

نقش نانو اکسیدهای فلزی و نافلزی در بهبود ویژگی فیزیکی داروها برای فرمول بندی دارو

سمیه گل صنم^۱ و علی اکبر طرلانی^{۲*}

۱. دانشجوی دکترای شیمی معدنی، پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران، تهران، ایران.

۲. دانشیار شیمی معدنی، پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران، تهران، ایران.

دریافت: فروردین ۱۴۰۲ بازنگری: خرداد ۱۴۰۲ پذیرش: خرداد ۱۴۰۲



10.30495/JACR.2023.1984362.2116



20.1001.1.27835324.2023.17.1.1.9

چکیده

در این مقاله مروری به نقش ترکیب‌های متخلخل اکسیدی معدنی به‌عنوان حامل داروها برای بهبود ویژگی فیزیکی داروها پرداخته شده است. حلالیت و نفوذپذیری داروها در دستگاه گوارش از عوامل تعیین‌کننده فراهمی‌زیستی خوراکی داروها است. همواره داروهایی وجود داشته‌اند که به‌منظور تهیه یک فرمول مناسب خوراکی، نیاز به بهینه‌سازی حلالی آن‌ها بوده است. امروزه در نتیجه پژوهش‌های گسترده و پیدایش داروهای جدید، تعداد داروهای که مشکل حلالیت دارند، افزایش یافته‌اند مانند برخی داروهای قلبی که در طبقه دوم داروها قرار دارند و حلالیت ناچیز دارند. حلالیت پایین این نوع داروها موجب ایجاد محدودیت درمانی شده است، زیرا برای افزایش تاثیرگذاری این داروها مجبورند چنده بیشتر از دارو را تجویز کنند که موجب می‌شود دارو در خون تجمع یابد و در دیواره رگ‌های خونی رسوب کند. بنابراین، داروها برای بهبود عملکرد خود نیاز به حامل دارویی دارند. سامانه‌های دارورسانی شامل نانوذره‌های زیست تخریب‌پذیر بسیار، ریشال‌های بسیار، نانوذره‌های جامد، نانولپوزوم‌ها، دندریمرها، نانوذره‌های مغناطیسی و نقاط کوانتومی از دهه‌های پیشین برای این منظور استفاده شده‌اند، ولی در چند سال اخیر، استفاده از اکسیدهای فلزی و نافلزی در سامانه‌های دارورسانی نوین مورد توجه دانشمندان قرار گرفته است. این ترکیب‌های متخلخل معدنی در مقایسه با سایر ترکیب‌های متداول، می‌توانند مزایای بسیاری شامل بهبود حلالیت و پایداری، امکان واپایش چنده مصرفی دارو، واپایش سینتیک رهایش دارو، رساندن دارو به بافت هدف، کاهش عوارض جانبی، افزایش زیست سازگاری دارو و غیره داشته باشند. بنابراین، استفاده از سامانه‌های نوین دارورسانی بر پایه نسل جدید اکسیدهای فلزی و نافلزی برای بهبود حلالیت، نفوذپذیری و زیست‌سازگاری داروها، گامی مهم و پایه‌ای در فرمول بندی داروها است که در این مقاله بررسی شده است.

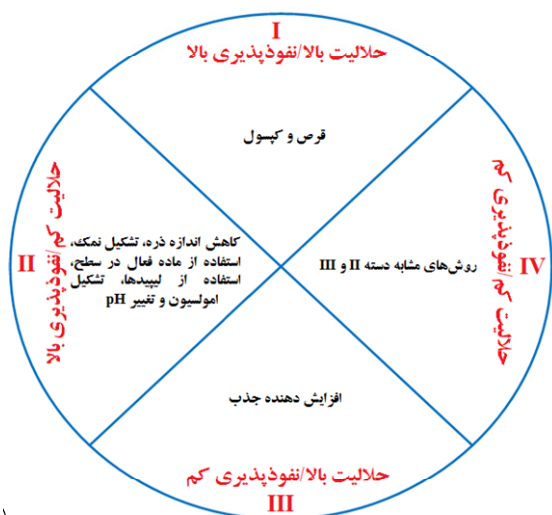
واژه‌های کلیدی: دارورسانی، اکسیدهای فلزی و نافلزی، حلالیت، زیست‌سازگار، آلومینا.

مقدمه

عامل‌های سطحی، امکان تغییر در اندازه سطح و قطر حفره، امکان تغییر در قدرت اسیدی و بازی سطح، به‌صرفه‌بودن سنتزها و قابلیت تجاری سازی سنتزها بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. در این مقاله مروری به معرفی مقالاتی در این حوزه جدید پرداخته شده است.

طبقه‌بندی گروه‌های دارویی (BCS^1)

درک کامل از ویژگی فیزیکی و شیمیایی داروها کمک شایان‌ذکری به شناخت داروها می‌کند. در BCS داروها برپایه حالیت و نفوذپذیری به چهار گروه متفاوت تقسیم می‌شوند که در شکل ۱ طرحواره‌ای کلی از آن نشان داده شده است [۸].



شکل ۱ طبقه بندی داروها برپایه حالیت و نفوذپذیری

۱- حالییت بالا/نفوذپذیری بالا

مانند: متوپرولول، پروپرانولول، و تتوفیلین بسیار محلول هستند و هیچ نوع محدودیت خوراکی ندارند و به شکل قرص و کپسول موجود هستند.

زمانی که داروهای خوراکی به شکل جامد (قرص یا کپسول) تجویز می‌شوند، ابتدا باید در مایعات گوارشی آزاد و حل شوند تا بتوانند جذب شوند. هر چند سرعت بازشدن قرص یا کپسول از اهمیت ویژه‌ای در جذب دارو برخوردار است، ولی مهم‌ترین عامل اولیه سرعت انحلال دارو است. داروهایی که سرعت انحلال بالایی دارند، به‌صورت محلول در دستگاه گوارش حضور دارند و سرعت جذب آن‌ها بیشتر به توانایی عبور دارو از سدهای غشایی بستگی دارد. اگر سرعت انحلال دارو به لحاظ ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی پایین باشد، در این صورت فرایند انحلال، مرحله محدودکننده جذب و یکی از مهم‌ترین عوامل تعیین‌کننده سرعت جذب در داخل بدن خواهد بود و فرایند انحلال کندترین مرحله است که دارو برای آزادشدن از شکل دارویی و ورود به داخل جریان خون طی می‌کند [۱ و ۲]. روش‌های دارورسانی جدید، شرکت‌های داروسازی را قادر می‌سازد تا فرمول جدیدی را توسعه داده و داروهای قدیمی را دوباره طراحی کنند که این موضوع می‌تواند اثرات جانبی دارو را کاهش دهد. سامانه‌های دارورسانی جدید، ممکن است استفاده از سامانه‌های شیمیایی یا زیستی خاصی را که پیش از این به خاطر سمیت یا به خاطر ناتوانی در هدایت آن استفاده نمی‌شد، امکان‌پذیر کند. برای مثال، در آزادسازی داروهای شیمی درمانی برای تومورها، هدف‌گیری مستقیم دارو که با کاهش اثرات جانبی سامانه‌ای همراه است، امکان‌پذیر شده است.

تاکنون روش‌های به‌کاررفته برای دستیابی به آزادسازی واپایش‌شده دارو، بر پایه استفاده از نانو ساختارهای زیستی، بسپارهای سنتزی و طبیعی (زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌تخریب‌ناپذیر) [۳] مورد توجه بوده است و در سال‌های اخیر، ترکیب‌های حفره‌دار معدنی از جمله اکسیدهای فلزی و نافلزی مانند Al_2O_3 [۴]، SiO_2 [۵]، TiO_2 [۶]، اکسیدهای مختلط [۷] و غیره به علت داشتن ویژگی‌هایی مانند نانوبودن، پایداری شیمیایی، پایداری گرمایی، زیست‌سازگاری، قابلیت اصلاح

طبقه ۲- حلالیت کم/نفوذپذیری بالا

مانند: سیکلوسپورین، گریزوفلووین، ایتراکونازول و سلوکوسیب که زیست‌سازگاری آن‌ها وابسته به مقدار حلالیت‌شان دارد، به طوری که تغییر کوچکی در افزایش حلالیت موجب تغییر چشمگیری در افزایش مقدار زیست‌سازگاری می‌شود [۹].

