گروه‌های سطحی COOH را برای جذب دارو داشت. داروی مورد استفاده رنگ رودامین[۹] بود که در مرحله سنتز در ساختار انباشته شده بود. با کاهش pH رهایش دارو افزایش یافت. بعد از گذشت زمان ۸ ساعت رهایش دارو در pH ۷/۴، ۲/۵۳ برابر pH ۲ است که این ویژگی به انحلال هسته هیدروکسی آپاتیت در pH پایین نسبت داده شده است[۲۹].

پلی لاکتید به همراه گلی کولید[۱۰] به عنوان پوسته بر روی هیدروکسی آپاتیت نیز مورد آزمایش قرار گرفته است. این ترکیب به راحتی با ترکیبات فلورسنت نشانه‌گذاری می‌شود و این ویژگی برای ردیابی این ترکیب بسیار مهم است. داروی به کار رفته

---

[1] Polyvinyl alcohol(PVA)
[2] bioadhesive
[3] Polyethylene Glycol(PEG)
[4] aceclofenac (AF)
[5] gum-acacia
[6] naringenin
[7] endocytosis
[8] Chu
[9] Rhodamine 6G
[10] Poly(d,l-lactide-co-glycolide)



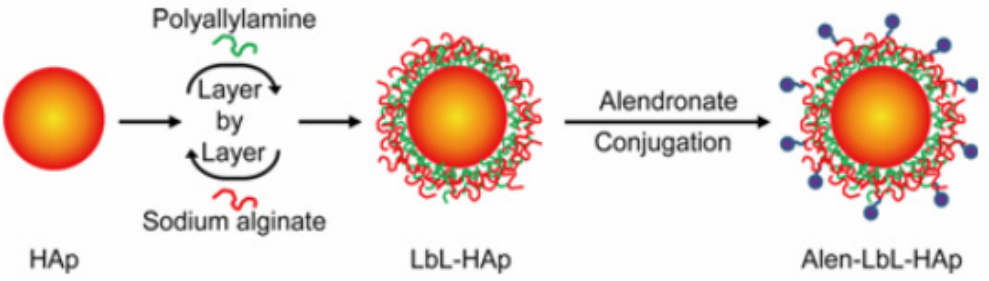
[ Downloaded from jicers.ir on 2026-11-17 ]
[ DOR: 20.1001.1.17353351.1397.4.56.2.2 ]

در مطالعه مذکور کلیندامیسین[1] می‌باشد. این ترکیب برای دارورسانی در بخش‌های عفونی استخوان مفید معرفی شده است. تجزیه تدریجی پلیمرها هم باعث آزاد شدن تدریجی دارو و هم باعث چسبندگی کامپوزیت به استخوان[2] بعد از دوره درمان می‌شود. دارو به صورت یکنواخت بر روی این ساختار بارگیری می‌شود و این ویژگی برای افزایش بازده دارورسانی بسیار مهم است[۳۰].

ساختارهای چند لایه با ویژگی‌های منحصر به فرد نیز تهیه و آزمایش شده‌اند. برای مثال پوشش نانومتری پلیمر حاوی سیلیکا بر روی هیدروکسی‌آپاتیت آلاییده شده با عناصر فلورسنت ($Eu^{3+}$ و $Y^{3+}$) و پوشش داده شده با پلیمر تهیه و شناسایی شده است. برای افزایش نشر فلورسنت ساختار هیدروکسی‌آپاتیت تهیه شده با روش هم رسوبی تحت عملیات هیدروترمال قرارگرفت. نانوذرات به دست امده سپس با تترااتیل ارتوسیلیکات پوشش داده شدند. نتایج نشان داد تشکیل لایه سیلیکا شدت تابش فلورسنت را دو برابر کرد. هیدروکسی آپاتیت فلورسنت ماده بسیار کاربردی در علم پزشکی به شمار می‌رود[۳۱].

نانوذرات هیدروکسی‌آپاتیت تغییر سطحی داده شده توسط اسیدفولیک اصلاح شده با پلی اتیلن گلیکول برای رسانش داروی پکلی تکسل[3] مورد استفاده قرار گرفته است و نتایج بسیار مطلوبی به دست آمده است. این دارو یک داروی ضد سرطان بوده و نتایج این مطالعه می‌تواند بسیار مفید باشد[۳۲].

