

A review on the porous adsorbents in drug delivery systems

Adibkia K.^{1,2}, Barzegar-Jalali M.^{2,3*}, Javadzadeh Y.^{2,3}, Bayrami R.², Mohammadi G.⁴

¹ Biotechnology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ² Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ³ Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ⁴ School of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

Received: 9 Dec. 2011, Accepted: 27 June 2012

Objectives: Research in the development and application of the porous adsorbents with drug delivery capabilities is receiving great interest by the scientists. Porous adsorbents are able to improve bioavailability and solubility of drugs. They also are capable of controlling the drug release for profound long-term implications in the pharmaceutical industry. **Methods:** The porous adsorbents which could be applied for pharmaceutical purposes together with the several methods of drug loading are explained in this review. The applications of the porous adsorbents in the pharmaceutical industry are explained as well. **Results:** Some of the commonly considered porous adsorbents e.g. SBA15, MCM41, MOFs and porous ceramic are reviewed in the current paper bearing in mind that these carriers could adsorb relatively high amounts of drugs and are able to improve drug release pattern. **Conclusion:** It is possible to formulate targeted drug delivery systems applying a suitable porous adsorbents.

Key Words: Porous adsorbants, Adsorption, Drug loading, Porosity, Review

مروری بر کاربرد جاذب های سطحی متخلخل در سامانه های دارویی

خسرو ادیب کیا^{۱،۲}، محمد برزگر جلالی^{۲،۳*}، یوسف جوادزاده^{۲،۳}، رحیمه بایرامی^۲، قباد محمدی^۴

^۱ مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ^۲ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ^۳ مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ^۴ دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۰/۹/۱۹، تاریخ پذیرش: ۹۱/۴/۷

زمینه و هدف: امروزه توجه به سامانه های داروسازی جدیدی که در درمان هدفمند و تخصصی بیماری ها کارایی لازم را داشته باشد فزونی یافته و زمینه ی بهره گیری از حامل های نوین از جمله جاذب های سطحی متخلخل را در تحویل هدفمند داروها فراهم کرده است. این حامل ها در بهبود فراهمی زیستی، محلولیت، رهش کنترل شده، آهسته و سریع داروها امروزه مورد توجه فراوانی واقع شده اند. **روش ها:** در مقاله حاضر انواع جاذب های متخلخل که می توانند در داروسازی مورد استفاده قرار گیرند مطرح و روش های بارگیری و جذب سطحی دارو در آنها مورد بحث قرار گرفته است. همچنین کاربرد جاذب های متخلخل در داروسازی مرور شده است. **یافته ها:** در مقاله حاضر تعدادی از حامل های نانو متخلخل رایج در داروسازی مثل SBA15، MCM41، MOFs و سرامیک متخلخل که کارایی بالاتری در بارگیری و بهبود رهش دارو از خود نشان داده اند شرح داده شده است. **نتیجه گیری:** با کنترل عوامل اثرگذار در میزان بارگیری ایده آل دارو توسط جاذب متخلخل و انتخاب نوع جاذب، می توان سامانه داروسازی هدفمندی را به کار گرفت. **واژه های کلیدی:** جاذب های متخلخل، جذب سطحی، بارگیری دارو، تخلخل، مرور

* Corresponding Author: Mohammad Barzegar-Jalali, Professor, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Tel: +98-411-3392615; Fax: +98-411-3344798; E-mail: Mahbaeja@gmail.com

* نویسنده مسئول: محمد برزگر جلالی، استاد دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۹۲۶۱۵، شماره: ۰۴۱۱-۳۳۴۴۷۹۸ ایمیل: Mahbaeja@gmail.com

۱- مقدمه

قدمت استفاده از جاذب های سطحی با قدمت صنعت یکی می باشد. زیرا همراه با پیشرفت صنعت استفاده از این مکانیزم روز به روز افزایش یافته است. اولین جاذبی که به طور گسترده به صورت چوب کربونیزه، ۱۵۰۰ سال قبل از میلاد در یونان به کار گرفته می شده و اخیراً شکل فعال آن استفاده می شود، کربن است (۱). عمده ترین فرایندهای جذب سطحی، در محیط های متخلخل جامد رخ می دهد. امروزه جاذبهای مختلفی با منافذی در گستره نانو تا مقیاس های بزرگتر تهیه می شوند. جذب سطحی فرایندی است که طی آن یک ماده جامد حل شده، گاز و یا مایع روی سطح یک جامد جذب می شود و منجر به تشکیل یک لایه ی نازک مولکولی یا اتمی از ماده ی جذب شونده روی جاذب می گردد (۲).

هدف از هر سامانه دارورسانی فراهم کردن مقدار داروی مورد نیاز به محل مناسب در بدن، یا دستیابی سریع به آن و نیز حفظ دوز نگهدارنده ی دارو می باشد. با پیشرفت علم پزشکی به نظر می رسد سامانه های سنتی دارورسانی نیازمند اصلاح و تغییر در جهت بهبود کیفیت دارورسانی و کاهش سمیت داروها می باشند (۳).

یکی از مشکلات فرمولاسیون های سنتی محدودیت در به کارگیری حامل هایی است که در بدن به راحتی حل شده، دگراده و حذف می شوند. یک سامانه دارورسانی ایده آل بایستی بی اثر، زیست تخریب پذیر، دارای سازگاری زیستی بالا بوده و برای مصرف بیمار مناسب باشد. همچنین توانایی بارگیری مقدار بالایی از دارو را داشته باشد. در نهایت به آسانی تهیه گردد و فرایند استریلیزاسیون و ساخت به صرفه ای داشته باشد. بیش از ۴۰ درصد موادی که امروزه در صنعت دارویی به کار برده می شوند، لیپوفیل هستند و یا محلولیت ضعیفی در آب دارند که این ویژگی ها روی رهش دارو اثر گذاشته و باعث کاهش فراهمی زیستی و افزایش اثر غذاها و مواد شیمیایی در بدن روی دارو می شود. در نتیجه نقص آشکاری در کنترل سرعت رهش دارو و ثبات در دوز نگهدارنده ی مورد نیاز دیده می شود. این مساله سبب ایجاد انگیزه در اعمال تغییرات مناسب در راستای بهینه کردن فرمولاسیون فراورده های دارویی گردیده است (۴-۸).

تکنولوژی کنترل رهش دارو تقریباً در سال ۱۹۷۰ پا به عرصه نهاد و به سرعت گسترش پیدا کرد. بسیاری از این سامانه ها مثل لیپوزم ها، میسل ها، امولسیون ها، دندریمرها، میکرو پارتیکل ها و نانو پارتیکل ها نوید بزرگی در کنترل رهش دارو و هدف درمانی دادند. فرایند بارگیری برای

کنترل کردن رهش دارو با استفاده از سامانه های مختلف ارزیابی شد. به عنوان مثال روی ورقه های پلیمری مثل سلولز کریستالی (Cephre) و مواد حاصل از چغندر قند (Nonpareil) به عنوان حامل بارگیری داروها مطالعاتی انجام شد و منجر به رهش هدفمند دارو گردید ولی میزان داروی بارگیری شده به دلیل سطح اندک جاذب، بسیار کم بود (۱۳-۹،۴،۳). بنابراین بهره گیری از مواد متخلخل که دارای سطح مخصوص بالایی بودند در اولویت قرار گرفت. محققان بسیاری سنتز دسته هایی از حامل های دارویی متخلخل را گزارش نمودند. به نظر می رسد در سال های آتی با ارتقا کارایی این حامل های متخلخل بتوان از آن ها به شکل چشمگیری در سامانه های دارورسانی و بیوتکنولوژی بهره گرفت. زیرا میزان داروی بارگیری شده در این حامل ها برای کنترل رهش و هدف درمانی مناسب ارزیابی شده است.

تلاش های تحقیقاتی قابل توجهی در سال های اخیر در زمینه پیشرفت سامانه هایی با حامل متخلخل در دارورسانی انجام شده است زیرا که چندین ویژگی قابل توجه مثل داشتن ساختار پایدار تخلخل ها، یکنواختی آن ها، سطح مخصوص بالا، اندازه ی قابل تنظیم منافذ، محدوده ی باریک در توزیع اندازه ی تخلخل ها، حداقل سمیت، پایداری بالا، سازگاری زیستی و زیست تخریب پذیری آن ها را نسبت به سایر حامل های دارویی ممتاز کرده است (۱۸-۱۴).

از جاذب های متخلخلی که در صنعت داروسازی به کارگرفته شده اند به اتیل ونیل استات (ماکرو متخلخل)، انواع متعددی از سیلیکا (مزو متخلخل)، خاک رس، ژئولیت، کربن فعال، کلسیم کربنات، سیلیکون دی اکسید متخلخل، پودر کف پروپیلن، کلسیم سیلیکات متخلخل (میکرومتخلخل)، منیزیم آلومینا متاسیلیکات، سرامیک متخلخل، اکسید آهن، زیرکونیوم و تیتانیوم دی اکسید (نانو متخلخل) که بارگیری داروی فنی تئوین در آن صورت گرفته است و بسیاری از مواد دیگر نیز می توان اشاره کرد (۳۱-۱۶،۸).

همان طور که اشاره شد جذب سطحی (Adsorption) فرایندی است که طی آن یک مایع محلول دارویی روی سطح یک جامد جذب می شود و منجر به تشکیل یک لایه ی نازک مولکولی یا اتمی از ماده ی جذب شونده، روی جاذب می گردد. واژه ی (Desorption) هم به فرایند عکس جذب سطحی اطلاق می شود که در آن ماده ای که جذب سطحی شده از روی جامد برکنده می شود. واژه ی

خارجی ندارند که به آن ها تخلخل بسته گفته می شود. مواد متخلخل با منافذ باز، در زمینه های مختلفی مثل جذب سطحی، محافظت از کاتالیزور ها، حسگر ها، فیلترها و غشاها کاربرد دارند (۴۴، ۴۵). ممکن است که تخلخل ها دارای شکل نامنظم باشند و یا اینکه مثلاً کاملاً در اتصال با هم باشند. تخلخل ها از نظر شکل ظاهری می توانند استوانه ای، کروی، ورقه ای و یا به صورت های متنوع تری چون شش ضلعی، انحنادار، چرخشی، پیچشی و حتی بسیار پیچیده تر نیز باشند. از نظر ساختار شیمیایی ممکن است جاذب های متخلخل، آلی، معدنی، سرامیکی و یا فلزی باشد (۴۴، ۳۹). طبق تعریف سامانه بین المللی آیوپاک مواد متخلخل از نظر اندازه منافذ در چند دسته اصلی گروه بندی می شوند (۴۴، ۴۰، ۴۸).

۱- مواد میکرو متخلخل ($2-50\text{ nm}$): ژئولیت و قالب های

آلی - فلزی (Metal Organic Frameworks : MOF)

۲- مزو متخلخل ($50-200\text{ nm}$): مثل انواع مواد M41S ، برخی آئروزیل ها ($50-200\text{ nm}$) و برخی از سرامیک ها و سرامیک شیشه .

۳- ماکرو متخلخل ($<50\text{ nm}$): مثل برخی از شیشه های عقیق

علاوه بر این سه دسته اصلی موادی هم هستند که در محدوده های وسیع تری قرار دارند:

۴- موادی دیگر در محدوده ی بین مزو و ماکرو متخلخل مثل برخی از آئروزیل ها

۵- مواد هیبریدی که اندازه ای مابین هر سه را می توانند دارا باشند مثل : ترکیبات آلی به هم الحاق یافته و PMOs (Periodic Mesoporous Organosilicas) (۴۷-۴۵، ۴۶، ۸).

در این مقاله نمونه هایی از این مواد که در داروسازی به کار گرفته شده اند به طور خلاصه معرفی می گردد و به بررسی روش های جذب و بارگیری داروها در این مواد و مروری بر عوامل موثر در بهبود بارگیری و کنترل مناسب تر رهش از این حامل های دارویی پرداخته می شود.