طبقه ۳- حلالیت بالا/نفوذپذیری کم

مانند: آنتولول، سایمتیدین، و متفورمین که این نوع از داروها برای نفوذ به غشای دستگاه گوارش ناتوان هستند. در نتیجه تأثیر درمانی بسیار کمی دارند. افزایش نفوذپذیری به کمک اسید چرب، نمک‌های صفاوی و مواد قندی انجام می‌شود [۱۰].

طبقه ۴- حلالیت کم/نفوذپذیری کم

از آنجایی که هر دو عامل حلالیت و نفوذپذیری کم است، عواملی مانند مقدار اسید معده، مدت زمان خالی‌بودن معده نقش بسیار مهمی در مقدار جذب دارند.

اکسیدهای فلزی و نافلزی

به دلیل اهمیت روز افزون کاربرد سامانه‌های حمل دارو، پژوهش‌ها بر توسعه سامانه‌هایی متمرکز شده است که به لحاظ ساختار پایدار بوده و قادر به حمل حجم زیاد دارو بدون مشکل رهایش زود هنگام به بافت‌های هدف هستند. از این رو، در سال‌های اخیر نانوذره‌های معدنی متخلخل به دنبال کاربردهای قابل توجه در رهایش دارو به عنوان ابزار مناسب دارورسانی شناخته شده‌اند [۱۱]. نانوذره‌ها مزایایی مانند عدم نیاز به شرایط ویژه و امکان تهیه راحت آن‌ها با اندازه، شکل و تخلخل موردنظر را دارند. افزون بر آن، سطوح آن‌ها را می‌توان به سادگی با گروه‌های عاملی اصلاح کرد [۱۲]. همچنین، مولکول‌های دارویی بارگذاری شده در آن‌ها به صورت مؤثری در برابر تغییرهای القا شده با pH و دما، محافظت می‌شوند. این ذره‌ها شامل سیلیکا (SiO_2)، تیتانیا (TiO_2)، آلومینا (Al_2O_3) و اکسیدهای مختلط هستند و به دلیل سازگاریشان با سامانه‌های زیستی شناخته شده‌اند [۵ تا ۹].

اهمیت فرمول‌بندی داروها با اکسیدهای فلزی و نافلزی

اطلاع از رفتار شیمیایی و فیزیکی ترکیب‌های دارویی، نقش بسیار مهمی در غربالگری و جداسازی داروها بر پایه حلالیت در آب دارد [۱۸]. در سال‌های اخیر کشف داروهای کم محلول به طور چشمگیری افزایش یافته است و تا امروز حدود ۷۰٪ از داروها کم‌محلول هستند [۱ و ۲]. مشکلاتی در راستای حلالیت کم داروها ایجاد می‌شود که برای مثال، می‌توان به زیست‌سازگاری پایین داروهای خوراکی، افزایش مصرف دارو در روز و در نهایت رسیدن به سطح سمی داروی مصرفی و کاهش سازگاری بدن بیمار با دارو اشاره کرد [۱۹]. مشکل دیگری که کم‌محلول بودن دارو به وجود می‌آورد، فرمول‌بندی دارو است. مهم‌ترین محدودیت این نوع داروها (داروهای کم‌محلول) در محیط‌های آزمایشگاهی این است که در محیط‌های زیستی بدن، بدون آنزیم حل نمی‌شوند و نتیجه‌های به‌دست‌آمده را دچار خطا می‌کنند. همچنین، موجب کاهش کیفیت نتیجه‌های به‌دست‌آمده از روند رهایش دارو در بدن موجود زنده می‌شوند. روش‌های نوینی برای افزایش حلالیت این داروها بررسی شده که شامل تغییر در ساختار شیمیایی دارو و یا افزایش یک گروه قطبی به ساختار مولکول دارویی در مرحله بهینه سازی دارو است [۲۰]. مقدار نفوذپذیری دارو به طور مستقیم به مقدار حلالیت دارو بستگی دارد. در نتیجه با افزایش حلالیت دارو، می‌توان مقدار نفوذپذیری را نیز تغییر داد. به طور روشن می‌توان افزون بر چیرگی بر مشکلات و محدودیت‌های ناشی از کم‌محلول بودن، مقدار نفوذ و جذب دارو را به صورت چشمگیری افزایش داد [۲۱].

معادله نویز-ویتنی^۱، عوامل مؤثر بر سرعت انحلال را سطح مؤثر دارو، ضریب نفوذ، ضخامت لایه انتشار، اشباع شدگی محلول دارویی، مقدار داروی حل شده در محلول، و مقدار حجم کل محلول می‌داند [۱۹]. برای افزایش حلالیت داروهای طبقه دوم کوشش‌های دیگری نیز، نظیر اصلاح بلوری

1. Noyes Whitney equation

دارورسانی بر پایه نانوذره‌های آلومینا

آلومینا فازهای متفاوتی دارد که شناخته‌شده‌ترین و پرکاربردترین ترکیب آن، گاما-آلومینا (آلومینا) است. آلومینا می‌تواند در pH های متفاوت رفتارهای اسیدی یا بازی از خود نشان دهد. در نقطه ایزوالکتریک (IEP) خود که در pH های کمی بالاتر از ۸ رخ می‌دهد به شکل خنثی است. در pH های اسیدی‌تر یک پروتون گرفته و ویژگی تبادل آنیون پیدا می‌کند و در pH های بالاتر از نقطه ایزوالکتریک بار منفی گرفته و به مبادله‌کننده کاتیون تبدیل می‌شود. گروه‌های هیدروکسیل آن بسته به این که در چه محیطی (اسیدی یا بازی) قرار گیرند، رفتار آریختی از خود نشان می‌دهند [۳۴ و ۳۵]. این ترکیب از سطح ویژه به نسبت بالا، پایداری گرمایی-شیمیایی مطلوب، نقطه ذوب بالا و مقاومت مکانیکی خوبی برخوردار است و از آن می‌توان در کاربردهای صنعتی به‌عنوان پایه کاتالیست (برای مثال، پایه کاتالیست‌های پلاتین، نیکل و کبالت در پالایش مواد نفتی)، جاذب رطوبت (برای خشک کردن هوا و گازهایی مانند آرگون)، عایق الکتریکی و به‌تازگی به‌عنوان یک حامل دارو در سامانه دارورسانی استفاده کرد. از این رو، تلاش‌های زیادی برای سنتز ترکیب مزوحفره‌ای این ماده صورت گرفته است [۳۶ تا ۴۳].

در یک رویکرد جدید، فروزنده-مهر و همکارانش [۴۴] مواد آلومینا بسیار متخلخل (HiPAs) را از ریشال^۴ های متورم CTAB^۵ یا دانه‌های ویزیکولی CTAB/دی‌کربوکسیلیک اسید (دی‌اسیدها با ۸ و ۱۰ اتم کربن) به‌عنوان قالب‌های جدید سنتز، استفاده کردند. در غیاب دی‌کربوکسیلیک اسیدها، ریشال‌های متورم شده CTAB در محلول اتانول آبی تشکیل کره‌های توخالی مزومتخلخل گاما آلومینا (HiPA-CT) با سطح بالا (۳۹۴ مترمربع بر گرم) و حجم منافذ بسیار بزرگ (۱/۸ سانتی‌مترمکعب بر گرم) بودند. قابل توجه است که مجموعه‌های ویزیکولی بزرگ تجمع‌یافته بین دی‌کربوکسیلیک

[۱۹]، کاهش اندازه ذره‌ها [۲۲]، خود حل شونده‌گی [۲۳]، تغییرهای pH [۲۴]، آریخت^۱ شونده‌گی [۲۵] انجام گرفته است. تغییر ساختار شیمیایی دارو و یا افزایش یک گروه قطبی به ساختار مولکول دارو در مرحله بهینه‌سازی دارو و همچنین، برقراری پیوند شیمیایی با یک بستر نانوحفره‌ای با یک حلال مناسب و انتقال و محافظت از دارو در طی رهایش، به‌صورت واپایش شده است.