اندرونات دارویی برای درمان پوکی استخوان است و خاصیت بازجذبی استخوان را افزایش می‌دهد. ترکیب خواص استئوکانداکتیویتی هیدروکسی‌آپاتیت و خواص درمانی این دارو با تهیه ترکیب لایه لایه هیدروکسی‌آپاتیت و نشاندن این دارو روی این ساختار حاصل می‌شود (شکل۱). در این حالت ظرفیت جذب هیدروکسی آپاتیت افزایش می‌یابد[۳۳].



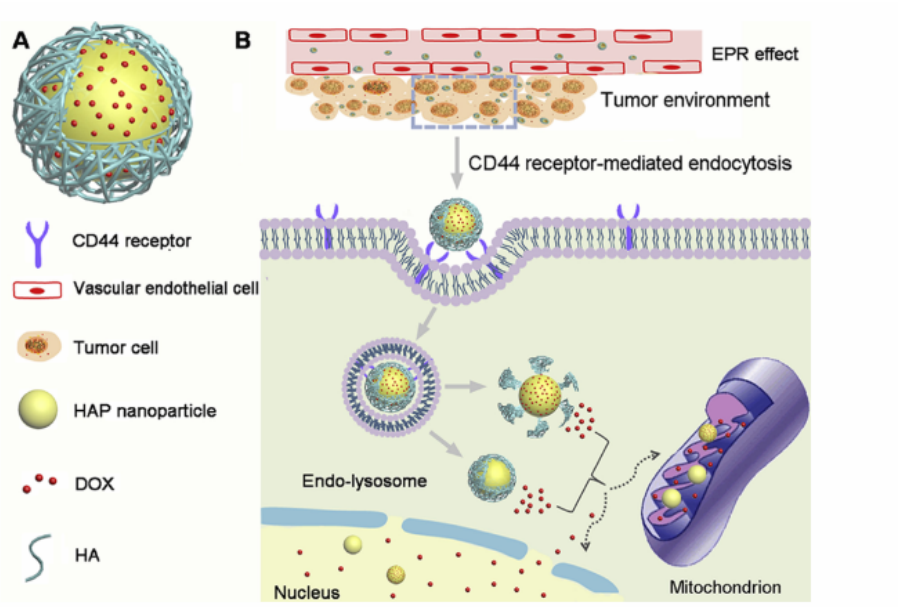

**شکل ۱**- هیدروکسی‌آپاتیت چند لایه و اتصال داروی اندرونات بر روی آن[۳۳]

در پژوهشی سیستم دارورسانی بر پایه هیدروکسی‌آپاتیت برای رسانش داروی دوکسوروبیسین به میتوکندری و هسته سلول‌های تومور طراحی شده است. در این پژوهش برای غلبه بر محدودیت‌هایی مانند سرعت انحلال کم، سرعت بارگیری کم دارو و به هم چسبیدن ذرات هیدروکسی‌آپاتیت پوششی از هیالارونیک اسید[4] بر روی هیدروکسی آپاتیت ایجاد شد. پیوند این دو از نوع کوالانسی می‌باشد. زیست سازگاری و قدرت انتخاب و رهایش مناسب از ویژگی‌های این سیستم است. با استفاده از این سیستم بازده ضد توموری داروی رسانده شده بیشتر می‌شود. همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است این سیستم رسانش دارو به تومورهای کبد را با مکانیزم افزایش نفوذپذیری و دوام آن[5] و طبیعت آب‌دوست هیالارونیک اسید افزایش می‌دهد. رهایش دارو با خواص حساس به pH هیدروکسی آپاتیت تسهیل می‌شود[۳۴].