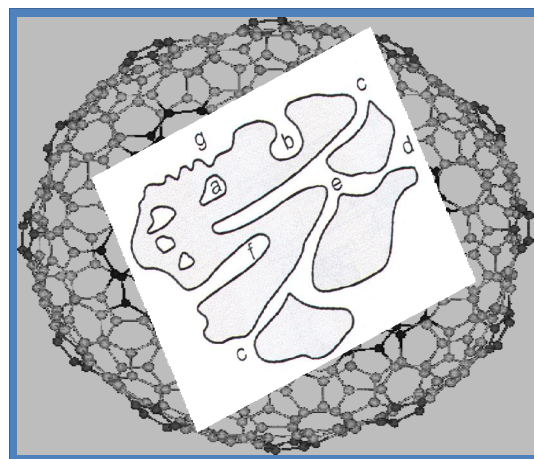
۲- مواد متخلخل

۲-۱: مواد میکرو متخلخل ($>2\text{ nm}$)

مواد میکرو متخلخل در نتیجه انباشت ناقص مولکول های سازنده ی ماده و متراکم شدن منظم آن ها در ماده شکل می گیرند و اصطلاحاً کریستال های کوچک شبه گرافیتی تشکیل می شود. شکل این کریستال ها به وسیله ی میکروسکوپ الکترونی انتقالی (TEM) به شکل شیاردار و

(Absorption) هم به فرایندی گفته می شود که در آن ماده به داخل یک مایع یا جامد نفوذ می یابد تا تشکیل یک محلول بدهد به عبارت ساده تر بیانگر نفوذ و عبور کامل از سطح می باشد. واژه ی (Sorption) هم افتراق بین فرایند جذب و جذب سطحی را نادیده گرفته و هر دو را دربر می گیرد. در پدیده ی جذب سطحی ماده ای که جذب سطح می شود را جذب شونده (Adsorbate) و ماده ای را که جذب روی آن صورت می گیرد را جاذب (Adsorbent) می نامند (۲).

جذب سطحی در سامانه های فیزیکی، شیمیایی و زیستی جریان دارد. مواد جاذب متخلخل نیز به طور وسیعی در صنعت، در فرآیندهایی چون خالص سازی آب، ذخیره ی گازها، جداسازی گازها و بخارات، رزین های سنتتیک، کاتالیزور انتخابی بر اساس شکل و اندازه و انانتیومری، خاصیت لومینسانسی و فلورسانسی، نیز در ذخیره و تحویل داروها و مواد زیستی از قبیل انواع پروتئین ها به کار برده می شود (۴۳-۳۲، ۱۹-۱۶، ۷). کلمه ی (Porous) از یک واژه ی یونانی به معنی گذرگاه گرفته شده است که بیانگر نقش این منافذ در مبادله ی بین سطح داخلی و خارجی جامد می باشد که می تواند ماده را به داخل یا خارج سطح منتقل کند. چنانکه در شکل ۱ دیده می شود انواع متعددی از منافذ باز (a,b,c,d,e,f)، بسته (a)، تراوا (e) و کور (f) در یک ماده ی متخلخل می تواند وجود داشته باشد (۴۴).



شکل ۱. شمایی از انواع منافذ موجود در مواد متخلخل

تخلخل های باز به آن دسته از منافذی گفته می شود که در تماس با سطح جامد باشند و به مواد اجازه ی عبور از بین جاذب را می دهند. در مقابل تخلخل هایی هستند که در داخل جامد کاملاً ایزوله هستند و هیچ ارتباطی با سطح

به خود تجمعی هستند (۳۹). در این مواد متخلخل اندازه ی منافذ کاملاً وابسته به اندازه و طول لینکرهاست. هر چه طول لینکرها بزرگتر باشد اندازه ی منافذ نیز افزایش می یابد. مثل: $(\text{MOF-5:Zn}_4\text{O}(\text{p-BDC})_3)$ با لینکری به نام $(\text{benzene-1,4-dicarboxylate})$ اندازه ی منافذی در حد ۱۵ آنگسترم دارد و $(\text{Zn}_4\text{O}(\text{BTB})_2: \text{MOF-177})$ با لینکری دیگری به نام $(1,3,5\text{-benzenetribenzoate})$ اندازه تخلخل هایی در حدود ۲۰ آنگسترم دارد. انواع بسیار متعددی از این مواد سنتز شده و در دارورسانی به کار گرفته شده اند (۳۹، ۴۸، ۵۲-۵۶). در زیر به معرفی سه جاذب از مواد میکرو متخلخل که در کنترل رهش داروها مطالعه شده اند پرداخته می شود:

۱-۱-۲: (MOFs) metal organic frameworks

قالب های آلی-فلزی، معمولاً در اثر تجزیه حرارتی کربن غنی که سطح زیاد و قابلیت جذب بالایی دارند اما از ساختار هندسی منظمی برخوردار نیستند، تهیه می شوند. کربن متخلخل در بسیاری از زمینه ها از جمله جداسازی و ذخیره ی گازها، خالص سازی آب، حذف یا بازیافت حلال ها، کنترل دارورسانی و نیز در پزشکی کاربرد دارد. مواد با ساختار قالب آلی-فلزی در زمینه های بیولوژیکی برای تحویل پپتیدها و حفظ آن ها از تخریب و دگرگانه شدن در محیط، برای درمان بیماری ها بسیار مناسب ارزیابی شده اند (۳۹، ۵۲-۵۸).

MOFs حاصل بهره گیری از هر دو گروه از مواد آلی و غیرآلی هستند و به دلیل داشتن ویژگی های ممتاز هر دو دسته، از جمله مواد بهینه در دارورسانی محسوب می شوند. زیرا قابلیت تنظیم اندازه ی منافذ، داشتن گروه های عاملی در تخلخل ها، سازگاری زیستی بالا، جذب مقدار بالایی از دارو و کنترل مناسب رهش را با داشتن ساختاری منحصر به فرد با خود یدک می کشند. یکی از موانع به کارگیری آنها اندازه ی کوچک منافذ است که معمولاً در محدوده ی مواد میکرو متخلخل است و همانطور که ذکر شد باعث محدودیت در میزان حداکثر بارگیری دارو می شوند.

برای حل این مشکل محققین ساخت ترکیبات آلی-فلزی با تخلخل مزو را در صدر اهداف بهینه کردن دارورسانی با این سامانه ها قرار دادند. به نحوی که امروزه اکثر ترکیبات سنتز شده برای این منظور مزو متخلخل می باشند. که علاوه بر داشتن پایداری و شکل ساختاری منظم نسبت به بقیه مواد میکرو متخلخل، از سطح مخصوص بالاتری نیز برخوردارند. قالب های آلی-فلزی از نظر ساختاری اساساً پلیمرهای منسجمی هستند که از پلیمرهای پیوندی آلی و یون های فلزی ساخته شده اند (۳۹، ۵۲).

ترک مانند و یا اشکال پیچ در پیچ دیده می شود. جذب سطحی در این میکرو تخلخل ها کاملاً برگشت پذیر است. توزیع اندازه ی ذره ای کریستال های مواد میکرو متخلخل عموماً باریک می باشد. بنابراین این مواد در پذیرش و رد مواد به درون تخلخل ها، انتخابی عمل می کنند و بسته به اندازه و شکل مواد می توانند به منافذ وارد شوند (۳).

مواد میکرو متخلخل در سه زیر گروه قابل دسته بندی هستند که بیشتر بر اساس اندازه ی تخلخل ها: اولترا میکرو متخلخل ها، میکرو متخلخل ها و سوپر میکرو متخلخل هاست. اولترا میکرو متخلخل ها معمولاً در محدوده ی زیر (0.5 nm) قطر دارند. میکرو متخلخل ها با قطر منافذی در محدوده ی $(0.5 - 1.4 \text{ nm})$ هستند و به سرعت در عرض چند دقیقه جذب سطحی در آن رخ می دهد. سوپر میکرومتخلخل ها $(1.4 - 2 \text{ nm})$ قطر دارند. اگر قطر تخلخل ها به طور موثری کاهش داده شود باعث بهبود در عمل جذب سطحی می شود و سرعت انحلال افزایش می یابد و پر شدن تخلخل ها در فشار اندک نیز کامل می شود (۳).

به طور کلی مواد میکرو متخلخل به دلیل کوچکی اندازه ی منافذ برای بارگیری بسیاری از داروهای با اندازه ی مولکولی بزرگ تر محدودیت دارند و توزیع اندازه ی ذره ای تخلخل ها در مواد کریستالی میکرو متخلخل بسیار باریک است. این امر آن ها را برای ورود موادی که از نظر اندازه و شکل ظاهری مشابه حفرات هستند، انتخابی کرده است.

از جمله ی مواد میکرومتخلخل می توان به انواع ژئولیت (ژئولیت (A)، (Beta and Mordernite- Zeolites)) و کربن فعال اشاره کرد. ژئولیت قدیمی ترین ماده متخلخل می باشد و همان کریستال های هیدراته ی آلومینو سیلیکات است. ژئولیت از واژه ای یونانی به معنی سنگ جوشان گرفته شده است. زیرا قابلیت جذب آب را دارد و زمانی که خیلی حرارت ببیند شروع به جوشیدن می کند (۳۸، ۴۳، ۴۵). این ماده ی غیرآلی متخلخل از نظر ساختاری بسیار منظم است و آرایش ساختاری فوق العاده مرتبی دارد و در زمینه ی جداسازی و کاتالیزوری مفید می باشد (۵۰-۴۸، ۴۳، ۳۹). نمونه ای از کنترل رهش حشره کش هایی نظیر پاراکوات، توسط ژئولیت گزارش شده است (۵۱). به نظر می رسد این دسته از مواد، قابلیت بهره گیری در سامانه دارورسانی با رهش کنترل شده را داشته باشند (۲۱). ماده ی دیگر از این گروه هیبریدی از مواد متخلخل آلی و معدنی (MOF) Metal Organic Frameworks است که شامل یک بخش لینکر و یک بخش کانکتور یا رابط است که قادر

۲-۱-۲: آلومینوفسفات های مزو- میکرو متخلخل

میکروپارتیکل های دسته ی ژئولیت برای موارد کاتالیزوری و جذب سطحی بسیار مورد توجه هستند (۴۳). مواد متداول قدیمی ژئولیتی منحصر به آلومینوسیلیکات کریستالی یا (SiO₄) و (AlO₄. Tetrahedra) بود.

در سال ۱۹۸۲ ویلسون و همکارانش دسته ی جدیدی از ژئولیت های غیر آلی که کریستال های آن مشخصا از (AlPO₄-n) ساخته شده بود را معرفی کردند. در اینجا n نوع ساختار ماده حاصل از شرایط و عوامل موثر بر سنتز را می رساند که به عنوان مثال در AlPO₄-۱۸ یا AlPO₄-۳۴ اندازه ی منافذ به کوچکترین حد خود می رسد در حالی که در انواع دیگری از قبیل AlPO₄-۳۶ و AlPO₄-۵ اندازه ی تخلخل ها در بالاترین حد ممکن قرار دارد. این مواد از (AlO₄) و (PO₄) ساخته شده اند. ورودی برخی از این ساختارها دهانه های وسیعی برای ورود مواد دارویی دارند که حتی تا ۱۲ بار از مولکول دارویی بزرگتر هستند.