در درمان یک بیماری، رساندن غلظت کافی از یک ماده مؤثره، به بافت و یا بافت‌هایی که به درمان نیازمندند، لازم و به‌طور معمول بروز فعالیت داروشناسی^۲ و اثرات درمانی به غلظت دارو در بافت هدف، وابسته است. از آنجا که سامانه‌های دارورسانی معمولی ماده مؤثره خود را به سرعت آزاد کنند، برای تثبیت غلظت دارو در هدف، تجویز مکرر آن‌ها توصیه می‌شود. در این راستا، اساس طراحی سامانه‌های آهسته‌رهش بر این است که دارو به‌تدریج و به مقدار معینی آزاد شود، به گونه‌ای که در ابتدا مقدار اولیه‌ای از دارو آزاد شود و در پلاسما غلظت معینی از دارو را فراهم کند. پس‌از آن، آزاد شدن دارو بر پایه یک روند مشخص به نحوی انجام گیرد که سرعت داروی آزاد شده با سرعت حذف آن از بدن برابر باشد تا غلظت دارو در پلاسما ثابت بماند. سامانه‌های آهسته‌رهش افزون بر جلوگیری از ایجاد غلظت سرمی بالای دارو، می‌توانند غلظت ماده دارویی را در خون برای مدت طولانی در سطح درمانی نگه‌داشته و بدین ترتیب از تکرار مصرف دارو جلوگیری کنند [۲۶ و ۲۷]. با این توصیف، اکسیدهای فلزی و نافلزی به‌دلیل مزایای یادشده می‌توانند با افزایش حلالیت دارو در محیط‌های معده، روده و خون موجب کاهش چنده^۳ مصرفی دارو و به دنبال آن موجب افزایش اثربخشی دارو شوند. در این مقاله، برخی از گزارش‌ها در این حوزه معرفی می‌شوند.

1. Amorphous

2. Pharmacology

3. Dose

4. Micelle

5. Cetyltrimethylammonium bromide (CTAB)

در پژوهش آن‌ها، دو ماده سطح‌فعال به‌طور هم‌زمان استفاده شدند تا اثر سینرژی آن‌ها بر آلومینا سنتزی مشاهده شود. متغیرهای سنتز مانند استفاده از دو ماده سطح‌فعال و تغییر نسبت آن‌ها این امکان را می‌دهند که آلومینا متخلخل با انواع مساحت سطح، قطر و حجم حفره به‌دست آید و چنانچه به‌عنوان حامل داروی کم‌محلول استفاده شوند، تنوع زیادی در آزادسازی دارو به‌وجود می‌آید. در صورت تجاری‌سازی نانودارو نیز، امکان انتخاب بهترین فرمول از بین نانوحامل‌های سنتز شده وجود دارد. همچنین، اثر مقادیر متفاوت $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ بر ریخت‌شناسی، اندازه منافذ و سطح نمونه‌ها به دقت بررسی شد. نمونه‌های به‌دست‌آمده دارای مساحت سطح بالا (تا ۴۱۵ مترمربع بر گرم)، حجم حفره بزرگ (تا ۲ سانتی‌مترمکعب بر گرم) و قطر حفره بزرگ (تا ۲۳ نانومتر) هستند. نتیجه‌ها نشان داد که حجم منافذ بالاتر (۲ سانتی‌مترمکعب بر گرم) زمانی که فقط تترابوتیل‌آمونیم برومید (یعنی NPA-100) استفاده شود نسبت به زمانی که تنها P123 یعنی NPA-0 (۰/۵ سانتی‌مترمکعب بر گرم) به‌عنوان قالب استفاده شود، به‌دست می‌آید. این بسترهای جدید، برای نخستین بار، به‌عنوان یک میزبان معدنی برای مهمان با حلالیت ضعیف کورکومین (CUR^3) (با عصاره زردچوبه) استفاده شد. تجزیه و تحلیل XRD حالت آریخت CUR را پس از بارگیری در NPA ها تأیید کرد که نشان‌دهنده پراکندگی کامل دارو در منافذ بود. رفتار آزادسازی در شرایط آزمایشگاهی این ترکیب‌ها در مایع شبیه‌سازی شده معده ($\text{pH} = 1/2$, SGF^۱) و مایع شبیه‌سازی شده روده ($\text{pH} = 6/8$, SIF^۲)، مطالعه شد. نتیجه‌ها نشان داد که آزادسازی کورکومین نامحلول زمانی که بر آلومینا با حجم منافذ فوق‌العاده تثبیت شد به ۸۰٪ در SGF رسید. افزون‌بر آن، این حامل جذب دارویی بالایی را نشان داد. قابلیت NPA-100@CUR در محافظت از سلول‌های SH-SY5Y در برابر فشار اکسایشی با

اسیدها و CTAB توده‌های نانوذره‌های آلومینا مزومتخلخل با ویژگی‌های منفذ قابل تنظیم و بی‌سابقه (مساحت سطح ۴۱۵ تا ۷۳۵ مترمربع بر گرم و حجم منافذ بی‌مانند ۱/۳۷ تا ۲/۵۷ سانتی‌مترمکعب بر گرم) تشکیل دادند که جزو بالاترین تخلخل‌ها برای آلومینا سنتز شده به روش سل-ژل است.

در سال ۲۰۰۹ شوپنها کاپور و همکارانش از بستر آلومینا تجاری برای ساخت نانوداروی ایبوپروفن استفاده کردند. آن‌ها تأثیر عامل‌دار کردن با گروه‌های عاملی متفاوت را در رهایش دارو بررسی کردند [۳۷]. در سال ۲۰۱۳ سیلویا ناستاس و همکارانش از بستر آلومینا برای ساخت نانوداروی آمیکسین استفاده کردند و تأثیر ترکیب آلومینا با سیلیکا و درصد‌های متفاوت آن در رهایش دارو را بررسی کردند. نتیجه‌ها نشان داد که با بیشتر شدن درصد آلومینا، رهایش دارو افزایش پیدا کرد [۳۸]. در سال ۲۰۱۶ مارگاریتا دل آرکو و همکارانش از آلومینا برای ساخت نانوداروی کتوپروفن استفاده کردند و توانستند این دارو را آهسته‌رهش کنند. در این پژوهش آن‌ها آلومینا با روش‌های متفاوت سنتز شد. (پیش ماده‌ها، حلال‌ها و مواد سطح‌فعال متفاوت) داروی کتوپروفن بر این بسترها بارگذاری شد و رهایش این نانوداروها و داروی تنها با یکدیگر مقایسه شدند. آن‌ها مشاهده کردند داروی خالص در همان لحظه‌های اولیه ۱۰۰٪ آزاد و به اصطلاح آزادسازی دارو به صورت انفجاری انجام می‌شود. زمانی که از بستر آلومینا استفاده شد، رهایش دارو تا ۲۰ ساعت ادامه داشت و به صورت آهسته‌رهش در آمد که در دارورسانی اهمیت بسیار بالایی دارد [۳۹].

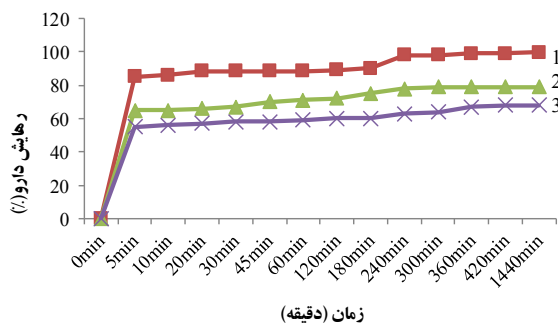
در یک روش جدید، عالم و همکارانش [۴۰] یک سری از مواد نانوحفره‌های آلومینا (NPA)^۱ را با روش خودآرایی ناشی از تبخیر^۲ در حضور درصد‌های وزنی متفاوت تترابوتیل‌آمونیم برومید ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$) و P123 (۰، ۲۴، ۳۰، ۵۶ و ۱۰۰) به‌عنوان عوامل هدایت‌کننده ساختار دوگانه، طراحی و توسعه داده شدند.

1. Nanoporous alumina
4. Simulated gastric fluid

2. Evaporation-induced self-assembly method
5. Simulated intestinal fluid

3. Curcumin

بهرتر از ۵۰٪ بارگیری دارویی بود. روند حلالیت در سه محلول شبیه‌سازی‌شده بدن به ترتیب به صورت $SIF > SBF > SGF$ بود. انتشار کمتر دارو در SGF یک مزیت است، زیرا می‌تواند عوارض جانبی زخم معده را کاهش دهد. همه نمونه‌های فرمول بندی‌شده حلالیت بیشتری در مایعات بدن نسبت به سلوکوسیپ خالص نشان دادند. آزمایش‌های درون‌تنی نشان داد که $GamAl-$ و $NH_2-CEL-16\%$ و $Gam-Al-CEL-50\%$ به‌طور موثری درد را در موش‌ها در مقایسه با سایر فرمول‌ها و سلوکوسیپ خالص کاهش می‌دهند. می‌توان نتیجه گرفت که آلومیناهای سنتزی در مقایسه با SBA و آلومینا تجاری دارای قابلیت توسعه بیشتر در آینده هستند. شکل ۲ مقایسه نمودار آزادسازی در SBF ، روش مرطوب^۲ مربوط به گاما-آلومینا-سلوکوسیپ، مزومتخلخل آلومینا چینش‌یافته-سلوکوسیپ و آلومینا تجاری-سلوکوسیپ را نشان می‌دهد.