[1] clindamycin
[2] osteointegration
[3] paclitaxel
[4] hyaluronic acid (HA)
[5] enhanced permeability and retention effect (EPR effect)



[ Downloaded from jicers.ir on 2026-11-17 ]
[ DOR: 20.1001.1.17353351.1397.4.56.2.2 ]




**شکل ۲**- a) ساختار سیستم مورد استفاده برای داورسانی b) مکانیزم رسانش دارو به هسته و میتوکندری[۳۴]

## ب) نانوذرات مغناطیسی با پوشش هیدروکسی آپاتیت:

یکی از مهم‌ترین ساختارهای هسته پوسته شامل هیدروکسی‌آپاتیت را ذرات مغناطیسی با پوسته هیدروکسی‌آپاتیت تشکیل می‌دهد. نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن وقتی به اندازه‌ای بسیار کوچک ( زیر ده نانومتر) ساخته شوند، دارای خاصیت سوپرپارامغناطیسی خواهند شد. بدین معنی که هر ذره شامل یک حوزه مغناطیسی می‌باشد. این ذرات در حضور میدان خارجی خاصیت مغناطیسی داشته و با حذف آن این خاصیت را از دست می‌دهند و بعد از حذف میدان خارجی هیچ هیسترزیس باقی مانده‌ای نخواهند داشت. این ویژگی مانع آگلومره شدن این ذرات شده و باعث تفوق این نانوذرات نسبت به سایر نانوذرات مغناطیسی می‌گردد. این ذرات در حوزه زیستی دارای کاربردهای منحصر به فردی هستند. ماده مورد استفاده در داورسانی و ژن‌رسانی، ماده مورد استفاده برای افزایش کنتراست تصاویر حاصل از تصویربرداری رزونانس مغناطیسی[۱] و نیز استفاده در هایپرترمی سلول‌های سرطانی از جمله این کاربردها است. با این حال موانعی مانند دسترسی ضعیف به سلول هدف، ایمنی‌زایی[۲] ناخواسته بر سر راه کاربرد این ذرات وجود دارد. پوشش‌دهی سطح آن‌ها یکی از پربازده‌ترین روش‌ها برای رفع این چالش‌ها است و هیدروکسی‌آپاتیت یکی از بهترین گزینه‌ها برای ایجاد پوشش و تهیه ساختار هسته-پوسته است. این ترکیب جز معدنی اصلی استخوان بوده و تاثیر این ذرات در از بین بردن[۳۵] و ممانعت از تکثیر سلول‌های سرطانی شناخته شده است. بهبود خواص ذرات مغناطیسی چون افزایش پایداری، تجزیه زیستی و مقابله با سمیت آنها از دیگر محاسن پوشش‌دهی سطوح ذرات مغناطیسی توسط این ترکیب است. هیدروکسی آپاتیت مغناطیسی برای درمان سرطان استخوان با روش القای مغناطیسی هایپرترمی و بهبود تشکیل استخوان استفاده می‌شود[۳۶]. به علاوه این ترکیب باعث افزایش فعالیت استئوبلاستی می‌شود[۳۷].

روش‌های متعددی برای تهیه این ساختار استفاده شده است. سل-ژل یکی از روش‌های تهیه این ساختارها است و انجام واکنش‌ها در دمای پایین و ارزان بودن از ویژگی‌های مثبت این روش است. از سوی دیگر زمان طولانی این فرایند مانعی برای صنعتی شدن این روش است. ذرات تهیه شده با این روش برای بلوری شدن نیاز به عملیات حرارتی دارند[۳۵].

روش خشک کردن پاششی روشی با صرفه اقتصادی برای تهیه پوشش روی ذرات مغناطیسی است[۳۶]. در این روش ذرات مغناطیسی به محلول نیترات کلسیم افزوده شدند و سپس محلول دی آمونیوم هیدروژن فسفات به سوسپانسیون اضافه شد و با تنظیم pH شرایط رسوب هیدروکسی‌آپاتیت روی نانوذرات مغناطیسی فراهم شده و سوسپانسیون بعد از پیرسازی با خشک کن پاششی خشک شد. نتایج آنالیزها تشکیل ساختار هسته پوسته آپاتیت و نانوذرات مغناطیسی را تأیید کردند[۳۶].