۲-۱-۳: پلی پروپیلن میکرومتخلخل (Accurel®) (MP 1000)

ماده ی Accurel MP 1000® (پودر کف پروپیلن) با چگالی اندک دارای شبکه های متخلخل با منافذ باز می باشد که در محدوده ی میکرو و مزو متخلخل ها هستند و یکی از حامل های مناسب در دارورسانی می باشد. این حامل برای دارورسانی ایوبوروفن مورد ارزیابی قرار گرفته است (۲۷). جذب سطحی دارو و کینتیک رهش آن از این حامل متخلخل، به وسیله چندین عامل از قبیل اندازه ی منافذ، حجم آن ها، ساختمان ظاهری و شیمیایی دیواره های سیلیکاتی جاذب کنترل می شود (۲۷).

۲-۲: مزو متخلخل

مواد مزو متخلخل قابلیت متراکم کردن چندین لایه را در درون خود دارند. و بر اساس تقسیم بندی آیوپاک، منافذ این مواد در محدوده ی (۲-۵۰ nm) می باشد. مواد متخلخل مزو به دلیل اندازه ی مناسب تخلخل ها برای مولکول های دارویی نسبت به سایر مواد متخلخل در دارورسانی کاربرد وسیع تری دارد. به طوری که گفته می شود اکثر حامل های متخلخلی که در تحقیقات داروسازی به کار برده شده جزو این دسته از مواد هستند (۸،۵۳-۶۵). برخی از ترکیبات سیلیکای مزو متخلخل و موارد به کار گرفته شده از آن ها، به اختصار ذکر می گردد.

۲-۲-۱: نانو پارتیکل های سیلیکای متخلخل

اندازه ی ذره ای این مواد در حدود ۲-۵۰nm و سطح مخصوص آنها در حدود (۷۰۰-۱۵۰۰ m²/g) می باشد.

یکی از روش های سنتز استاندارد این ماده به این صورت است که یک لیگاند آلی و نمک یک فلز در حلال قطبی مثل آب، دی آکیل فراماید، دی متیل سولفوکسید یا استونیتریل در دمای بالای ۳۰۰ °C ترکیب می شوند. از پارامترهای مهم در سنتز این مواد، برخی مشخصات لیگاند از قبیل زوایای پیوندی، طول لیگاند، بزرگی ساختار و کایرالیت است که نقش حیاتی در ایجاد ساختار نهایی دارد. تمایل یون های فلزی در انتخاب یک ساختار هندسی مشخص و نیز در تعیین اسکلت نهایی ماده بی تاثیر نیست. از پارامترهای دیگر که در سنتز قالب های آلی- فلزی حائز اهمیت است می توان به حرارت، غلظت نمک فلزی و لیگاند، دامنه ی انحلال پذیری واکنشگرها با حلال، pH محلول و بسیاری عوامل دیگر از این قبیل اشاره کرد (۳۹).

علاوه بر روش استاندارد چندین روش سنتز دیگر هم ابداع شده است که بهترین روش، استفاده از تابش های میکروویو است زیرا اجازه ی دسترسی به محدوده ی وسیعی از دما را می دهد و قادر است کریستالیزاسیون را در زمان کوتاهی انجام دهد و همزمان با آن شکل ظاهری و توزیع اندازه ی ذره ای را کنترل می کند. مواد میکرو متخلخل با اندازه ی حفرات کوچکتر از ۲ نانومتر استعداد بالایی در واکنش با مواد گازی دارند که آن ها را مناسب برای به کارگیری در جداسازی گازها کرده است (۳۹،۵۲).

MIL100 و (Materials of Institut Lavoisier)

MIL101 تخلخل های بسیار منظمی دارند و ساختارهای مناسبی برای تحویل هدفمند دارو هستند (۵۳). میزان بارگیری داروی ایوبوروفن در این دو ماده متخلخل ارزیابی شده است.

MIL53 سمیت کمتری نسبت به سایر اعضا این خانواده داشته و قابلیت جذب ۲۰٪ وزنی ایوبوروفن را دارد (۵۴). بارگیری داروی پروکائین آمید در این حامل منعطف ۲۲٪ گزارش شده است که رهش آهسته ای طی ۷۲ ساعت را نشان داده است. علاوه بر این، به نظر می رسد این دسته از مواد قابلیت انتقال فراورده های گازی مثل نیتریک اکسید را داشته باشند، هرچند برخی مشکلات از قبیل سمیت و تومور زایی هنوز کاربرد این مواد را چالش برانگیز نموده است. بارگیری داروهای ضد سرطان و ضد ایدز مثل بوسولفان در MIL100 به ۲۵ درصد و آزیدوتیمیدین تری فسفات به ۲۱ درصد، سیدوفوویر در MIL53 به ۴۲ درصد و داروی ضد درد ایوبوروفن به ۳۳ درصد در MIL100 توسط Horcajada و همکارانش گزارش شده است (۵۲-۵۴،۵۸).

۱-۲-۱: MCM41s (Mobil Crystalline Matter)

این جاذب اولین ماده از نسل M41S است که در سال ۱۹۹۲ سنتز شد. این سنتز اولین گام جهشی در طراحی حامل های نوین در داروسازی به شمار می رود (۸).

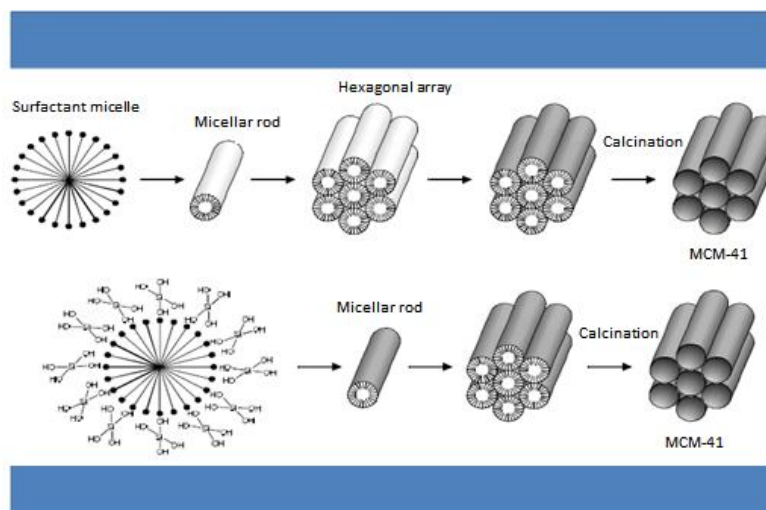
MCM-41 یک ماده ی غیر آلی است که از اختلاط پلی سیلوکسان با گروه های سیلانول تشکیل شده است (۷۳). سنتز این مواد بر اساس تشکیل یک مزو فاز کریستال مایع از مواد آمفی فیل (سورفکتانت) می باشد. سنتز می تواند در شرایط اسیدی یا بازی صورت بگیرد. منبع سیلیکا می تواند بخار سیلیکا، سدیم سیلیکات و یا تترا آلکیل اکسید سیلان باشد. شکل ظاهری و شکل و اندازه ی منافذ این مواد با دستکاری pH و افزودن کمک حلال قابل تغییر است. طی سنتز MCM-41 از سورفکتانت کاتیونی CTAB که در یک محلول بازی در دمای بالا به شدت هم زده می شود بهره می گیرند. سپس تترا اتیل ارتو سیلیکات هم به آن اضافه می گردد و محلول حاصله در دمای بالای همزدن شدید به مدت ۲ ساعت قرار داده می شود و بعد از اتمام واکنش محصول فیلتر شده و با آب فراوان و متانول شستشو داده می شود. سپس تحت خلا خشک می شود و سورفکتانت آلی با شستشوی اسیدی رفع می گردد. بسته به شرایط سنتز قالب های سیلیکا ی غیر آلی می تواند شش وجهی، نامنظم، مکعبی و ... باشد. نخستین مورد از دارورسانی در سامانه های غیر آلی MCM-41 برای داروی ایبوبروفن در سال ۲۰۰۱ گزارش شد (۲۹). سایر NSAID ها مثل پیروکسیکام هم برای بارگیری در این حامل ها مورد بررسی قرار گرفتند.

محققان دریافتند این حامل ها بسیاری از ویژگی های مطلوب برای بارگیری و کنترل رهش دارو را دارا هستند. رهش سریع از ایبوبروفن و پیروکسیکام همراه با افزایش سرعت انحلال متعاقب استفاده از این جاذب مشاهده شد (۷۴). البته این جاذب ها برای آهسته کردن رهش دارو نیز به کار برده می شود (۷۵). همچنین از این حامل برای تهیه قرص بوکال از داروی ضد قارچ کلرهگزیدین، جهت حفظ دوز درمانی در برابر آنزیم های دهانی استفاده شده است (۷۶). مشاهده شده که رهش دارو از این ماده به اندازه تخلخل ها و مساحت سطح دهانه های منافذ بستگی دارد (۳۹).

این مواد به دلیل داشتن ویژگی های مناسبی چون پایداری شیمیایی و حرارتی، نیز داشتن شکل ظاهری و میزان تخلخل مناسب، همچنین داشتن سطحی که می تواند به طور اختصاصی با گروه های آلی و معدنی وارد واکنش شود، در زمینه های محافظ های کاتالیزوری، حذف فلزات سنگین از آب و بسیاری زمینه های دیگر مثل جذب سطحی و جداسازی شیمیایی و از همه مهمتر به دلیل سازگاری زیستی می توانند در کنترل رهش داروها و به عنوان حامل های ژنی در بیوتکنولوژی مورد استفاده قرار گیرند (۱۸، ۴۲، ۶۵). در مراحل بعدی مطالعات، دسته های مختلفی از این مواد مثل MCMs (Mobil Crystalline Matter)، Folded Sheet- و SBA (Santa Barbara Amorphus) و FSMs (derived Mesoporous Silica) سنتز شده و مورد ارزیابی قرار گرفته اند (۴۲). بسیاری از مواد سیلیکای با تخلخل نانو، در کنترل رهش دارو، کارآمد ارزیابی شده اند (۶۶-۷۱).

ویژگی های فیزیکی این نانوذرات، در ارتباط با عوامل بسیاری از جمله تغییر در منبع سیلیکا است که روی سرعت رهش اثر گذار می باشد. چندین منبع برای سنتز سیلیکا مورد ارزیابی قرار گرفته است (۸). دو منبع برای سنتز این دسته از جاذب ها تترا اتوکسی سیلان (TEOS) و سدیم سیلیکات است. وقتی که ماده ی TEOS در سنتز این مواد به کار گرفته شود سطح مخصوص بالایی ($800 \text{ m}^2/\text{g}$) با منافذی به حجم ($1/2 \text{ ml/g}$) به دست می آید. در حالی که نانوذرات متخلخل بدست آمده از سدیم سیلیکات، اندازه ی منافذ بزرگتری (در حدود ۹ نانومتر) دارند. علاوه بر این واکنش های بین گروه های سیلانول، در سطح سیلیکا و مولکول های دارو در سرعت رهش تاثیر دارد. لازم به ذکر است که میزان گروه های سیلانول در سطح مواد با منبع TEOS بیشتر از سدیم سیلیکا می باشد.

اساسا میزان داروی بارگیری شده، تحت تاثیر حجم تخلخل هاست که در بهره گیری از TEOS نسبت به سدیم سیلیکا، به دلیل حجم بالای منافذ بیشتر گزارش شده است. (۷۲). منبع متفاوت سیلیکا و شرایط سنتز مثل pH و انواع آمین های کواترنر و سورفکتانت های متنوع، باعث تنوع در انواع مزو متخلخل ها از قبیل MCM و SBA می شود (۴۵).



شکل ۲. سنتز MCM41

سطح مخصوص و حجم تخلخل های این خانواده در مقایسه با M41S کوچکتر است اما پایداری مکانیکی و حرارتی بالاتری نسبت به M41S دارند. این مواد کاربرد بسیاری از جمله به کارگیری برای کاتالیزوری، ذخیره ی گازها، سنسورها، جداسازی و دارورسانی دارند (۷۸-۸۳). به کارگیری SBA-15 به عنوان حامل دارورسانی مورد ارزیابی قرار گرفته و ثابت شده است که شکل ساختاری و اندازه ی منافذ در رهش آنلول اثر دارد. ویژگی های ساختاری می تواند به وسیله ی تغییرات در دمای سنتز تغییر کند. به نظری رسد SBA-15 دارورسانی با رهش بسیار آهسته را منجر می شود.