شکل ۲ مقایسه نمودار آزادسازی در SBF ، روش مرطوب مربوط به گاما-آلومینا-سلوکوسیپ (1)، مزومتخلخل آلومینا چینش‌یافته-سلوکوسیپ (2) و آلومینا تجاری-سلوکوسیپ (3)

در گزارشی دیگر در زمینه آلومینا و دارورسانی، عابدی و همکارانش [۴۳] در یک روش جدید برای فرمول‌بندی و انتشار داروهای کم‌محلول، گاما-آلومینا با تنوع معماری منافذ از یک مسیر آسان و ارزان و بدون استفاده از هیچ افزودنی از جمله

سم ۶-OHDA که موجب پارکینسون می‌شود، مورد آزمایش قرار گرفت. نتیجه‌ها نشان داد که فرمول، سمیت ۶-OHDA را خنثی می‌کند و بقای سلولی را به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌دهد. این بدین معنی است که عصاره زردچوبه نامحلول که با فرمول جدید، حلالیت و فراهم‌زیستی آن به حدود ۱۰۰٪ رسیده باشد، می‌تواند با محافظت از سلول‌های بنیادی یادشده موجب تأخیر در ایجاد بیماری پارکینسون در افراد آماده به این بیماری شود.

خضرای و همکارانش [۴۱]، سلوکوسیپ (CEL) به‌عنوان داروی بسیار کم‌محلول در آب، ۱۶ و ۵۰ درصد (وزنی/وزنی) را با روش آغشته‌سازی بر انواع نانو ساختارهای آلومینا مانند گاما-آلومینا سنتز شده با سل-ژل (Gam-Al)، گاما-آلومینا سل-ژلی عامل‌دار شده ($Gam-Al-NH_2$)، آلومینا نانومتخلخل چینش‌یافته (Onp-Al) بارگیری کردند [۴۲]. سپس، نتیجه‌ها با آلومینایی تجاری (Com-Al) و $SBA-15$ (SBA) مقایسه شدند. مطالعه‌های آزمایشگاهی در مایع بدن شبیه‌سازی‌شده (SBF^1) مایع معده شبیه‌سازی‌شده (SGF) و مایع روده شبیه‌سازی‌شده (SIF) انجام شد. مطالعه درون‌تنی بر موش‌های صحرایی نر ویستار در شرایط استاندارد انجام شد. الگوهای XRD نشان داد که ۵۰٪ نمونه‌های بارگذاری‌شده حاوی سلوکوسیپ توده بوده و حلالیت آن در مایعات بدن کمتر از نمونه‌های بارگذاری شده ۱۶ درصدی است. در مورد نمونه‌های بارگذاری شده ۱۶ درصدی، حلالیت دارو در سه نوع مایعات شبیه‌سازی‌شده بدن به‌ترتیب زیر است:

$$CEL_{Gam-Al-CEL} > Onp-Al-CEL > Com-Al-CEL > SBA$$

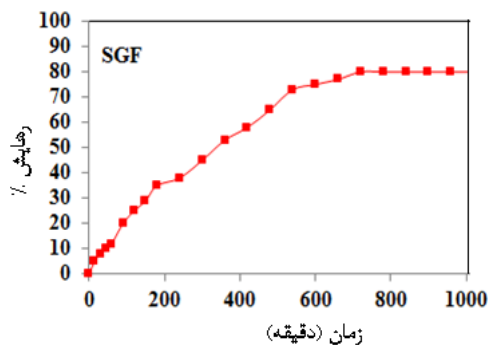
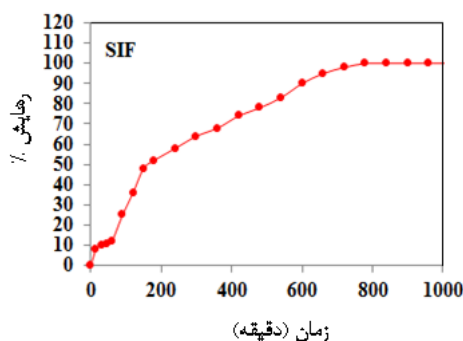
حلالیت سلوکوسیپ در SBF درحالتی که به‌عنوان $Gam-Al-CEL-16\%$ ، $Onp-Al-CEL-16\%$ و $Gam-Al-NH_2-CEL-$ ۱۶٪ فرمول‌بندی شد، به‌ترتیب تا ۹۸، ۸۸ و ۹۰٪ به‌دست آمد که

1. Simulated body fluid

2. Wetness

نانوپودرهای ۵ تا ۱۰۰ نانومتر) شد. این تخلخل‌های پراکنده به‌عنوان بستر داروی نیفدیپین (نامحلول در محیط‌های بدن) برای افزایش آزادسازی و حلالیت این داروی نامحلول در مایع شبیه‌سازی‌شده معده و مایع روده استفاده شد. این شرایط منجر به هشت نمودار انتشار متفاوت برای این داروی قلبی شد. نانودارو AIN-Fa(500)@Nif به‌عنوان بهترین مورد، رهایش ۱۰۰٪ پایدار را پس از ۱۳ ساعت غوطه‌ورسازی در مایع شبیه‌سازی‌شده روده نشان داد (شکل ۳). در نهایت، پتانسیل فرمول مذکور در محافظت از سلول‌های SH-SY5Y در برابر فشار اکسایشی ناشی از سم پارکینسونی ۶-OHDA مورد آزمایش قرار گرفت و مشخص شد که داروی فرمول‌بندی‌شده، سمیت ۶-OHDA را خنثی می‌کند و بقای سلول بنیادی را به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌دهد.

ماده سطح‌فعال یا حلال آلی، تنها با تغییر متغیرهای سنتزی مانند نوع یون مخالف (نیترات و سولفات)، دمای کلسینه‌کردن (۵۰۰ °C و ۸۰۰ °C)، و سرعت افزودن عامل رسوب‌دهنده (۲ و ۷ ساعت یا سریع و آهسته) سنتز کردند. در این راستا، نمونه‌هایی با نام AIS-، AIS-Fa(500)، AIN-Si(500)، AIN-Fa(500) و AIS-Fa(800)، AIN-Si(800)، AIN-Fa(800)، Si(500) و AIS-Si(800) سنتز شدند. در این پژوهش نیز با یک روش جدید و تغییر متغیرهای یادشده، انواع تخلخل آلومینا برای تولید انواع فرمول داروی قلبی نیفدیپین به‌دست آمد. عامل‌های سنتزی منجر به آلومینایی نانومتخلخل با مساحت سطح بین ۳۴ تا ۲۰۳ مترمربع بر گرم، اندازه منافذ در گستره ۴-۴۵ نانومتر، بار پتانسیل زتا مثبت و منفی (برای ماده اولیه آلومینیم نیترات و آلومینیم سولفات) و همچنین، ریخت‌های ساختاری متفاوت



شکل ۳ مقایسه نمودار رهایش نانوداروی AIN-Fa(500)@Nif در دو محیط SIF و SGF

برون‌تن در محیط شبیه‌سازی‌شده معده و روده بررسی کردند. نتیجه این بررسی بیانگر آن بود که بیشینه مقدار رهایش دارو در pH های اسیدی، ۹۰٪ است.