[1] magnetic resonance imaging (MRI)
[2] immunogenicity

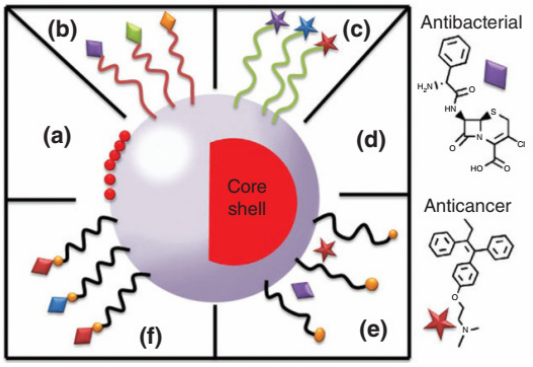


[ Downloaded from jicers.ir on 2026-11-17 ]
[ DOR: 20.1001.1.17353351.1397.4.56.2.2 ]

در تهیه این ساختار باید به این موضوع دقت کرد که ایجاد پوسته سرامیکی می‌تواند خاصیت هسته را از سوپرپارا مغناطیس به پارامغناطیس تغییر دهد. این ساختار در ساخت داربست‌های استخوانی مغناطیسی استفاده شده است. در آسیب‌دیدگی‌های با سطح زیاد محکم کردن داربست در محل آن یکی از چالش‌های این مواد محسوب می‌شود. در این حالت می‌توان داربست را با پین‌های مغناطیسی در محل خود محکم کرد تا از تغییر مکان‌های میکرومتری جلوگیری شود. تحقیقات نشان داده که این ترکیب سرعت تشکیل دوباره بافت را افزایش می‌دهند[۳۷]. ۲علاوه بر تمام موارد ذکر شده گاهی از ترکیبی از این ساختارها در اهداف دارورسانی استفاده می‌شود. برای مثال از کامپوزیت تشکیل شده از نانوذرات مغناطیسی هیدروکسی آپاتیت و پلیمر کلاژن در ساخت داربست استخوانی استفاده شده است[۳۷].

## ۳- اتصال دارو به هیدروکسی آپاتیت

اتصال دارو به سطح نانوذرات می‌تواند با ایجاد پیوند کوالانسی یا پیوندهای فیزیکی انجام شود(شکل ۳). برای ایجاد پیوند کوالانسی مولکول‌های دارو باید مستقیما با گروه‌های هیدروکسیل یا آمینواسید پلیمرهای پوشش داده شده روی سطح هیدروکسی‌آپاتیت پیوند برقرار کنند. علاوه بر این می‌توان با استفاده از گروه‌های پیوندی بین دارو و نانوذرات اتصال ایجاد کرد. در این روش علاوه بر افزایش ظرفیت بارگیری دارو پیوندهای ویژه بیشتری ایجاد شده و عملکرد دارو حفظ شده و بازده آن افزایش می‌یابد. ایجاد پیوند فیزیکی با نیروهای واندروالس، آب گریزی و آب دوستی نیز می‌توانند باعث اتصال دارو به زمینه شوند. جدول۲ چند مورد از انواع داروهایی که نوع اتصالشان به سطح هیدروکسی آپاتیت بررسی شده است را نشان می‌دهد[۳۸].




**شکل ۳**- الف) پوشش سطح هیدروکسی آپاتیت با نانوذرات، ب) برهمکنش فیزیکی آنتی بیوتیک‌ها، ج) برهمکنش فیزیکی داروهای ضد سرطان د) ساختار هسته –پوسته مغناطیسی، ه) اتصال غیر کوالانسی، و) اتصال کوالانسی داروها[۳۸]

**جدول ۲**-نوع اتصال داروهای مختلف بر روی هیدروکسی آپاتیت[۳۸]

| نام داروی مورد بررسی | نوع اتصال | نوع هیدروکسی آپاتیت مورد استفاده |
|---|---|---|
| دوکسوروبیسین[۱] | پیوند کوالانسی | هیدروکسی آپاتیت مزوپو |
| رالوکسیفن[۲] | پیوند کوالانسی | هیدروکسی آپاتیت پوشش داده شده با تری اتوکسی سیلان |
| افلوکساسین[۳] | پیوند کوالانسی | کامپوزیت با سیکلودکسترین[۴] |
| ایبوپروفن | پیوند هیدروژنی | هیدروکسی آپاتیت |
| سدیم آمپوسیلین | واندروالس | هیدروکسی آپاتیت |
| وانکومیسین[۵] | | هیدروکسی آپاتیت و هیدروکسی آپاتیت پوشش داده شده با PCL |