Cauda و همکارانش نیز سنتز حامل متخلخل دارویی در محدوده ی مزو با اندازه ی منافذ ۲۵ نانومتر را که حاصل ترکیب SBA-15 با سرامیک شیشه بود، برای دارورسانی موضعی ایبوبروفن گزارش کردند (۱۵). در یک مطالعه ی دیگر، برای مقایسه ی قابلیت های، با ایجاد تغییرات سطحی بر روی MCM-41 و SBA-15 به وسیله ی گروه های آمینی، سرعت رهش و میزان بارگیری داروی سدیم آلدرونیت بهبود داه شد به طوری که بارگیری دارو از ۸٪ به ۲۲٪ افزایش یافت (۸۴).

Wang و همکارانش نشان دادند که انتخاب حلال هایی مایه و غیر مایه برای بارگیری در دو ماده ی متخلخل SBA-15 و MCM-41 تاثیر معنی داری در سرعت انحلال دارو دارد (۸۵). همچنین هدف درمانی قابل قبولی از سیلیکای مزو متخلخل هیبرید که گروه های عاملی آمینی به آن ها اضافه شده بود در بارگیری فولیک اسید مشاهده شد (۸۶). Mellaerts و همکارانش نشان دادند که با بارگیری

MCM-48 یک حامل سه بعدی و به شکل تخلخل مکعبی است که رهش تاخیری در بارگیری داروی آنتی بیوتیک اریترومايسين از این جاذب مشاهده گردیده است (۷۷).

۲-۱-۲-۲: SBAs (Santa Barbara Amorphus)

در سال ۱۹۹۸ یک خانواده ی جدید از مواد سیلیکای با تخلخل های منظم مزو که در شرایط اسیدی و با استفاده از کوپلیمرهای غیر یونی، با مقدار بسیار زیادی از پلی اتیلن اکسید و پلی پروپیلن اکسید سنتز شده بود گزارش شد (۷۸). گستره ی تخلخل های این دسته از مواد از محدوده ی میکرو تا مزو متخلخل ها کشیده شده است که با توجه به شرایط سنتز قابل تغییر است.

تعداد بسیار زیادی از این خانواده سنتز شدند که نامگذاری آن ها بر اساس شکل می باشد. SBA-1 به شکل قفس و مکعبی شکل با تخلخل های مدور، SBA-11، مکعبی، SBA-3 شش وجهی با تخلخل های استوانه ای شکل، SBA-12 شبکه ی سه بعدی شش ضلعی، SBA-14 ورقه ای، SBA-15 دو بعدی شش ضلعی و SBA-16 با ساختار قفسه ای مکعبی از این خانواده سنتز شده اند. که از بین این مواد SBA-15 و به دنبال آن SBA-16 به سرعت مورد توجه قرار گرفتند. زیرا ویژگی های مطلوب سطحی و فیزیکوشیمیایی از قبیل سمیت کم، زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری و سنتز با استفاده از منابع ارزان را دارند و هم اکنون مرکز توجه برای مطالعات روی این خانواده هستند (۷۸). اندازه ی کلی این حامل ها در محدوده ی ۵۰-۲۰ میکرومتر می باشد. دیواره ی منافذ در این مواد نسبت به MCM-41 ضخیم تر است. هر چند

باعث افزایش سرعت انحلال داروهای مذکور شده است، هم کاندید مناسبی برای سامانه نوین دارورسانی است (۹۳).
M-MSS (Magnetic Mesoporous Silica Spheres):
 قطر ذرات این ماده در حدود ۱۵۰ نانومتر و اندازه ی منافذ آن ۴ نانومتر است که برای دارو رسانی و ژن درمانی مناسب می باشد. بارگیری داروی ایوبروفن در این ماده به منظور رهش آهسته کارآمد گزارش شده است (۹۴).

۳-۲-۲: **سرامیک متخلخل**

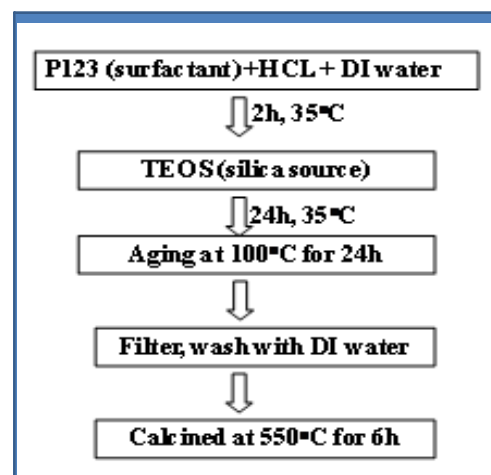
سرامیک های متخلخل ساختمان های سه بعدی منظمی از حفرات و تخلخل های چند وجهی هستند که سلول نامیده می شوند. اگر سلول های انفرادی در ارتباط با هم باشند به آن ها سلول های باز گفته می شود و اگر در تماس با سلول های دیگر نبوده و به اصطلاح ایزوله باشند، سلول بسته گفته می شود. گاهی یک سرامیک متخلخل می تواند انواعی از این تخلخل ها را در خود داشته باشد. به عبارت ساده تر بخشی از تخلخل های سرامیک ممکن است بسته و بخشی دیگر باز باشد. این ویژگی ها، آن ها را مناسب برای کاربردهای متعددی چون محافظ های کاتالیزوری، فیلتر برای فلزات مذاب و گازهای داغ، پوشش نسوز در برابر حرارت، ایمپلنت دندان و جداسازی مواد زیستی مثل پروتئین و DNA کرده است (۳، ۳۱، ۴۸، ۹۵، ۹۶).

بسیاری از مواد متخلخل سرامیکی از نظر شکل و اندازه انتخابی عمل می کنند (۳). داروهایی مثل سیس پلاتین، هیدروکورتیزون استات، ایزپامیسین سولفات، متوتروکسات، ۵-فلوئوراسیل در سرامیک متخلخل بارگیری شده اند. محققان بسیاری به کارگیری سرامیک و سرامیک شیشه ی متخلخل را در گستره ی وسیعی از زمینه های صنعتی و پزشکی گزارش کرده اند (۳، ۴۸، ۹۷-۱۰۴). آپاتیت و لاستونیت، سرامیک شیشه متخلخل با تخلخل ۷۰ و ۲۰-۳۰ درصد و نیز قطعات هیدروکسی آپاتیت با تخلخل ۳۵-۴۸ درصد، در بارگیری سفمتازول و آیزپامین سولفات تحت شرایط خلاء، به کار گرفته شده اند (۴۸).

سه ماده ی معمول از نانوذرات متخلخل سرامیک نیز به اسامی Carbolite، Starlight SLK1000، N-light N3 (16/20) مورد بررسی قرار گرفته اند. که SLK1000، C16/20 از مولیت و N-light N3 از کوارتز مشتق شده اند. داروهایی که برای ارزیابی حامل ها، برای بررسی سرعت رهش استفاده شدند: شامل اسید بنزوئیک، دلتیازم و سدیم بنزوات می باشند.

مشاهده شده که کربولیت باریک ترین توزیع اندازه ی ذرات را دارد و پهن ترین توزیع مربوط به Starlight SLK1000 است. که هر دو ظاهری مدور دارند

داروی ضد قارچ ایتراکونازول که کم محلول در آب می باشد در ماده ی مزومتخلخل SBA-15، می توان سرعت رهش دارو را افزایش داد (۸۷).
 گفته می شود که رهش آهسته ی داروی آنتولول نتیجه ی اعمال تغییرات دمای سنتز ماده ی متخلخل SBA-15 بود (۸۸). مثال دیگری که می توان از دارو رسانی هدفمند با این ماده ی مزو متخلخل زد، پروتئین سرم گاوی و تتراسایکلین می باشد که در یکی رهش کنترل شده و در دیگری رهش آهسته را منجر شد (۸۹-۹۰).



شکل ۳. شمایی کلی از سنتز SBA15

۳-۲-۲: **سایر ترکیبات سیلیکای متخلخل**

TUD-1 (Technische Universiteit Delft): این ماده دارای ساختار سه بعدی و مشابه کف است که بارگیری ایوبروفن در آن به بهبود سرعت رهش دارو منجر شده است. شرایط سنتز برای این ماده با سایر سیلیکای متخلخل کمی متفاوت است و فرایند ساخت برای این ماده بدون حضور سورفکتانت صورت می گیرد که هم از نظر کاهش سمیت و هم از نظر اقتصادی حائز اهمیت است. ظرفیت جذب بالایی داشته و برای بارگیری داروهای کم محلول در آب مناسب است (۹۱).

HMS (Hollow Mesoporous Silica): این مواد دارای ساختارهای متخلخل و قسمت مرکزی تو خالی می باشند که به نظر می رسد این ویژگی میزان بارگیری دارو در حامل را بالا می برد (۹۲).

MCF (Meso Cellular Form): که بارگیری داروی ایوبروفن و وانکومایسین در آن ها به طور معنی داری

پلیمرهایی که بدین منظور می توان مورد استفاده قرار داد پلی لاکتاید، پلی گلیکولاید هستند. در حقیقت محدودیت قطر منافذ برای این دسته از مواد مد نظر نیست اما به طور کلی می توانند تا ۲-۱ نانومتر باشند (۱۰۷-۱۰۵، ۳).

۳- روش های بارگیری دارو در مواد متخلخل

جامدهای متخلخل دارای سطوح خیلی بالا با حجم های بسیار ریزند که باعث افزایش ظرفیت جذب می شوند (۳). ذیلا روش های بارگیری دارو در جامدهای متخلخل به اختصار شرح داده می شود.

۱-۳: روش اختلاط ساده

این روش برای بسیاری از داروها به کار گرفته شده و رایج ترین روش بارگیری و یک روش استاندارد می باشد. در این روش جاذب متخلخل در محلول حاوی دارو قرار می گیرد و برای مدت زمان معینی با مگنت هم زده می شود. سپس به مدت ۱ ساعت در همان حالت نگه داشته می شود و به دنبال آن جدا سازی صورت گرفته و در طی ۲۴ ساعت در دمای 60°C خشک می شود. این روش برای داروهایی مثل ایوبوفن، دگزا متازون، گریزوفلوئن، رانیتیدین و فروزماید به کاربرده شده است (۳، ۱۶، ۲۷، ۲۲، ۳۱).

۲-۳: روش تبخیر حلال

در این روش، دارو در حلال با افزودن مقدار ثابتی از جاذب (با محدوده ی اندازه ذره ای ۳۵۰-۲۵۰ میکرون) بارگیری شده و در شرایط کنترل شده حلال تبخیر می شود (۳). این روش بارگیری برای داروی ایوبروفن در ماده ی Accurel MP 1000 انجام شده است (۲۷).

۳-۳: بارگیری تحت فشار بالا

در این روش، دارو و جاذب با یک نسبت مناسب مخلوط می شوند و در شرایط فشار بالا به مدت ۲۴ ساعت تا وقوع جذب سطحی قرار داده می شوند. سپس شستشو با آب دیونیزه صورت می گیرد تا مقدار داروی بارگیری نشده ی اضافی حذف گردد. پودر در خلا و در دمای 65°C در مدت ۵ ساعت خشک می شود (۹، ۲۷). این روش برای بارگیری بریلیانت بلو به کار گرفته شده است (۹).