در کار دیگری ایثاری و همکارانش [۴۵] در یک روش جدید، به دنبال توسعه در شیمی اکسید فلز، ایوپروفن به‌عنوان داروی پادالتهاب غیراستروئیدی را برای واپایش رهایش دارو در نانومتخلخل گاما-آلومینا متخلخل مشتق‌شده از سنتز سل-ژل

در پژوهشی دیگر با نانوحامل آلومینا، عالم و همکارانش [۴۴] نانوساختارهای جدید آلومینا مزوحفره در محیط اسیدی و بازی به روش خودآرایی تبخیر القایی را سنتز کردند و اثر ماد فعال سطح PS-PVP غیر یونی و CTAB کاتیونی را بر ویژگی‌های فیزیکی آلومینا سنتزی بررسی کردند. آن‌ها سپس داروی کم‌محلول کورکومین را بر نانوساختارهای آلومینا جدید سنتزی بارگذاری کردند و مقدار رهایش آن را به صورت

راتیناوال و همکارانش [۴۹] با طراحی و ساخت SBA-15 آمین‌دار شده با الکتروریسی همراه با PVA (پلی‌وینیل الکل) و کورکومین، یک ترکیب فیتوشیمیایی مشتق شده از گیاه را برای بررسی ویژگی پادمیکروبی، پادالتهابی و ترمیم زخم‌های پوستی، تهیه کردند. SBA-15 آمین‌دار شده با تخلخل بالا و ویژگی‌های زیست‌سازگار، حلالیت داروی آب‌گریز کورکومین را افزایش می‌دهد و به آزادسازی آن به شیوه‌ای واپایش شده کمک می‌کند. نتیجه‌های فعالیت پادباکتریایی در برابر باکتری اشرشیاکلی گرم منفی و باسیلوس سوبتیلیس گرم مثبت، منطقه مهار مشخصی را نشان می‌دهد. داربست‌های نانوفیبری PVA با SBA-15 عامل‌دار شده با آمین، سازگاری سلولی را در شرایط آزمایشگاهی افزایش می‌دهند. مطالعه‌های سازگاری زیستی که از تجزیه و تحلیل دورن‌تنی با موش‌های صحرایی ماده و دستار بررسی شد، ۹۸٪ انقباض زخم را با ترمیم زخم بدون اینکه جای زخم باقی بماند، برای نانوداربست‌های SBA-15 دارای عامل آمین در عرض ۱۸ روز نشان داد. نتیجه‌های تجزیه و تحلیل آسیب‌شناسی بافتی^۱ از راه رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین و ماسون تری کروم، پوشش دوباره بافت، تشکیل بافت دانه‌بندی و کلاژن را تأیید می‌کند. بنابراین، داربست نانوالیافی PVA/NH₂-SBA-(5%)/Cur با بار مثبت و منفی بر سطح سلولی برهم‌کنش دارد و چسبندگی و تکثیر سلولی را افزایش می‌دهد که روند بهبود زخم را تسریع می‌کند.

در مطالعه دیگری الاگسان و همکارانش [۵۰] مواد سیلیکا مزومتخلخل عامل‌دار شده با آمیدوکسیم (AMI) (SBA-15 @ AMI NPs) را با روش‌های اصلاح سطح، سنتز کردند. این روش اجازه می‌دهد تا غلظت بالاتری از گروه‌های لیگاند آمیدوکسیم به سطح SBA-15 بدون تأثیر بر ریخت‌شناسی ایجاد شود. سپس بارگذاری دارو و رفتار آزادسازی پاسخگو به pH نانوذره‌های SBA-15@AMI را با داکسوروبین به‌عنوان داروی پادسرطان مدل بررسی کردند.

با روش انتشار در محیط کاراندام‌شناختی سیر شده، پخش کردند. نتیجه‌ها نشان داد که مولکول‌های دارو به خوبی در منافذ توزیع شده‌اند. ۲۵ و ۵۰٪ وزنی ایوپروفن برای آزمایش رهاسازی دارو تهیه شد که با روش UV-Vis بررسی شد. سینتیک انتشار در مایع شبیه‌سازی شده خون (SBF)، مایع شبیه‌سازی شده روده (SIF) و مایع شبیه‌سازی شده معده (SGF) به‌دست آمد. حلالیت دارو پس از ۴ ساعت زمان بارگذاری برای ۲۵٪ (γ-Al-IBU25) و ۸۴٪ (γ-Al-IBU50) به ترتیب به ۹۰ و ۸۴٪ رسید. این نتیجه‌ها با آلمینا تجاری گزارش شده با مقدار کم رهاسازی ۲۵٪ قابل مقایسه است. درصد آزادسازی دارو برای سه محیط به ترتیب بود SBF > SIF > SGF.

دارورسانی بر پایه نانوذره‌های سیلیکا

دو نوع ساختار متفاوت مزومتخلخل‌های سیلیکا شش گوشه‌ای و مکعبی شناخته شده و معروف وجود دارد. گونه اول مواد MCM-۴۱ به آسانی با مواد سطح‌فعال چهارتایی آمونیم دو خصلتی به‌عنوان قالب سنتز می‌شوند، ولی سنتز مواد ۴۸-MCM باید تحت شرایط مشخص مانند واکنش در فشار و دمای بالا و نیز غلظت بالای قالب صورت پذیرد. مکعب‌های MCM-۴۱ دارای منافذ قفس‌مانند با یک کانال سه بعدی هستند که واکنش مولکول‌ها و انتقال آن‌ها را آسان می‌کنند [۴۶ و ۴۷]. گونه دیگر ساختار مزومتخلخل سیلیکا SBA-۱۵ نام دارد که مانند MCM-۴۱ ساختارهای شش گوشه‌ای را با استوانه‌های موازی کنار هم ایجاد می‌کنند [۴۸]. SBA-۱۵ قطر حفره‌های بزرگتری (بزرگ‌تر از ۳ نانومتر) در مقایسه با MCM-۴۱ (کوچک‌تر از ۳ نانومتر) دارد و به همین نسبت حجم حفره‌های MCM-۴۱ کوچک‌تر است (MCM-۴۱ برابر با ۶۸۴/۰ سانتی‌متر مکعب بر گرم و برای SBA-۱۵ برابر با ۷۰۷/۰ سانتی‌متر مکعب بر گرم). MCM-۴۱ مساحت سطح بیشتری (۱۰۰۰ مترمربع بر گرم) نسبت به SBA-۱۵ (۵۷۰ مترمربع بر گرم) دارد [۴۹].

دارورسانی برپایه نانوذره‌های TiO_2

تیتانیوم دی‌اکسید (TiO_2) در خانواده اکسیدهای فلزات انتقالی جای دارد. در آغاز قرن بیستم، تولید صنعتی رنگدانه‌های سفید به جای اکسیدهای سمی سرب، با تیتانیوم دی‌اکسید شروع شد. مصرف TiO_2 به‌عنوان رنگدانه در سال‌های اخیر در صنایعی چون منسوجات، تغذیه، چرم، داروسازی (پوشش قرص‌ها، جذب‌کننده‌های UV در کرم‌های پادآفتاب، حامل دارو و تولیدات آرایشی) افزایش یافته است. تیتانیا به دلیل پایداری شیمیایی، سمی نبودن، قیمت ارزان، زیست‌سازگاری و ویژگی فیزیکی، نوری و الکتریکی آن، جذابیت‌های بسیاری دارد [۱۰] تا [۱۳]. این ماده به دلیل ضریب شکست بالا به‌عنوان پوشش پادانعکاس در سلول‌های خورشیدی سیلیکونی و بسیاری از ادوات نوری لایه نازک کاربرد دارد. همچنین، به‌عنوان حسگر گاز استفاده شده است و در تعیین غلظت اکسیژن و CO در دماهای بالا به کار می‌رود [۱۱]. تیتانیا به دلیل زیست‌سازگاری با بدن انسان، یک ماده پزشکی (جایگزین استخوان و تقویت‌کننده مکانیکی) نیز به حساب می‌آید [۱۲ و ۱۳]. این ماده در واکنش‌های کاتالیستی به‌عنوان تسریع‌کننده، و نیز محل فعال کاتالیستی کاربرد دارد [۱۴ و ۱۵].

ام. سینیورتو و همکارانش در سال ۲۰۱۱ نانوپودرهای تجاری TiO_2 و یک نمونه مزومتخلخل از TiO_2 سنتزی را به‌عنوان حامل برای رهایش داروی ایبوپروفن در محیط شبیه‌سازی بدن بررسی کردند. نتیجه‌ها حاکی از آن بود که TiO_2 سنتزی به‌علت قطر حفره کوچکتر نسبت به نمونه‌های تجاری سرعت رهایش آهسته‌تری را نشان می‌دهد. مقدار دارو رهایش‌یافته در مدت ۵۰ ساعت، ۶۷ درصد گزارش شد [۶۰]. لویزا و همکارانش در سال ۲۰۱۱ نانولوله تیتانیا و مزومتخلخل سیلیکا را به‌عنوان حامل با داروی فنی‌توئین بارگذاری و رهایش دارو را در محیط شبیه‌سازی بدن بررسی کردند. نشان رهایش فنی‌توئین در طی ۱۰ ساعت اولیه از نمونه نانولوله ۲۰٪ بود ولی پس از آن و تا طی ۹۰ ساعت رهایش دارو با سرعت کمتری

زیست‌سازگاری و رفتار جذب سلولی با استفاده از رده سلولی MCF-7 مطالعه شد. بنابراین، آن‌ها گزارش کردند که نانوذره‌های SBA-15@AMI آماده شده را می‌توان به‌عنوان برنامه‌های کاربردی دارورسانی پاسخگو به pH در درمان سرطان استفاده کرد.