[1] Doxorubicin (DOX)
[2] Raloxifene
[3] Ofloxacin
[4] β-cyclodextrin (β-CD)
[5] Vancomycin



[ Downloaded from jicers.ir on 2026-11-17 ]
[ DOR: 20.1001.1.17353351.1397.4.56.2.2 ]

## ۴- نتیجه‌گیری

بررسی مطالعات انجام شده در زمینه کاربرد هیدروکسی‌آپاتیت در دارورسانی هدفمند نشان داد که این ترکیب با داشتن خواص مناسب برای کاربرد در دارورسانی به بخش‌های استخوانی و نیز سلول‌های سرطانی بسیار مناسب است. برای غلبه بر برخی محدودیت‌های این ماده از تغییر ساختار آن با وارد کردن عناصر مختلف به ساختار و نیز استفاده از آن به صورت کامپوزیت استفاده می‌شود. وارد کردن عناصر مختلف به ساختار هیدروکسی‌آپاتیت علاوه بر تغییر برخی خواص آن می‌تواند خواص جدیدی نظیر فوتولومینسانس بودن و مغناطیسی بودن را به آن ببخشد. مطالعات مختلف بر روی انواع کامپوزیت‌ها با ساختارهای مختلف قابلیت کاربرد این ماده در این حوزه را تأیید می‌کند. چالش‌های پیش رو در این کاربرد هم وجود دارد که از جمله آن می‌توان محدودیت بارگذاری داروهای محلول در آب بر روی هیدروکسی آپاتیت را نام برد.

## مراجع


[1] Habraken W, Habibovic P, Epple M, Bohner M. "Calcium phosphates in biomedical applications: materials for the future?". Materials Today, Vol. 19, pp. 69-87, 2016.

[2] Thomas S C, Harshita, Mishra P K, Talegaonkar S. "Ceramic Nanoparticles: Fabrication Methods and Applications in Drug Delivery". Current pharmaceutical design, Vol. 21, pp. 6165-88, 2015.

[3] Xu J, Xu P, Li Z-G, Huang J, Yang Z. Oxidative stress and apoptosis induced by hydroxyapatite nanoparticles in C6 cells2012.

[4] Ferraz M P, Mateus A Y, Sousa J C, Monteiro F J. "Nanohydroxyapatite microspheres as delivery system for antibiotics: release kinetics, antimicrobial activity, and interaction with osteoblasts". Journal of biomedical materials research Part A, Vol. 81, pp. 994-1004, 2007.

[5] Kundu B, Ghosh D, Sinha M K, Sen P S, Balla V K, Das N, et al. "Doxorubicin-intercalated nano-hydroxyapatite drug-delivery system for liver cancer: An animal model". Ceramics International, Vol. 39, pp. 9557-66, 2013.

[6] Rogers-Foy J M, Powers D L, Brosnan D A, Barefoot S F, Friedman R J, LaBerge M. "Hydroxyapatite composites designed for antibiotic drug delivery and bone reconstruction: a caprine model". Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research, Vol. 12, pp. 263-75, 1999.

[7] Chu M, Liu G. Preparation and characterization of hydroxyapatite/liposome core–shell nanocomposites2005.

[8] Asjadi F, Salahi E, Mobasherpour I. "Removal of Reactive Red 141 Dye from Aqueous Solution by Titanium Hydroxyapatite Pellets". Journal of Dispersion Science and Technology, Vol. 37, pp. 14-22, 2016.

[9] Asjadi F, Salahi E, Mobasherpour I. "Titanium and Fluoride Co-substitution in Hydroxyl Apatite ". Advanced Ceramics Progress, Vol. 1, pp. 18-23, 2015.

[10] Kramer E, Itzkowitz E, Wei M. "Synthesis and characterization of cobalt-substituted hydroxyapatite powders". Ceramics International, Vol. 40, pp. 13471-80, 2014.