۴-۳: روش خلاء

جاذب در محلول دارویی قرارداده می شود سپس مخلوط برای زمان مناسبی تحت خلاء قرار می گیرد. جاذب و محلول دارویی به مدت ۱ ساعت ساکن می مانند. سپس جامد با کاغذ صافی جداسازی می شود و در دمای 60°C طی ۲۴ ساعت خشک می گردد. بسیاری از داروها مثل دلتیازم هیدروکلراید، بنزوئیک اسید، سدیم بنزوات با این

و در حالی که تنوع در شکل Starlight SLK1000 و اندازه ی سطح منافذ بسیار بیشتر است. دو ماده ی دیگر نسبت به کاربولیت میزان تخلخل بالاتری دارند. تنوع در ساختار مربوط به پروسه ی ساخت این مواد است. سرامیک متخلخل اساسا از آلومینیوم و سیلیکا و مقدار اندک از دیگر عناصر اولیه ساخته می شود. N-light N3 همچنین شامل آهن و پتاسیم است. در حالی که Carbolite 16/20 دارای آهن و تیتانیوم می باشد و Starlight SLK1000 شامل مقادیر اندکی از آهن و تیتانیوم و پتاسیم است. دانسیته ی هر دوی Starlight SLK1000 و Nlight N3 کمتر از آب است در حالی که Carbolite 16/20 دانسیته ی بالاتری نسبت به آب دارد.

فرایند رهش انفجاری به طور معنی داری برای انواع سرامیک متخلخل متفاوت است. که در این سه ماده به ترتیب زیر گزارش شده است: Starlight SLK1000 < Carbolite 16/20 < N-light N3. وابستگی رهش به اندازه تخلخل ها و دیواره ی منافذ توسط محققان گزارش شده است.

روش خلا برای بارگیری حامل های شناور بسیار مناسب تر از روش های دیگر می باشد. سرامیک متخلخل برای آهسته کردن رهش داروهای خوراکی، نیز برای داروهای کاتیونی با محلولیت بالا در آب مثل دلتیازم مناسب است. این مواد می توانند در کنترل آفات کشاورزی، واکنشگرهای شیمیایی، مواد مغذی در محیط های بیولوژیکی به کار گرفته شوند (۳۱).

۳-۲: ماکرو متخلخلی: ($50\text{nm} <$)

در مواد ماکرومتخلخل گسستگی و نقص بسیار واضحی در شبکه ی ساختاری یک جامد مثل داشتن دندانها، شکافت های عمیق و کانال ها به چشم می خورد که می توانند به سطح باز هم برسند. این ماکرو متخلخلی با میکروسکوپ نوری و میکروسکوپ الکترونی اسکنی قابل مشاهده است. در مواد میکرو متخلخل فرآیند جذب سطحی یک امر مهم در نظر گرفته می شود. در حالیکه مواد مزو متخلخل و ماکرو متخلخل اساسا "دارای تخلخل های تراوا هستند و برای بارگیری حائز اهمیت هستند زیرا دارای اندازه ای بزرگتر از ۵۰ نانومتر هستند. این مواد در سامانه های دارورسانی و محافظ کاتالیزوری می توانند به کارگرفته شوند (۳). تنها مساله ی مهمی که در سامانه دارورسانی بایستی دقت شود این است که حین سنتز حامل، پلیمرهایی استفاده شوند که سازگاری زیستی و زیست تخریب پذیری مناسبی داشته باشند. از مناسب ترین

پروسه را با پیچیدگی مواجه می کند. افزودن کمک حلال یک اثر مثبت در فرایند بارگیری دارد زیرا احتمال دگراداسیون با یک حلال خالص خیلی بالاست (۱۱۰).

باید توجه داشت که از حلال هایی که باعث القای دگراداسیون دارو می شوند و نیز حلال هایی که احتمال دگراده شدن دارو در آن ها وجود دارد استفاده نشود. قابلیت تبخیر حلال هم از جمله پارامترهای ضروری می باشد (۷۹، ۱۱۱-۱۱۴). قطبیت حلال و ویژگی های سطحی، نقش مهمی در جذب سطحی توسط حامل های متخلخل بازی می کند (۳). وجود تغییرات بعد از سنتز در مواد متخلخل مثل تغییرات دمایی و افزودن گروه های آمینی هم در بهبود میزان بارگیری بی اثر نیست (۵۷). از آن جایی که جذب سطحی اساساً گرمازا می باشد افزایش دما موجب کاهش جذب سطحی می شود (۱۱۳). میزان محلولیت دارو هم در پروسه ی بارگیری تاثیر بسزایی دارد.

یک مطالعه در زمینه ی انتخاب حلال و اثر آن در بارگیری نشان داده که یکی از شرایط اساسی در انتخاب حلال این است که دارو در آن محلولیت کافی داشته باشد و این به معنای داشتن بیشینه ی محلولیت نیست زیرا انتخاب چنین حلالی باعث می شود دارو در محلول مانده و جذب سطحی نشود یا حتی ممکن است جذب سطحی رقابتی حلال با جاذب بیشتر از حلال با جذب شونده باشد. پس دقت در انتخاب حلال بایستی به نحوی صورت بگیرد که تمایل دارو به جاذب بیشتر از حلال باشد (۱۱۵-۱۰۹، ۷۹، ۲۷).

تاثیر pH بر میزان بارگیری دارو توسط حامل، اصولاً از طریق تاثیر بر میزان یونیزاسیون و محلولیت مولکول های ادزوربات صورت می گیرد و در مورد مولکول های دارویی ساده جذب سطحی در اثر یونیزاسیون دارو به حداقل می رسد و جذب سطحی حداکثر، زمانی مشاهده خواهد شد که مولکول های دارو به فرم غیر یونیزه باشند. حداکثر جذب سطحی برای ترکیبات آمفوتریک در نقطه ی ایزو الکتریک صورت می گیرد. محلولیت و pH به طور معمول با هم مرتبط هستند چرا که فرم غیر یونیزه اغلب ترکیبات در حلال های مختلف محلولیت کمی دارد. علاوه بر این pH بر روی دسورپسیون هم می تواند موثر باشد. pH سطح مواد متخلخل، ممکن است روی سرعت انحلال دارویی که در محدوده ی pH خاصی یونیزه می شوند اثر گذار باشد. به عنوان مثال سیلیکاژل و کلسیم سیلیکات به دلیل داشتن pH قلیایی در سطح، باعث بهبود انحلال داروی اسیدی مثل ایوبوروفن می شوند (۱۱۸-۱۱۶). ظرفیت بالای جذب سطحی، اندازه ی تخلخل ها و تناسب آن ها با

روش بارگیری شده اند (۳۱). روش بارگیری با خلا در سرامیک شیشه ی متخلخل آپاتیت-ولاستونیت برای بارگیری داروهای ایزوپامیسین سولفات و سفمتازول نیز به کار گرفته شده است (۴۸). داروی ونکومایسین در سرامیک فسفات ی متخلخل به روش خلا بارگیری شده است که نسبت به دیفوزیون ساده ی دارو، یکنواختی در بارگیری و بهبودی در سرعت انحلال مناسبی مشاهده گردیده است (۱۰۳). بارگیری در خلأ درون حامل سیلیکای مزومتخلخل توخالی (HSM)، به منظور کنترل رهش داروی برموکروزول توسط Xu و همکارانش گزارش شده است (۱۰۸). همچنین روش خلا برای داروهای هیدروفوبی مثل فیتونادین مناسب ارزیابی شده است (۱۰۹).

۳-۵: روش جذب سطحی لایه به لایه (LBL)

این روش برای محلول های آبی داروها در دمای اتاق به کار گرفته می شود. بنابراین این روش برای انکپسوله کردن پلی پتیدها و داروهای پروتئینی با پایداری کم، مناسب است (۳). اساس این روش بر تجمع خودبخودی لایه های با بار متضاد در سطح جامد با نیروی الکترواستاتیک است که در رهش آهسته ی دارو از تخلخل ها بسیار حائز اهمیت است، ضمن اینکه از رهش انفجاری اولیه ماده جلوگیری می کند (۱۹). روش LBL یا همان تکنیک خود تجمع لایه به لایه یک ابزار قدرتمند در کنترل آهسته ی رهش دارو است. روش جذب سطحی LBL به منظور آهسته کردن رهش داروی ایوبوروفن با جاذب متخلخل کلسیم کربنات و نیز در تحویل پروتئین هایی مثل آلومین سرم گاوی، گلوکز اکسیداز، اوره آز و سوپراکسید دیس موتاز به کار گرفته شده است (۱۹).

۴- عوامل موثر در جذب سطحی برای فصل مشترک مایع/جامد و میزان بارگیری دارو توسط حامل

بارگیری دارو در محلول اصولاً بر اساس جذب سطحی از محلول است. بهینه کردن بارگیری، با تنظیم چند پارامتر امکان پذیر است. یکی از فاکتورهای حیاتی که روی بارگیری دارو اثر دارد انتخاب حلال بارگیری است که جزء دشوارترین مراحل می باشد زیرا الگوی رسمی برای آن ارائه نشده است تا ظرفیت بارگیری را با حلال های مختلف پیش بینی کند. علاوه بر این حذف حلال هم از مسائلی است که در تضمین ایمنی دارو حائز اهمیت می باشد. بسیاری از مطالعات مشخص کرده اند که به کارگیری مخلوطی از حلال ها کارایی بهتری نسبت به بارگیری با یک حلال دارد (۲۷). ولی به کارگیری چند حلال باعث بالا رفتن احتمال سمیت محصول می شود. و از طرف دیگر هم تعدد واکنش ها و تداخلات با دارو و حامل بالا می رود و

برای استفاده در بهبود سرعت انحلال و فراهمی زیستی داروهای کم محلول مثل ملوکسیکام، آسپیرین و ایندومتاسین ایجاد کرده اند (۳).

۲-۵: رهش آهسته و کنترل شده

مواد متخلخل غیرآلی (معدنی) مثل ژئولیت سنتتیک، مواد سیلیکای زروژل، نانو ذرات سیلیکای متخلخل، هیدروکسی آپاتیت متخلخل، ترکیب سیلیکا و کلسیم فسفات متخلخل، میکرو پارتیکل های کربنات کلسیم متخلخل و دیگر سرامیک های متخلخل، مواد مزو متخلخل مثل SBA-15 و MCM-41 در کنترل و آهسته کردن رهش دارو به کار گرفته شده اند (۱۰۸).

۳-۵: درمان مسمومیت و دفع مواد از سطوح و حامل ها

کربن فعال (شارکول) با ساختار غنی از منفذ، از دیرباز به عنوان یک ماده ی موثر در کنترل مسمومیت، در جذب بسیاری از سمومی که وارد دستگاه گوارش می شوند، کاربرد داشته است. امروزه همچنان از بین آنتی دوت های فراوانی که در رفع مسمومیت استفاده می شوند و روز به روز تعدادشان فزونی می یابد، این ماده جایگاه خود را حفظ کرده است زیرا حجم وسیعی از تخلخل ها با سرعت باور نکردنی سم را جذب و به آسانی دفع می کند. البته مصرف شارکول در موارد مسمومیت با فلزاتی از قبیل آهن و الکل و سایر فلزات سنگین و نیز لیتیم کارایی چندانی نشان نداده است و از جمله موارد منع مصرف مطرح شده برای شارکول زمانی است که احتمال آسپیراسیون در فرد مسموم بالا است. طبق گزارش انجمن کنترل مسمومیت آمریکا مصرف این آنتی دوت در سال ۲۰۰۶ بالای ۱۰۰۰۰۰ مورد گزارش شده است (۱۲۱-۱۲۰).