در کار دیگری گالهانو و همکارانش [۵۱] نانوحامل‌های مزومتخلخل مبتنی بر سیلیکا، MNs و MNs@EPI را سنتز کرده و تحت بارگذاری منفرد و/یا دوگانه پادزیست‌ها (افلوکساسین-OFLO) قرار دادند. داروهای پادسرطان (دوکسوروبیسین-DOX؛ اپی رویسین-EPI)، و فعالیت پادباکتریایی آن‌ها بر علیه باکتری‌های اشریشیا کلی، استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)، انتروکوکوس فکالیس و سودوموناس آئروژینوزا بررسی شدند. فرمول‌بندی‌های حاوی افلوکساسین مانند MNs-DOX + MNs-EPI + OFLO، MNs-OFLO + OFLO و MNs@EPI + OFLO، فعالیت پادباکتریایی را در همه سویه‌های باکتریایی آزمایش شده نشان دادند.

در پژوهش دیگری عطیاه و همکارانش [۵۲]، نانوذره‌های سیلیکا مزومتخلخل (MSNs) از نوع MCM-41 را ساختند و با Fe_3O_4 برای بارگیری کورکومین (CUR) با $Fe_3O_4/MCM-41$ به‌عنوان یک حامل کارآمد در سامانه‌های دارورسانی، اصلاح کردند. آزمون‌های فرایند جذب برای تعیین تأثیر متغیرهای متفاوت بر بازده بار CUR انجام شدند. این متغیرها چنده حامل، pH، زمان تماس و غلظت اولیه CUR بودند. بالاترین بازده بارگذاری دارو (DL٪) به ترتیب ۱۵/۷۸ و ۲۲/۹۸٪ بود. برپایه پژوهش‌ها، بیشترین رهایش برای MCM-41 و $Fe_3O_4/MCM-41$ ممکن است به ترتیب ۷۴/۱ و ۲۵/۱۹٪ پس از ۷۲ ساعت باشد. در این بازه زمانی، داده‌های رهاسازی دارو با مدل سینتیکی ویبال با R^2 برابر ۰/۹۴۴ و ۰/۷۶۴ به ترتیب برای MCM-41 و $Fe_3O_4/MCM-41$ مناسب شدند.

در ادامه، حبیبی و همکارانش [۶۳] ذره‌های مزومتخلخل $\text{TiO}_2\text{-MgO}$ را با روش خودآرایی بتخیر القایی با دو هم بسپار متفاوت پلی‌وینیل پیریدین-پلی‌استایرن و پلی‌اتیلن گلیکول-پلی‌پروپیلن گلیکول-پلی‌اتیلن گلیکول به‌عنوان جهت‌دهنده ساختار سنتز کردند. سپس داروی سیمواستاتین بر نمونه سنتز شده بارگذاری و ره‌ایش آن در محلول شبیه‌سازی محیط روده و معده به مدت ۲۰ ساعت رسید و به ترتیب ۱۰۰ و ۷۰٪ ره‌ایش گزارش کردند.

دارورسانی برپایه نانوذره‌های MgO

منیزیم اکسید (MgO) یک باز ضعیف که بیشترین pH آن برابر ۱۰ است، در بسیاری از فرایندهای تصفیه آب که با ترکیب‌های قلیایی صورت می‌پذیرد به‌صورت بسیار کارآمد شرکت می‌کند [۱۶]. افزون‌براین، منیزیم اکسید دارای کمینه اثرات زیست‌محیطی است و برای زندگی گیاهان، حیوانات و انسان‌ها لازم است. به‌تازگی کارهای بسیاری بر سنتز ساختارهای جدید نمک‌های منیزی و منیزیم اکسید متمرکز شده‌اند و نانوذره‌ها [۱۷]، نانومیکه‌ها [۱۸]، نانولوله‌ها [۱۹]، نانوصفحه‌ها [۲۰]، نانومیکه‌ها [۲۱]، نانوشبه‌گل‌ها [۲۲] و غیره را سنتز کرده‌اند. کاربردهای فراوانی برای نانوساختار منیزیم اکسید وجود دارد. برای مثال، می‌توان به ساختارهای منیزیم اکسید به‌عنوان کاتالیست [۲۳]، بستر کاتالیست، جاذب، حسگر [۲۴ تا ۲۶]، فوتولومینسانس [۲۷]، عامل پادباکتری [۲۸]، قالب برای سنتز سایر نانومواد، بهبوددهنده ویژگی چندسازه‌ها [۲۹] و [۳۰]، دارورسانی [۳۱ و ۳۲] و بهبوددهنده ویژگی الکتریکی تابلوهای نمایشگر پلاسمای جریان متناوب، اشاره کرد [۳۳].

در سال ۲۰۱۶ سامانتان و همکارانش از بستر منیزیم اکسید برای ساخت نانوداروی پادسرطان دوکسوروبیسین استفاده کردند و سینتیک آن نیز بررسی شد [۸۰]. در سال ۲۰۱۲ الکسا و همکارانش از بسترهای منیزیم اکسید و ۱۵-SBA به صورت ترکیبی برای ساخت نانوداروهای پادفشار استفاده کردند. در این تحقیق از دو داروی فشار خون

ادامه یافت، ولی ره‌ایش فنی‌توئین از مزومتخلخل سیلیکا طی ۹۰ ساعت به ۱۶٪ رسید که بیانگر کندترشدن ره‌ایش از مزومتخلخل سیلیکا است. دلیل این نتیجه را می‌توان مربوط به مساحت سطح بیشتر و بهتر پخش‌شدن دارو روی سطح سیلیکا نسبت به تیتانیا دانست [۶۱].

حبیبی و همکارانش [۶۲] در یک روش جدید، مجموعه‌ای از سامانه‌های نانومتخلخل ($\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$ (NTSn (n=1-5)) با نسبت‌های متفاوت Ti/Si از طریق فرایند آب‌گرمايي مرحله‌ای در حضور P123 و تتراپوتیل‌آمونیم برومید (TBAB^۱) به‌عنوان قالب دو عاملی سنتز کردند. سپس، سیمواستاتین (SV) به‌عنوان یک داروی مدل به بستر مزومتخلخل آماده‌شده (NTS@SV)، افزوده شد. مشخص شد که تغییر درصد Ti و حضور هر دو TBAB و P123 در شرایط سنتز منجر به حجم منافذ بالا (۰.۶ تا ۱.۲ سانتی‌مترمکعب بر گرم)، مساحت سطح بالا (۱۸۷ تا ۶۵۶ مترمربع بر گرم)، طیف گسترده‌ای از اندازه منافذ (۵ تا ۱۳ نانومتر) و بار پتانسیل سطح زتا در گستره (۱۶- تا ۲۴- میلی‌ولت) نمونه‌های تهیه‌شده می‌شود. این تنوع فرصت‌های گسترده‌ای را برای NTS@SV جدید ایجاد کرد تا نمودارهای آزادسازی داروی گسترده‌ای را در مایع معده شبیه‌سازی‌شده (SGF، pH = ۱.۲) و مایع روده شبیه‌سازی‌شده (SIF، pH = ۶.۸) در دمای ۳۷ °C نشان دهد. ره‌اسازی دارو در شرایط آزمایشگاهی نشان داد که نمونه تهیه‌شده در حضور هر دو TBAB و P123 با نسبت Ti/Si برابر با ۱، بیشینه آزادسازی SV (۱۸- = میلی‌ولت) را در محیط‌های SGF و SIF به ترتیب برابر با ۷۷ و ۱۰۰٪ نشان می‌دهد. زنده‌ماندن سلول SH-SY5Y در برابر پس‌زمینه سمی سم پارکینسونی OHDA-۶ پس از قرارگرفتن سلول در معرض NTS3@SV، آزمایش شد. نتیجه‌ها نشان داد قرارگرفتن سلول در معرض NTS3@SV سمی بودن OHDA-۶ را خنثی می‌کند و بقای سلولی را به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌دهد.

1. Tetrabutylammonium bromide (TBAB)

MgO₂ با ۱۰۰٪ رهایش در ۱۵ ساعت در محیط شبیه‌سازی معده و روده بود.