[11] Tudorache F, Petrila I, Popa K, Catargiu A M. "Electrical properties and humidity sensor characteristics of lead hydroxyapatite material". Applied Surface Science, Vol. 303, pp. 175-9, 2014.

[12] Bigi A, Boanini E, Capuccini C, Gazzano M. "Strontium-substituted hydroxyapatite nanocrystals". Inorganica Chimica Acta, Vol. 360, pp. 1009-16, 2007.

[13] Hu W, Ma J, Wang J, Zhang S. "Fine structure study on low concentration zinc substituted hydroxyapatite nanoparticles". Materials Science and Engineering: C, Vol. 32, pp. 2404-10, 2012.

[14] Klemme S, John T, Wessels M, Kusebauch C, Berndt J, Rohrbach A, et al. "Synthesis of trace element bearing single crystals of Chlor-Apatite (Ca(5)(PO(4))(3)Cl) using the flux growth method". Chemistry Central Journal, Vol. 7, pp. 56-, 2013.

[15] Luo Y, Hughes J M, Rakovan J, Pan Y. "Site preference of U and Th in Cl, F, and Sr apatites". American Mineralogist, Vol. 94, pp. 345-51, 2009.

[16] Yang P, Quan Z, Li C, Kang X, Lian H, Lin J. "Bioactive, luminescent and mesoporous europium-doped hydroxyapatite as a drug carrier". Biomaterials, Vol. 29, pp. 4341-7, 2008.

[17] Niu N, Wang D, Huang S, Li C, He F, Gai S, et al. "Controlled synthesis of luminescent F-substituted strontium hydroxyapatite with hierarchical structures for drug delivery". CrystEngComm, Vol. 14, pp. 1744-52, 2012.

[18] Chen F, Huang P, Zhu Y J, Wu J, Cui D X. "Multifunctional Eu3+/Gd3+ dual-doped calcium phosphate vesicle-like nanospheres for sustained drug release and imaging". Biomaterials, Vol. 33, pp. 6447-55, 2012.

[19] Chandra V S, Baskar G, Suganthi R V, Elayaraja K, Joshy M I, Beaula W S, et al. "Blood compatibility of iron-doped nanosize hydroxyapatite and its drug release". ACS applied materials & interfaces, Vol. 4, pp. 1200-10, 2012.

[20] Pramod N J, Pramod P J, Sambhaji R B. "Synthesis, characterization and in vitro drug delivery of nanostructured Fe-doped hydroxyapatite bioceramics". Der Chemica Sinica, Vol. 6, pp. 28-36, 2015.

[21] Victor S P, Paul W, Vineeth V M, Komeri R, Jayabalan M, Sharma C P. "Neodymium doped hydroxyapatite theranostic nanoplatforms for colon specific drug delivery applications". Colloids and surfaces B,




[ Downloaded from jicers.ir on 2026-11-17 ]

[ DOR: 20.1001.1.17353351.1397.4.56.2.2 ]