۴-۵: رنگ زدایی در صنایع غذایی و خالص سازی

های شیمیایی و داروسازی

جذب سطحی بر روی مواد کربنی، در محدوده ی بسیار وسیعی برای رنگ زدایی و در سنتز شیرین کننده ها و نیز رنگ زدایی از شربت های نیشکر و ویتامین ها و در خالص سازی گلیسرین و نیز برای رنگ زدایی و خالص سازی مواد آلی و غیرآلی مثل: آمین ها، هیدروکلریدیک اسید و بسیاری دیگر از اسیدهای معدنی، آمینو اسیدها، گلیکول ها و هیدروکربن ها کاربرد دارد (۳). کاتالیزورها می توانند توسط بسیاری از مواد، از جمله سولفور و جیوه آلوده شوند. انواعی از مواد کربنی اشباع و یا غیراشباع، می توانند به عنوان یک بستر مناسب برای محافظت از این کاتالیزورها به کار روند تا آنها را از آلودگی و غیرفعال شدن در جریان گازهای طبیعی، استیلن، اتان، پروپن و اتیلن دی اکسید

اندازه ی مولکولی دارو، حجم تخلخل ها، اندازه ی سطح دهانه های تخلخل ها در ورود مواد به داخل حامل تاثیر دارند. همچنین شکل تخلخل ها (باز یا بسته بودن و اشکال هندسی متنوع)، هم در میزان بارگیری و هم در میزان رهش دارو اثر دارند (۱۱۹-۱۱۶، ۲۵، ۵۸، ۳).

یکی دیگر از خصوصیات فیزیکوشیمیایی اثرگذار بر رفتار بارگیری و رهش دارو، ویژگی سطحی ماده است که مختصری به افینته به ماده ی دارویی (جذب شونده) اشاره می کنیم. واکنش بین مولکول دارو و سطح حامل در افزایش میزان بارگیری و جذب سطحی دارو اثر دارد. اگر تمایلی بین دارو و حامل برای ایجاد اینترکشن نباشد عملاً بارگیری و جذبی هم در کار نخواهد بود. این عامل همچنین در پایداری و حفظ فرم آمورف دارو در داخل تخلخل ها ضروری می باشد زیرا حرکت آزاد دارو در تخلخل ها احتمال تبدیل به فرم کریستالی را بالا می برد اگر واکنش دارو با حامل قوی باشد ممکن است باعث کاهش سرعت دیسوسیون (واپاشی) شود. بررسی های بسیاری در زمینه ی جذب سطحی، بیانگر این واقعیت است که یک حامل داری هر چقدر از نظر سطح شیمیایی و اندازه منافذ بزرگتر باشند و متناسب با اندازه ی داروی وارد شده باشند، بهتر می تواند در بارگیری دارو اثر گذار باشد (۲۳، ۵۵، ۱۹، ۱۶، ۱۵).

۵-کاربردهای مواد متخلخل در صنعت داروسازی

۱-۵: بهبود فرآیند انحلال، محلولیت و فراهمی زیستی

نقش مواد متخلخل در بهبود سرعت انحلال، به کاهش اندازه ی ذره ای دارو و در نتیجه افزایش سطح مخصوص آن وابسته است (۳). بهبود سرعت انحلال داروهای کم محلول در آب، با افزایش سطح مخصوص و کاهش فرم کریستالی دارو میسر خواهد شد. اندازه ی تخلخل ها در حامل های متخلخل، فقط چند برابر از اندازه ی مولکول دارویی بزرگتر است بنابراین تشکیل حالت کریستالی به خاطر محدودیت فضایی در منافذ رخ نمی دهد و دارو در فرم آمورف که محلولیت بالاتری دارد، باقی می ماند. فراهمی زیستی پایین دارو، می تواند ناشی از سرعت پایین انحلال، نفوذ پذیری کم، و یا محلولیت کم دارو باشد. بهبود هریک از این عوامل، در بالا بردن فراهمی زیستی موثر خواهد بود. حامل های متخلخل با دانسیته ی اندک، مثل سیلیکون دی اکسید متخلخل (Sylsia)، پودر کف پروپیلن (Accurel)، کلسیم سیلیکات متخلخل (Florite)، منیزیم آلومینیوم سیلیکات (Neusilin) و سرامیک متخلخل با ساختار منافذ باز یا بسته، یک سطح مخصوص بالایی را

دارورسانی متخلخل با تامین این ویژگی ها و کارایی بالای ۹۵٪ نسبت به سامانه های سنتی، توانمندی های خود را اثبات کردند (۱۱۹).

ارتقا محلولیت داروهای هیدروفوب از اهمیت فراوانی برخوردار است و یک امتیاز بزرگ برای این دسته از حامل ها محسوب می شود. سیلیکون های متخلخل نه تنها بهبود معنی داری از محلولیت داروهای هیدروفوب بلکه بهبود در فراهمی زیستی آن ها را نیز موجب شده است. سامانه های دارورسانی غیر آلی مثل سیلیکون و سیلیکای مزو متخلخل توانایی بالایی در کنترل آزاد سازی داروها از خود نشان داده اند. منافذ مواد میکرو متخلخل معمولا برای بارگیری دارو به اندازه ی کافی بزرگ نیست. به نظر می رسد مواد مزو متخلخل در سامانه های دارورسانی و بیوتکنولوژی بیشتر از مورد توجه بوده اند زیرا محدوده ی تخلخل و ویژگی های سطحی این مواد، این گروه بزرگ را مستعد بارگیری ذرات دارویی با اندازه های گوناگون کرده است. مواد متخلخل با داشتن سطح مخصوص زیاد، تخلخل بالا، ساختمان متخلخلی منظم و داشتن گروه های عاملی در سطح، می توانند در جداسازی های کروماتوگرافی، حسگرها، سامانه های دارورسانی و بسیاری از زمینه های دیگر مفید واقع شوند. در سال های آتی به نظر می رسد تلاش های تحقیقاتی چشمگیری در مسیر بهره گیری هر چه بیشتر از جاذب های متخلخل، در سامانه های کنترل دارورسانی انجام خواهد شد و این مواد جزو حامل های پیشگام در سامانه دارورسانی خواهند بود.

حفظ کنند (۱۲۲). همچنین پاکسازی خون توسط فیبر سلولز منفذ دار صورت می گیرد که با کونژگه شدن با آنتی بادی، قادر به حذف آنتی ژن های بیگانه از بدن می باشد (۱۲۳). جاذب میکروسفر پلی استیرن کو دی وینیل بنزن کراس لینک، قطری در حدود ۳۰۰-۴۰ میکرون و اندازه ی تخلخل هایی در حدود ۱۰-۴ نانومتر داشته و یک جاذب مزو متخلخل، برای دفع انتخابی موادی با سایز مولکولی متوسط، از جمله سموم اورمیک (۰/۵ تا ۲۰ کیلودالتون) و نیز B_2 میکرو گلوبولین ها می باشد. در یکی از مطالعات کارایی کرین متخلخل، در خصوص جذب سطحی بتا استرادیول و بیس فنول-آ گزارش شده است (۱۲۴).

۶- نتیجه گیری

هدف هر سامانه دارورسانی، فراهم آوردن غلظت ایده آل دارو در محل مناسب از بدن طی زمان مناسب و حفظ آن برای مدت دلخواه در محل مورد نظر است. پیشرفت در سامانه دارورسانی بر پایه ی پلیمرها، لیپوزوم ها، زئولیت میکرو متخلخل، سیلیکون مزو متخلخل و دیگر مواد نانومتخلخل از این قبیل روش های نوین دارورسانی است. سامانه هایی مثل لیپوزوم ها به دلیل هزینه ی بالا، کارایی کم در انکپسولاسیون و استفاده از حلال های سمی، نیازمند جایگزینی با سامانه هایی بودند که هزینه ی اندک داشته و قادر به بهبود در فرمولاسیون داروهای هیدروفوب، پپتیدها و پروتئین ها باشند و از طرفی به تغییر در ساختار دارو و فعالیت آن در حین بارگیری نیاز نداشته نباشد. سامانه های

References

1. Lapus R.M. Activated charcoal for pediatric poisonings: the universal antidote? Journal of Current Opinion in Pediatrics, 2007, 19: 216-222.
2. Atkins P.W., Physical chemistry, Oxford university press, Oxford, 1988, 770-783.
3. Ahuja G., Pathak K. Porous carriers for controlled/modulated drug delivery, Indian journal of Pharmaceutical Sciences, 2009, 71: 559-607.
4. Ukmar T., Planinsek O. Ordered mesoporous silicates as matrices for controlled release of drugs, Acta pharmaceutica, 2010, 60: 373-385.
5. Wang Q., Zhang J., Wang A. Preparation and characterization of a novel pH-sensitive chitosan-g-poly (acrylic acid)/attapulgit/sodium alginate composite hydrogel bead for controlled release of diclofenac sodium, Carbohydrate Polymers, 2009, 78: 731-737.
6. Tang B., Cheng G., Gu J.C., Xu C.H. Drug delivery systems: preparation techniques and dosage form, Drug Discovery Today, 2008, 13: 606-612. and dosage forms
7. Zhou Y. Nanotubes: A New carrier for drug delivery systems, The Open Nanoscience Journal, 2008, 2: 1-5 1.
8. Vadia N., Rajput S. Mesoporous material, MCM41: a new drug carrier, Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2011, 4: 44-53.
9. Li Z.Z., Wen L.X., Shao L., Chen J.F. Fabrication of porous hollow silica nanoparticles and their applications in drug release control, Journal of Controlled Release, 2004, 98: 245-254
10. Coelho J.F., Ferreira P. C., Alves P., Cordeiro R., Fonseca A. C., Góis J. R., Gil M. H. Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments, EPMA Journal, 2010, 1: 164-209.
11. Kairemo K., Erba P., Bergström K., Pauwels E.K.J. Nanoparticles in cancer, Current Radiopharmaceuticals, 2008, 1:30-36.
12. Yiu H. H. P., Niu H. j., Biermans E., Tendeloo G.V., Rosseinsky M. J. Designed multifunctional nanocomposites

for biomedical applications, *Advanced Functional Materials*, 2010, 20: 1-11.