نتیجه‌گیری

ترکیب‌های معدنی از جمله اکسیدهای فلزی و نافلزی که در چند سال اخیر به‌طور جدی در حوزه دارورسانی مورد توجه قرار گرفته‌اند این قابلیت بزرگ را دارند تا جایگزین ترکیبات بسیار سستی باشند، زیرا این ترکیب‌ها مزایای زیادی مانند متخلخل‌بودن، ارزان‌بودن، پایداری فیزیکی و شیمیایی بالا، زیست‌سازگاربودن و قابلیت تبدیل به مقیاس نانو را دارند. اکسیدهای متفاوتی مانند اکسیدهای آلومینیم، سیلیکون، تیتانیم، منیزیم و غیره و همچنین اکسیدهای مختلط آن‌ها به‌عنوان نانوحامل داروهای پادسرطان، پادالتهاب، داروهای قلبی و غیره مورد استفاده قرار گرفته‌اند و نوید نسل جدیدی از نانوحامل‌ها بر پایه ترکیب‌های معدنی برای بهبود ویژگی‌های داروها را خواهند داد.

(کاپتوپریل و آلیسکرین) استفاده شد و رهایش آن در بستر تنها SBA-15، ترکیب دو بستر (منیزیم اکسید و SBA-15) و داروی تجاری بررسی شد. رهایش این داروها در محیط معده با هم مقایسه و مشخص شد که ترکیب دو بستر بسیار مناسب برای رهایش دارو است و رهایش دارو به ۹۰٪ رسیده است [۸۲]. الکسا و همکارانش در سال ۲۰۱۲، SBA-15 و MgO/SBA-15 به‌عنوان حامل برای رهایش دارو کاپتوپریل بررسی شدند. نتیجه‌ها نشان داد که سرعت رهایش در SBA-15 اصلاح‌شده با منیزیم اکسید نسبت به SBA-15 کاهش می‌یابد و مقدار رهایش آن به ۸۹/۳٪ در مدت ۳۰ ساعت می‌رسد [۸۲].

در پژوهشی دیگر، عابدی و همکارانش [۸۳] نانو-ماکرو منیزیم اکسید را با نسبت‌های متفاوت اسید آمینه آرژنین و اوره با ساختارهای متفاوت مکعبی و کروی با روش آب‌گرمایی سنتز و کلسینه کردند و نانوذراتی بین ۴۲ تا ۸۰ نانومتر به‌دست آوردند. سپس دو نمونه از ۶ فراورده (MgO و MgO₂) به‌دست آمده را به‌عنوان حامل داروی نامحلول نیفیدیبین برای افزایش حلالیت آن به‌کار بردند. بهترین جواب به‌دست‌آمده برای حامل

مراجع

- [1] Ku, M.S.; AAPS J. 10, 208–212, 2008.
- [2] Ku, M.S.; Dulin, W.; Pharm. Dev. Technol. 17, 285–302, 2012.
- [3] Tarlani, A.; Najarzadeh, Z.; Mohammadian, N.; Darhkosh, F.; "Nanoparticles and Drug Delivery: Methods and Applications", Farmanesh, Tehran, 1395.
- [4] Gandhi, R.; Sharma, B.K.; Al-Mdallal, Q.M.; Mittal, H.V.R.; Int. J. Thermofluids. 18, 100336, 2023.
- [5] Vahabi, L.; Ranjbar, P.R.; Davar, F.; J. Drug Deliv. Sci. Technol. 80, 104144, 2023.
- [6] Uribe-Robles, M.; Ortiz-Islas, E.; Rodriguez-Perez, E.; Valverde, F.F.; T. Lim, T.; Martinez-Morales, A.A.; Biomater. Adv. 213442, 2023.
- [7] Li, J.; Yang, N.; Yang, M.; Lu, C.; Xie, M.; Colloids Surfaces B Biointerfaces. 213, 112389, 2022.
- [8] Amidon, G.L.; Lennernäs, H.; Shah, V.P.; Crison, J.R.; Pharm. Res. 12, 413–420, 1995.
- [9] Kawabata, Y.; Wada, K.; Nakatani, M.; Yamada, S.; S. Onoue, S.; Int. J. Pharm. 420, 1–10, 2011.
- [10] Fasano, A.; Trends Biotechnol. 16, 152–157, 1998.
- [11] Gu, S.H.; Nicolas, V.; Lalis, A.; Sathirapongsasuti, N.; R. Yanagihara, R.; Infect. Genet. Evol. 20, 118–123, 2013.
- [12] Rasmussen, J.W.; Martinez, E.; Louka, P.; Wingett, D.G.; Expert Opin. Drug Deliv. 7, 1063–1077, 2010.
- [13] T. López, T.; E. Ortiz, E.; Meza, D.;

- Basaldella, E.; X. Bokhimi, X.; A. Sepúlveda, A.; Rodríguez, F.; Ruiz, J.; Maga, C.; *Material chemistry and physics* 126, 922–929, 2011.
- [14] Carriazo, D.; Del Arco, M.; Martín, C.; Ramos, C.; Rives, V.; *Microporous Mesoporous Mater.* 130, 229–238, 2010.
- [15] Zhu, J.; Liao, L.; Bian, X.; Kong, J.; Yang, P.; Liu, B.; *Small* 8, 2715–2720, 2012.
- [16] Wang, T.; Jiang, H.; Wan, L.; Zhao, Q.; Jiang, T.; Wang, B.; Wang, S.; *Acta Biomater.* 13 354–363, 2015.
- [17] Swath, T.; Krishna M, V.; Kumar. D, S.; Krishnaveni, J.; *J. Pharm. Sci. Innov.* 2, 36–40, 2013.
- [18] Lipinski, C.A.; *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 44, 235–249, 2000.
- [19] Hörter, D.; Dressman, J.B.; *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46, 75–87, 2001.
- [20] Markovic, M.; Ben-Shabat, S.; Dahan, A.; *Pharmaceutics* 12, 1031, 2020.
- [21] Seedher, N.; Bhatia, S.; *Aaps Pharmscitech* 4, 36–44, 2003.
- [22] Xia, D.; Cui, F.; Piao, H.; Cun, D.; Piao, H.; Jiang, Y.; Ouyang, M.; Quan, P.; *Pharm. Res.* 27, 1965–1976, 2010.
- [23] Ren, Y.; Feng, Y.; Xu, K.; Yue, S.; Yang, T.; Nie, K.; Xu, M.; Xu, H.; Xiong, X.; Körte, F.; *Front. Pharmacol.* 12, 721988, 2021.
- [24] Tran, P.H.-L.; Tran, T.T.-D.; Lee, K.-H.; Kim, D.-J.; Lee, B.-J.; *Expert Opin. Drug Deliv.* 7, 647–661, 2010.
- [25] Singh, M.; Kongsted, J.; Zhan, P.; Banerjee, U.C.; Poongavanam, V.; Murugan, N.A.; "Differential Molecular Interactions of Telmisartan: Molecular-Level Insights from Spectral and Computational Studies", *ChemRxiv*, Cambridge, 2022.
- [26] Natarajan, J.V.; Nugraha, C.; J.; Ng, X.W.; Venkatraman, S.; *J. Control. Release* 193, 122–138, 2014.
- [27] Wan, M.M.; Yang, J.Y.; Qiu, Y.; Zhou, Y.; Guan, C.X.; Hou, Q.; Lin, W.G.; Zhu, J.H.; *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 4, 4113–4122, 2012.
- [28] Busca G.; *Advances in catalysis* 57, 319-404, 2014.
- [29] Tarlani, A.; Abedini, M.; Nemati, A.; Khabaz, M.; Amini, M.M.; *J. Colloid and Interface Sci.* 303, 32–38, 2006.
- [30] Tarlani, A.; Abedini, M.; Khabaz, M.; Amini, M.M.; *J. Colloid and Interface Sci.* 292, 486–492, 2005.
- [31] Song, L.; Bin Park, S.; *Nanosci Nanotechnol.* 10, 122-129, 2010.
- [32] Meng, X.; Duan, L.; Qin, H.; Xie, X.; Umar A.; Wang, H.; Wang, Q.; *Journal of nanoscience and nanotechnology* 14, 7340–7344, 2014.
- [33] Farahmandjou, M.; olabiyan, N.; *Journal of ceramic Processing Research* 16, 237–240, 2015.
- [34] Sifontes, A.B.; Gutierrez, B.; Mónaco, A.; Yanez, A.; Diaz, Y.; Méndez, F.J.; Llovera, L.; Cañizales, E.; Brito, J.L.; *Biotechnol. Reports.* 4, 21–29, 2014.
- [35] Tarlani, A.; Joharian, M.; Narimani, K.; Muzart, J.; Fallah, M.; *J. Solid State Chem.* 203, 255–259, 2013.
- [36] Frozandehmehr, E.; Tarlani, A.; Farhadi, S.; *Langmuir* 35, 11188–11199, 2019.
- [37] Das, S.K.; Kapoor, S.; Yamada, H.; Bhattacharyya, A.J.; *Microporous Mesoporous Mater.* 118, 267–272, 2009.
- [38] S. Nastase, S.; Bajenaru, L.; Matei, C.; Mitran, R.A.; Berger, D.; *Microporous Mesoporous Mater.* 182, 32–39, 2013.
- [39] San Roman, S.; Gullón, j.; Del Arco, M.; C. Martín, C.; *J. Pharm. Sci.* 105, 2146–2154, 2016.
- [40] Alem, M.; Tarlani, A.; Aghabozorg, H.R.; *RSC Adv.* 7, 38935–38944, 2017.
- [41] Khazraei, A.; Tarlani, A.; Naderi, N.; Muzart, J.; Abdulhameed, Z.; Eslami-Moghadam, M.; *Appl. Surf. Sci.* 422, 873–882, 2017.
- [42] Tarlani, A.; Zarabadi, M.P.; *Solid State Sci.* 16, 76–80, 2013.
- [43] Rad, B.A.; Tarlani, A.; Jameh-Bozorghi, S.; Niazi, A.; *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 83, 627–639, 2017.
- [44] Alem, A.; Tarlani, A.; Aghabozorg, H.R.; Khosravi, M.; *J. Applied Research in Chemistry* 13(1), 49-59, 2019.
- [45] A. Tarlani, A.; Isari, M.; Khazraei, A.;