Biointerfaces, Vol. 145, pp. 539-47, 2016.
[22] Kim H, Mondal S, Bharathiraja S, Manivasagan P, Moorthy M S, Oh J. "Optimized Zn-doped hydroxyapatite/doxorubicin bioceramics system for efficient drug delivery and tissue engineering application". Ceramics International, Vol. 44, pp. 6062-71, 2018.
[23] Dubnika A, Loca D, Rudovica V, Parekh M B, Berzina-Cimdina L. "Functionalized silver doped hydroxyapatite scaffolds for controlled simultaneous silver ion and drug delivery". Ceramics International, Vol. 43, pp. 3698-705, 2017.
[24] Manna A, Pramanik S, Abu osman N A. "Synthesis and Morphological and Frequency Dependent Electrical Characterizations on Hydroxyapatite-Poly(Ethylene Glycol)-Polyvinyl Alcohol Co-Polymer Core-Shell Nanoparticles as Improved Drug Carrier". International Journal of Engineering Technology, Management and Applied Sciences, Vol. 4, pp. 119-26, 2016.
[25] Krisanapiboon A, Buranapanitkit B, Oungbho K. "Biocompatability of hydroxyapatite composite as a local drug delivery system". Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong), Vol. 14, pp. 315-8, 2006.
[26] Kim H-W, Knowles J C, Kim H-E. "Hydroxyapatite/poly(ε-caprolactone) composite coatings on hydroxyapatite porous bone scaffold for drug delivery". Biomaterials, Vol. 25, pp. 1279-87, 2004.
[27] Li X, Chen X, Li S, Peng Z. "Synthesis and characterization of core-shell hydroxyapatite/chitosan biocomposite nanospheres". Journal of Wuhan University of Technology-Mater Sci Ed, Vol. 25, pp. 252-6, 2010.
[28] Padmanabhan V P, Kulandaivelu R, Nellaiappan S N T S. "New core-shell hydroxyapatite/Gum-Acacia nanocomposites for drug delivery and tissue engineering applications". Materials Science and Engineering: C, Vol. 92, pp. 685-93, 2018.
[29] Liang Y-H, Liu C-H, Liao S-H, Lin Y-Y, Tang H-W, Liu S-Y, et al. Co-Synthesis of Cargo-Loaded Hydroxyapatite/Alginate Core-Shell Nanoparticles (HAP@Alg) as pH-Responsive Nanovehicles by a Pre-gel Method2012.
[30] Vukomanović M, Zavašnik-Bergant T, Bračko I, Škapin S D, Ignjatović N, Radmilović V, et al. "Poly(d,l-lactide-co-glycolide)/hydroxyapatite core–shell nanospheres. Part 3: Properties of hydroxyapatite nano-rods and investigation of a distribution of the drug within the composite". Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, Vol. 87, pp. 226-35, 2011.
[31] Neumeier M, Hails L A, Davis S A, Mann S, Epple M. "Synthesis of fluorescent core–shell hydroxyapatite nanoparticles". Journal of Materials Chemistry, Vol. 21, pp. 1250-4, 2011.
[32] Venkatasubbu G D, Ramasamy S, Avadhani G S, Ramakrishnan V, Kumar J. "Surface modification and paclitaxel drug delivery of folic acid modified polyethylene glycol functionalized hydroxyapatite nanoparticles". Powder Technology, Vol. 235, pp. 437-42, 2013.
[33] Hwang S-J, Lee J-S, Ryu T-K, Kang R-H, Jeong K-Y, Jun D-R, et al. "Alendronate-modified hydroxyapatite nanoparticles for bone-specific dual delivery of drug and bone mineral". Macromolecular Research, Vol. 24, pp. 623-8, 2016.
[34] Xiong H, Du S, Ni J, Zhou J, Yao J. "Mitochondria and nuclei dual-targeted heterogeneous hydroxyapatite nanoparticles for enhancing therapeutic efficacy of doxorubicin". Biomaterials, Vol. 94, pp. 70-83, 2016.
[35] Yusoff A H M, Salimi M N, Jamlos M F. "Synthesis of Superparamagnetic Hydroxyapatite Core-Shell Nanostructure by a Rapid Sol-Gel Route". e-Journal of Surface Science and Nanotechnology, Vol. 15, pp. 121-6, 2017.
[36] Donadel K, Felisberto M D, Laranjeira M C. "Preparation and characterization of hydroxyapatite-coated iron oxide particles by spray-drying technique". Anais da Academia Brasileira de Ciencias, Vol. 81, pp. 179-86, 2009.
[37] Mondal S, Manivasagan P, Bharathiraja S, Santha Moorthy M, Kim H H, Seo H, et al. "Magnetic hydroxyapatite: a promising multifunctional platform for nanomedicine application". International journal of nanomedicine, Vol. 12, pp. 8389-410, 2017.
[38] Mondal S, Dorozhkin S V, Pal U. "Recent progress on fabrication and drug delivery applications of nanostructured hydroxyapatite". Wiley interdisciplinary reviews Nanomedicine and nanobiotechnology, Vol. 10, pp. e1504, 2018.

[ Downloaded from jicers.ir on 2026-11-17 ]

[ DOR: 20.1001.1.17353351.1397.4.56.2.2 ]