13. Huang S. L. liposom in ultrasonic drug and gene delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2008, 60: 1167-1176.
14. Antovska P., Cvetkovska M., Goracinova K. Preparation and characterization of sol-gel processed spray dried silica xerogel microparticles as carriers of heparin sodium, *Bulletin of the Chemists and Technologists of Macedonia*, 2006, 25: 121-126.
15. Cauda V., Fiorilli S., Onida B., Verne' E., Vitale Brovarone C., Viterbo D., Croce G., Milanesio M., Garrone E. SBA-15 ordered mesoporous silica inside a bioactive glass-ceramic scaffold for local drug delivery, *Journal of Material sciences*, 2008, 19: 3303-3310.
16. Vallet-Regi M., Balas F. Silica Materials for medical applications, *The Open Biomedical Engineering Journal*, 2008, 2: 1-9.
17. Nakai Y., Yamamoto K., Izumikawa S. Interaction of medicinals and porous powder. III. : effects of pore diameter of porous glass powder on crystalline properties, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1989, 37: 435-438.
18. Chen H.T., Trewyn B. G., Wienc J. W., Pruski M., Lin V.S. Y. Urea and thiourea-functionalized mesoporous silica nanoparticle catalysts with enhanced catalytic activity for diels-alder reaction, *Topics in Catalysis*, 2010, 53: 187-191.
19. Wang C., He C., Tong Z., Liu X., Ren B., Zeng F. Combination of adsorption by porous CaCO₃ microparticles and encapsulation by polyelectrolyte multilayer films for sustained drug delivery, *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006, 308: 160-167.
20. Heikkilä T., Riikonen J., Mäkilä E., Salonen J., Hirvonen J., Laaksonen T., Peltonen L., Santos H., Lehto V.P. Feasibility of silicon-based mesoporous materials for oral drug delivery applications, *Dosis*, 2008, 24: 129-149.
21. Buentello F. S., Persad D. L., Court E. B., Martin D.K., Daar A. S., Singer P. A. Nanotechnology and the developing world, *PLoS Medicine*, 2005, 2 : 1-4.
22. Ayon A. A., Cantu I M., Chava K., Agrawal C .M., Feldman M. D., Johnson D., Patel D., Marton D., Shi E. Drug loading of nanoporous TiO₂ films, *Journal of Biomedical Materials*, 2006, 1: 11-15.
23. Heredia-Cervera B. E., González-Azcorra S. A., Rodríguez-Gattorno G., López T., Ortiz-Islas E., Oskam G. Controlled release of phenytoin from nanostructured TiO₂ reservoirs, *Science of Advanced Materials*, 2009, 1: 63-68.
24. Sander C., Holm P. Porous magnesium aluminometasilicate tablets as carrier of a cyclosporine self-emulsifying formulation, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Technology*, 2009, 10: 1388-1395.
25. Shi X., Li J. P., Tanga Y., Yang Q. pH-Sensitive mesoporous zirconium diphosphonates for controllable colontargeted Delivery, *Journal of Materials Chemistry*, 2010, 20: 6495-6504.
26. Reddy B.P. N., Gupta B., Gacche R. N. An Arsenal for 21st Century Noxious Diseases: Carbon Nanomaterials, *International Journal of Nanotechnology and Applications*, 2009, 3: 61-76.
27. Sher P., Ingavle G., Ponrathnam S., Pawar A. P. Low density porous carrier drug adsorption and release study by response surface methodology using different solvents, *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, 331: 72-83.
28. Baskar G .V., Narayanan N., Gaikwad R., Abdul S. Formulation and evaluation of gastro-retentive floating multi-particulate System of metoprolol tartarate, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2010, 9: 181-186.
29. Salonen J., Kaukonen A. M., Hirvonen J., Lehto V.P. Mesoporous silicon in drug delivery applications, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2007, 10-1002: 1-22.
30. Sheth N. S. Formulation and evaluation of solid dispersion of olanzapine, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2011, 2: 691-697.
31. Byrne R.S., Deasy P.B. Use of commercial porous ceramic particles for sustained drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 2002, 246: 61-73.
32. Germain J., Frechetab J. M. J., Svec F. Hypercrosslinked polyanilines with nanoporous structure and high surface area: potential adsorbents for hydrogen storage, *Journal of Materials Chemistry*, 2007, 17: 4989-4997.
33. Tiseanu C., Kumke M.U., Parvulescu V.I., Kot A.S.R., Gagea B.C., Martens J.A. Time-resolved photoluminescence of terbium-doped microporous-mesoporous Zeotile-1 materials, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2007, 187: 299-304.
34. Song S. W., Hidajat K., Kawi S., Functionalized SBA-15 materials as carriers for controlled drug delivery: influence of surface properties on matrix-drug interactions, *Langmuir*, 2005, 21: 9568-9575.
35. Han Y. J., Watson J. T., Stucky G.D., Butler A. Catalytic activity of mesoporous silicate-immobilized chloroperoxidase, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 2002, 17: 1-8.
36. Jayarajan M., Arunachalam R., Annaduria G. Agricultural wastes of jack fruit peel nano-porous adsorbent for removal of rhodamin dye, *Asian Journal of Applied Sciences*, 2011, 4: 263-270.
37. Bouvy C., Marine W., Sporken R., Su B. L. Photoluminescent properties of polyoxyethylene alkyl ether-type neutral surfactant templated mesoporous materials CMI-1: The absence of the 1.9 eV PL band, *Chemical Physics Letters*, 2006, 420: 225-229.
38. Guo H., Qian H., Sun S., Sun D., Yin H., Cai X., Liu Z., Wu J., Jiang T., Liu X. Hollow mesoporous silica nanoparticles for intracellular delivery of fluorescent dye, *Chemistry Central Journal*, 2011, 5: 1-10.
39. Kuppler R. J., Timmons D. J., Fanga Q.R., Li J.R., Makala T. A., Younga M.D., Yuana D., Zhaoa D., Zhuanga W., Zhoua H.C. Potential applications of metal-organic frameworks, *Coordination Chemistry Reviews*, 2009, 253: 3042-3066.
40. McCusker L. B., Liebau F., Engelhardt G., Nomenclature of structural and compositional characteristics of ordered microporous and mesoporous materials with inorganic hosts, *Pure and Applied Chemistry*, 2001, 73: 381-394.
41. Weitkamp J., Hunger M., Ryma U. Base catalysis on microporous and mesoporous materials: recent progress and perspectives, *Microporous and Mesoporous Materials*, 2001, 48: 255-270.
42. Trewyn B. G., Slowing I. I., Giri S., Chen H.T., Lin V. S. Y. Synthesis and functionalization of a mesoporous silica nanoparticle based on the sol-gel process and applications in controlled release, *Accounts of Chemical Research*, 2007, 40: 846-853.

43. Prins R., Pirngruber G., Weber T. Metal phosphides and Zeolite-like mesoporous materials as catalysts, *Journal of Chimia*, 2001, 55 : 791-795.
44. Ishizaki K., Komarneni S., Nanko M. In *Porous materials: process technology and Applications*, Chapman & Hall, kluwer academic, netherland, 1998, 1-10.
45. Logar N. Z., Kaucic V. Nanoporous materials: from catalysis and hydrogen storage to wastewater treatment, *Acta Chimica Slovenica*, 2006, 53, 117-135
46. Nunes C. D., Vaz P. D., Branda P., Rocha J. , Ferreira P., Bion N., Calhorda M. J. Synthesis and characterisation of hybrid mesoporous materials with the 1, 4-diazobutadiene ligand, *Microporous and Mesoporous Materials*, 2006, 95: 104-111.
47. Morell J., Gungerich M., Wolter G., Jiao J., Hunger M., Klar P. J., Froba M. Synthesis and characterization of highly ordered bifunctional aromatic periodic mesoporous organosilicas with different pore sizes, *Journal of Materials Chemistry*, 2006, 16: 2809-2818.
48. Kawanabe K., Okada Y., Matsusue Y., Iida H., Nakamura T. Treatment of osteomyelitis with antibiotic-soaked porous glass ceramic, *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1998, 80: 1-4.
49. Galo J. A. , Soler-Illia A., Sanchez C., Lebeau B., Patarin J. Chemical strategies to design textured materials: from microporous and mesoporous oxides to nanonetworks and hierarchical Structures, *Chemical Reviews*, 2002, 102: 4093-4138.
50. Reddy V. R., Currao A., Calzaferri G. Zeolite A and zeolite L monolayers modified with AgCl as photocatalyst for water oxidation to O₂, *Journal of Materials Chemistry*, 2007, 17: 3603-3609.
51. Zhang H., Kim Y., Dutta P. K. Controlled release of paraquat from surface-modified zeolite Y, *Microporous and Mesoporous Materials*, 2006, 88: 312-318.
52. Xiao B., Yuan Q. Nanoporous metal organic framework materials for hydrogen storage, *Journal of Particuology*, 2009, 7: 129-140
53. Horcajada P., Chalati T., Serre C., Gillet B., Sebrie C., Baati T., Eubank J. F., Heurtaux D., Clayette P., Kreuz C., Chang J.S., Hwang Y. K., Marsaud V., Bories P. N., Cynober L., S.Gil, G. Ferey, P.Couvreur, R. Gref Porous metal-organic framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging, *Nature Materials*, 2010, 9: 172-178.
54. Huxford R. C., Rocca J. D., Lin W. Metal-organic frameworks as potential drug carriers, *Current Opinion in Chemical Biology*, 2010, 14: 262-268.
55. Keskin S., Kızılel S. Biomedical applications of metal-organic frameworks, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2011, 50: 1799-1812.
56. Fang Q.R., Makal T. A., Young M. D., Zhou H. C. Recent advances in the study of mesoporous metal-organic frameworks, *Comments on Inorganic Chemistry*, 2010, 31: 165-195.
57. Lin H.P., Mou C.Y., Liu S.B., Tang C.Y., Lin C.Y. Post-synthesis treatment of acid-made mesoporous silica materials by ammonia hydrothermal process, *Microporous and Mesoporous Materials*, 2001, 44:129-137.
58. Taylor-Pashow K. M. L., Rocca J. D., Xie Z., Tran S., Lin W. Post-synthetic modifications of iron-carboxylate nanoscale metal-organic frameworks for imaging and drug delivery, *Journal of the American Chemical Society* , 2009, 131: 14261-14263.
59. Farha O. K., Hupp J.T. Rational Design, Synthesis, Purification, and Activation of Metal-Organic Framework Materials, *Accounts of Chemical Research*, 2010, 43: 1166-1175.
60. Choi M., Srivastava R., Ryoo R. Organosilane surfactant-directed synthesis of mesoporous aluminophosphates constructed with crystalline microporous frameworks, *Journal of Chemical Communications*, 2006, 4380-4382.
61. Beck J.S., Vertuli J.C., Roth W.J., Leonowicz M.E., Kresge C.T., Schmitt K.D., Chu C., Olson D.H., Sheppard E.W., McCullen S.B., Higgins J.B., Schlenker J.L. A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates, *Journal of the American Chemical Society*, 1992, 114: 10834-10843.
62. Kresge C.T., Leonowicz M.E., Roth W.J., Vartuli J.C., Beck J.S. Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism, *Nature*, 1992, 359: 710-712.
63. Hassani S. S., Salehirad F., Aghabozorg H. R., Sobat Z. Synthesis and morphology of nanosized zeolite L, *Crystal Reserch and Technology*, 2010, 45: 183 - 187 .
64. Lee C. H., Lo L. W., Mou C.Y., Yang C. S. Synthesis and characterization of positive-charge functionalized mesoporous silica nanoparticles for oral drug delivery of an anti-inflammatory drug, *Advanced Functional Materials*, 2008, 18: 3283-3292.
65. Samart C., Iriwech W. S., Sookman C. Nano porous silica and its application in drug delivery, *Journal of National Sciences*, 2008, 7: 191-196.
66. Angelis F. D., Pujia A., Falcone C., Iaccino E., Palmieri C., Liberale C., Mecarini F., Candeloro P., Luberto L., Laurentiis A., Das G., Scala G., Fabrizio E. D. water soluble nanoporous nanoparticle for in vivo targeted drug delivery and controlled release in B cells tumor context, *Journal of Nanoscale*, 2010, 2: 2230-2236.
67. Xue J.M., Tan C. H., Lukito D. Biodegradable polymer-silica xerogel composite microspheres for controlled release of gentamicin. *Journal of Biomedical Materials Research: Part B*, 2006, 78: 417-422.
68. Sousa A., Sousa E.M.B. Ordered mesoporous silica carrier system applied in nanobiothecnology, *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 2005, 48: 243-250.
69. Cho Y., Shi R., Borgens R.B., Ivanisevic A. The functionalized mesoporous silica nanoparticles (MSNS) based drug delivery system to rescue acrolein-mediated cell death, *Nanomedicine*, 2008, 3: 507-519.
70. Young P., Yong K., Kyong Y., Jaie C., Haing C., Su C .C. Mannosylated polyethylenimine coupled mesoporous silica nanoparticles for receptor-mediated gene delivery, *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, 359: 280-287.
71. Sousa A., Souza K.C., Sousa E.M.B. Mesoporous silica/apatite nanocomposite: special synthesis route to control local drug delivery, *Acta Biomaterialia*, 2008, 4: 671-679.
72. Samart C., Sookman C. Effect of silica sources in nanoporous silica synthesis on releasing behavior of indigo carmine, *Songklanakarin Journal of Sciences and Technology*, 2009, 31: 511-515.
73. Janicke M. T., Landry C. C., Christiansen S. C., Birtalan S., Stucky G. D., Chmelka B. F. Low Silica MCM-41 Composites and mesoporous solids, *Journal of Chemistry Materials*, 1999, 11: 1342-1351.