- Nanomedicine Res. J. 2, 28–35, 2017.
- [46] Kaneda, M.; Tsubakiyama, T.; Carlsson, A.; Sakamoto, Y.; J. Phys. Chem. B 106, 1256–1266, 2002.
- [47] Jabbari-hichri, A.; Bennici, S.; Auroux, A.; Sol. Energy Mater. Sol. Cells. 149, 232–241, 2016.
- [48] Rajabi, F.; Fayyaz, F.; Luque, R.; Microporous Mesoporous Mater. 253, 64–70, 2017.
- [49] Rathinavel, S.; Indrakumar, J.; Korrapati, P.S.; Dharmalingam, S.; Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp. 637, 128185, 2022.
- [50] Ulagesan, S.; Santhamoorthy, M.; Phan, T.T.V.; Alagumalai, K.; Thirupathi, K.; Kim, S.-C.; Nam, T.-J.; Choi, Y.-H.; Inorg. Chem. Commun. 146, 110132, 2022.
- [51] Galhano, J.; Marcelo, G.A.; Duarte, M.P.; Oliveira, E.; Bioorg. Chem. 118, 105470, 2022.
- [52] Atiyah, N.A.; Atiya, M.A.; Albayati, T.M.; Eng. Technol. J. 40, 472–483, 2022.
- [53] Jiang, H.; Wang, T.; Wang, L.; Sun, C.; Jiang, T.; Cheng, G.; Wang, S.; Microporous Mesoporous Mater. 153, 124–130, 2012.
- [54] Signoretto, M.; Ghedini, E.; Nichele, V.; Pinna, F.; Crocell, V.; Cerrato, G.; Microporous Mesoporous Mater. 139, 189–196, 2011.
- [55] Dinh, C.; Nguyen, T.; Kleitz, F.; Do, T.; ACS Nano. 3, 3737–3743, 2009.
- [56] Tiainen, H.; Wiedmer, D.; Haugen, H.J.; J. Eur. Ceram. Soc. 33, 15–24, 2013.
- [57] Wang, Z.; Xie, C.; Luo, F.; Li, P.; Xiao, X.; Appl. Surf. Sci. 324, 621–626, 2015.
- [58] Shin, H.S.; Jo, C.; Ko, S.H.; Ryoo, R.; Microporous Mesoporous Mater. 212, 117–124, 2015.
- [59] Hattori, M.; Kamata, K.; Hara, M.; Phys. Chem. Chem. Phys. 19, 3688–3693, 2017.
- [60] Signoretto, M.; Ghedini, E.; Nichele, V.; Pinna, F.; Crocellà, V.; Cerrato, G.; Microporous Mesoporous Mater. 139, 189–196, 2011.
- [61] Lopez, T.; Ortiz, E.; Meza, D.; Basaldella, E.; Bokhimi, a.; Magana, C.; Sepulveda, A.; Rodriguez, F.; Ruiz, j.; Mater. Chem. Phys. 126, 922–929, 2011.
- [62] Habibi, M.; Aghabozorg, H.R.; Tarlani, A.; Mater. Chem. Phys. 212, 308–317, 2018.
- [63] Habibi, M.; Aghabozorg, H.R.; Tarlani, A.; Abedi, A.; J. Applied Research in Chemistry 12(2), 131-140, 2018.
- [64] Chimenos, J.; Fernández, A.; Villalba, G.; Segarra, M.; Urruticoechea, A.; B. Artaza, B.; F. Espiell, F.; Water Res. 37, 1601–1607, 2003.
- [65] Roggenbuck, J.; Tiemann, M.; Am. Chem. Soc. 127, 1096–1097, 2005.
- [66] Hadia, N.M.A.; Mohamed, H.A.H.; Mater. Sci. Semicond. Process 29, 238–244, 2015.
- [67] Bhagiyalakshmi, M.; Hemalatha, P.; Ganesh, M.; Mei, P.M.; Jang, H.T.; Fuel 90, 1662–1667, 2011.
- [68] Feng, J.; Zou, L.; Wang, Y.; Li, B.; He, X.; Fan, Z.; Ren, Y.; Lv, Y.; Zhang, M.; Chen, D.; J. Colloid Interface Sci. 438, 259–267, 2015.
- [69] Mortazavi, G.; Mobasherpour, I.; Rad, E.M.; J. Ceram. Process. Res. 15, 88–92, 2014.
- [70] Cao, C.Y.; Qu, J.; Wei, F.; Liu, H.; Song, W.G.; ACS Appl. Mater. Interfaces 4, 4283–4287, 2012.
- [71] Antunes, W.M.; Veloso, C.D.; Henriques, C.A.; Catal. Today 133(135), 548–554, 2008.
- [72] Zhao, J.; Mu, F.; Qin, L.; Jia, X.; Yang, C.; Mater. Chem. Phys. 166, 176–181, 2015.
- [73] Wu, C.C.; Cao, X.; Wen, Q.; Wang, Z.; Gao, Q.; Zhu, H.; Talanta, 79, 1223–1227, 2009.
- [74] Umar, A.; Rahman, M.M.; Hahn, Y.; Electrochem. Commun. 11, 1353–1357, 2009.
- [75] Kim, H.W.; Shim, S.H.; Lee, J.W.; Kebede, M.A.; Yang, H.-H.; Kong, M.H.; Choi, S.M.; Yang, J.-H.; Bang, H.-J.; Kim, H.Y.; Surface and Coating Technology, 202(11), 2503–2508, 2008.
- [76] Stoimenov, P.K.; Klinger, R.L.; Marchin, G.L.; Klabunde, K.J.; Langmuir 18, 6679–6686, 2002.
- [77] Ariga, K.; Kawakami, K.; Ebara, M.; Kotsuchibashi, Y.; Ji, Q.; Hill, J.P.; New J. Chem. 38, 5149–5163, 2014.
- [78] Feinle, A.; Heugenhauser, A.; Hüsing, N.; J. Supercrit. Fluids. 106, 133–139, 2015.
- [79] Alexa, I.F.; Ignat, M.; Popovici, R.F.; Timpu, D.; Popovici, E.; Int. J. Pharm. 436, 111–119,

- 2012.
- [80] Somanathan, T.; Krishna, V.M.; Saravanan, V.; Kumar, Raj.; Kumar, Ran.; Journal of Nanoscience and Nanotechnology 16(9), 9421–9431, 2016.
- [81] Choi, J.S.; Moon, S.H.; Kim, J.H. Kim, G.H.; Curr. Appl. Phys. 10, 1378–1382, 2010.
- [82] Florentina, I.; Ignat, M.; Florentina, R.; Timpu, D.; Popovici, E.; Int. J. Pharm. 436, 111–119, 2012.
- [83] Abedi, B.; Tarlani, A.; Jamebozorgi, S.; Niazi, A.; J. Applied Research in Chemistry 11(4), 29–37, 2018.