74. Ambrogia V., Periolia L., Marmottinib F., Giovagnolia S., Espositoa M., Rossi C. Improvement of dissolution rate of piroxicam by inclusion into MCM-41 mesoporous silicate, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2007, 32: 216-222.
75. Kong D., Yang P., Wang Z., Chai P., Huang S., Lian H., Lin J. Mesoporous Silica Coated CeF₃:Tb³⁺ Particles for Drug Release, *Journal of Nanomaterials*, 2008, 1: 1-7.
76. Ambrogia V., Perioli L., Marmottini F., Moretti M., Lollini E., Rossi C., Chlorhexidine MCM-41 mucoadhesive tablets for topical use, *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 2009, 4: 156-164.
77. Barba I.I., Martinez Á., Doadrio A.L., Pariente J.P., Vallet-Regí M. Release evaluation of drugs from ordered three-dimensional silica structures, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2005, 26: 365-373.
78. Speybroeck M.V., Barillaro V., Thi T.D., Mellaerts R., Martens J., Humbeeck J. V., Vermant J., Annaert P., Mooter G. V., Augustijns P. Ordered mesoporous silica materials SBA-15: A broad spectrum formulation platform for poorly soluble drugs, *Journal of Pharmaceutical sciences*, 2008, 98: 2648-2658.
79. Kruk M., Jaroniec M. Characterization of the porous structure of SBA-15, *Journal of Chemistry materials*, 2000, 12: 1961-1968.
80. Naik B., Ghosh N. N. A Review on chemical methodologies for preparation of mesoporous silica and alumina based materials, *Recent Patents on Nanotechnology*, 2009, 3: 213-224.
81. Lievens K. J. F., Meynen V., Cool P., Vansant E. F., Baron G.V., Denayer J. F. M. The release properties of the mesoporous materials SBA-15 and PHTS for their Use in the controlled release of ibuprofen and vancomycin, *Journal of Diffusion Fundamentals*, 2005, 2: 99 -99.
82. Blumen S. R., Cheng K., Nino M. E. R., Douglas J. T., Taatjes D. J., Weiss D. J., Landry C. C., Mossman B. T. Unique uptake of acid-prepared mesoporous spheres by lung epithelial and mesothelioma cells, *American journal of Respiratory Cell Molecular Biology*, 2007, 36: 333-342.
83. Lin Y. S., Tsai C. P., Huang H. Y., Kuo C. T., Hung Y., Huang D. M., Chen Y. C., Mou C. Y. Well-ordered mesoporous silica nanoparticles as cell markers, *Journal of Chemistry Materials*, 2005, 17: 4570-4573.
84. Vallet-Regí M., Balasa F., Colillaa M., Manzano M. Bioceramics and pharmaceuticals: A remarkable synergy, *Solid State Sciences*, 2007, 9: 768-776.
85. Wang S. Ordered mesoporous materials for drug delivery, *Microporous and Mesoporous Materials*, 2009, 117: 1-9.
86. Pasqua L., Testaa F., Aielloa R., Cundaria S., Nagy J.B. Preparation of bifunctional hybrid mesoporous silica potentially for drug targeting, *Microporous and Mesoporous Materials*, 2007, 103: 166-173.
87. Mellaerts R., Aerts C.A., Humbeeck J., Augustijns P., Mooter G., Martens J. Enhanced release of itraconazole from ordered mesoporous SBA-15 silica materials, *Journal of Chemical Communication*, 2007, 1375 - 1377.
88. Fagundes L.B., Sousa T.G.F., Sousa A., Silvaca V.V., Sousa E.M.B. SBA-15-collagen hybrid material for drug delivery applications. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 2006, 352: 3496-3501.
89. Lin C.X., Qiao S.Z., Yu C.Z., Suryadi I., Lu G.Q. Periodic mesoporous silica and organosilica with controlled morphologies as carriers for drug release, *Microporous and Mesoporous Materials*, 2009, 117: 213-219.
90. Nguyen T., Wook L.J., Shim W.G., Hee M. Synthesis of functionalized SBA-15 with ordered large pore size and its adsorption properties, *Microporous and Mesoporous Materials*, 2008, 110: 560-569.
91. Heikkilä T., Salonen J., Tuura J., Hamdy M.S., Mulb G., Kumarc N., Salmic T., DYu M., Laitinen L., Kaukonen A.M., Hirvonen J., Lehto V. P. Mesoporous silica material TUD-1 as a drug delivery system, *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, 331: 133-138.
92. Zhua Y., Chena J. S. H., Shena W., Dong X. A facile method to synthesize novel hollow mesoporous silica spheres and advanced storage property, *Microporous and Mesoporous Materials*, 2005, 84: 218-222.
93. Shenmin Z., Di Z., Yang N. Hydrophobic polymers modification of mesoporous silica with large pore size for drug release, *Journal of Nanoparticle research*, 2009, 11: 561-568.
94. Kim J., Lee J. E., Lee J., Yu J. H., Kim B. C., An K., Hwang Y., Shin C.H., Park J.G., Kim J., Hyeon T. Magnetic fluorescent delivery vehicle using uniform mesoporous silica spheres embedded with monodisperse magnetic and semiconductor nanocrystals, *Journal of the American Chemical Society*, 2006, 128: 688-689.
95. Vallet-Regí M., Balas F., Colilla M., Manzano M., Drug confinement and delivery in ceramic implants, *Journal of Drug Metabolism Letters*, 2007, 1: 37-40.
96. Salata O.V. Applications of nanoparticles in biology and medicine, *Journal of Nanobiotechnology*, 2004, 2: 1-6.
97. Colombo P., Vakifahmetoglu C., Costacurta S., Fabrication of ceramic components with hierarchical porosity, *Journal of Material Sciences*, 2010, 9: 1-31.
98. Prawingwong P., Chaiya C., Reubroycharoen P., Samart C. Utilization of rice husk ash silica in controlled releasing application, *Journal of Metals, Materials and Minerals*, 2009, 19: 61-65.
99. Meynen V., Cool P., Vansant E.F. Verified syntheses of mesoporous materials, *Microporous and Mesoporous Materials*, 2009, 125: 170-223.
100. Gbureck U., Vorndran E., Barralet J.E. Modeling vancomycin release kinetics from microporous calcium phosphate ceramics comparing static and dynamic immersion conditions, *Journal of Acta Biology*, 2008, 4: 1480-1486.
101. Sarmiento A., Montes A.M., Hotza D., Novaes de Oliveira A.P., Escobar J.A. Design and fabrication of cellular glass ceramic structures for filtering combustion gases of diesel engines, *Journal of Revista latinoamericana de Metalurgias Materiales*, 2009, 1: 353-363.
102. Mazali I.O., Alves O.L. Fabrication of a new porous Glass-Ceramic monolith using vanadium(III) calcium phosphate glass as precursor, *Journal of Brazilian Chemical Society*, 2004, 15: 464-467.
103. Sooksaens P., Suttiruengwong S., Oniem K., Ngamlamiad K., Atireklapwarodom J., Fabrication of porous bioactive Glass-Ceramics via decomposition of natural fibres, *Journal of Metals, Materials and Mineral*, 2008, 18: 85-91.
104. Colilla M., Manzano M., Vallet-Regí M. Recent advances in ceramic implants as drug delivery systems for biomedical applications, *International Journal of Nanomedicine*, 2008, 3: 403-414.

105. Cosijns A., Vervaet C., Luyten J., Mullens S., Siepmann F., Hoorebeke L. V., Masschaele B., Cnudde V., Remon J.P. Porous hydroxyapatite tablets as carriers for low-dosed drugs, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2007, 67: 498-506.
106. Im S. H., Park O. O. Fabrication of Polymeric Hollow Spheres Having Macropores by a Quenching and Sublimation Process, *Journal of Macromolecular Research*, 2003, 11: 518-522.
107. Zhao X. S. Novel porous materials for emerging applications, *Journal of Materials Chemistry*, 2006, 16: 623-625.
108. Xu H.T., Wang X. S., Tao L.M. Wu S. X. Fabrication and sustained release properties of porous hollow silica nanoparticles, *Science China Chemistry*, 2010, 53: 556-561.
109. Otsuka M., Tokumitsu K., Matsuda Y. Solid dosage form preparations from oily medicines and their drug release: effect of degree of surface modification of silica gel on the drug release from phytonadione-loaded silica gel, *Journal of Controlled Release*, 2000, 67:369-384.
110. Gani R., Jiménez-González C., ten Kate A., Crafts P.A., Jones M., Powell L., Atherton J.H. Cordiner J.L., A modern approach to solvent selection, *Journal of Chemical Engineering*, 2006, 113: 30-43.
111. Ali S.H. Measurement and prediction of pyrene solubility in pure, binary, ternary and quaternary solvent systems, *Journal of Fluid Phase Equilibria*, 2008, 264: 29-44.
112. Hancock B.C., York P. Rowe R.C., The use of solubility parameters in pharmaceutical dosage form design, *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 148: 1-21.
113. Florence A.T., Attwood D., *Physicochemical principle of pharmacy*, the Macmillan press LTD, London, 1998, 212.
114. Linnell T., Riikonen J., Salonen J., Kaukonen A.M., Laitinen L., Hirvonen J., Lehto V.P. Surface chemistry and pore size affect carrier properties of mesoporous silicon microparticles, *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, 343: 141-147.
115. Kaukonen A.M., Laitinen L., Salonen J., Tuura J., Heikkilä T., Linnell T., Hirvonen J., Lehto, V. P. Enhanced in vitro permeation of furosemide loaded into thermally carbonized mesoporous silicon (TCPSi) microparticles, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2007, 66: 348-356.
116. Bahl D., Bogner R., Amorphization of indomethacin by co-grinding with neusilin US2: amorphization kinetics, physical stability and mechanism, *Journal of Pharmaceutical Research*, 2006, 23: 2317-2325.
117. Salonen J., Laitinen L., Kaukonen A.M., Tuura J., Björkqvist M., Heikkilä T., Vähä-Heikkilä K., Hirvonen J., Lehto, V. P. Mesoporous silicon microparticles for oral drug delivery: loading and release of five model drugs, *Journal of Controlled Release* 2005, 108: 362-374.
118. Guo P., Martin C. R., Zhao Y., Ge J., Zare R. N. General method for producing organic nanoparticles using nanoporous membranes, *Journal of Nanotechnology Letters*, 2010, 10: 2202-2206.
119. Kumar D.S., Banji D., Madhavi B. B., Bodanapu V., Dondapati S., Sri A. P.I Nanostructured porous silicon-a novel biomaterial for drug delivery, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* , 2009, 1: 1-9.
120. Behnoush B., Bazmi E., Taghaddosinejad F. Carbamazepine poisoning and effect of multiple-dose activated charcoal, *Journal of Acta Medica Iranica*, 2009, 47: 1-14.
121. Martz P. Rethinking routine use of activated charcoal, *Journal of Toxicology Today*, 2008, 10: 1-4.
122. Larue C., Gueraud V., Rivat C. Suitable hollow fibre immunobioreactors for specific ex vivo removal of antibodies and antigens from plasma, *Journal of Clinical and Experimental Immunology*, 1985, 62: 217-224.
123. Malik D.J., C.Webb, R.G. Holdich, J.J. Ramsden, G.L. Warwick, I. Roche, D.J. Williams, A.W. Trochimczuk, J.A. Dale, N.A. Hoenich synthesis and characterization of size-selective nanoporous polymeric adsorbent for blood purification, *Journal of Separation and Purification Technology*, 2009, 66: 578-585.
124. Asada T., Oikawa K., Kawata K., Ishihara S., Iyobe T., Yamada A. Study of removal effect of bisphenol A and β -estradiol by porous carbon, *Journal of Health Science*, 2004, 50: 588-593.