

Koloidni silicijev dioksid kot nosilec učinkovin

Colloidal silicon dioxide as a drug carrier

Odon Planinšek

Povzetek: Sinteza silicijevega dioksida s sol-gel postopkom, ki poteka z izdelavo koloidne suspenzije (sola) in geliranjem sola v gel, omogoča vgrajevanje termolabilnih učinkovin v različne strukture. Izdelamo lahko monolite, vlakna, obloge, mikrodelce ali nanodelce. Na področju farmacije poteka razvoj predvsem v smeri uporabe kserogela silicijevega dioksida kot nosilca učinkovin za peroralno uporabo. Uporabnost se kaže tudi pri izdelavi oblik za implantacijo (monoliti) in za injiciranje biorazgradljivih mikrodelcev za nadzorovano sproščanje učinkovine.

Ključne besede: porozni silicijev dioksid, sol-gel tehnologija, mezoporozni nosilci učinkovin

Abstract: The synthesis of silicon dioxide by a sol-gel technique through the formation of colloidal suspension (sol) and gelation of the sol into the gel enables incorporation of heat-sensitive active substances into the different structures. Monoliths, fibers, coatings, microparticles or nanoparticles can be formed. In pharmaceutical applications use of xerogel as a drug carrier for oral applications is under development. Sol-gel derived silica can be used also as implantable (monoliths) or injectable (microparticles) biodegradable carrier for controlled drug delivery.

Key words: porous silica, sol-gel technology, mesoporous drug carriers

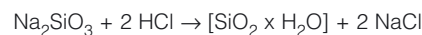
1 Uvod

Porozne snovi z veliko specifično površino uporabljamo kot adsorbente, katalizatorje ali nosilce katalizatorjev ter v mnoge druge namene. Po nomenklaturi IUPAC jih delimo na mikroporozne (premer por <2 nm), srednjeporozne (2-50 nm) in makroporozne (>50 nm) snovi (1). Nekatere porozne anorganske snovi so se v zadnjih letih pojavile tudi kot potencialni nosilci učinkovin, s katerimi želimo izboljšati biorazpoložljivost, doseči dostavo do mesta delovanja, nadzorovano sproščanje in drugo. Sintetične snovi, ki jih uporabljamo v te namene, so zeolit, kserogel silicijevega dioksida in porozna keramika (2-5). Največ raziskav poteka na področju amorfne silicijevega dioksida, izdelanega s sol-gel postopkom.

Silicijev dioksid obstaja v dveh osnovnih oblikah, kristalni in amorfni. V kristalni obliki je eden izmed najbolj razširjenih mineralov na Zemlji kamor spadajo kvarz, kristobalit in tridimit. Medtem ko je kristalni toksičen (večina bolezni - silikoz, povezanih s kristalnim silicijevim dioksidom, je posledica vdihavanja delcev), se amorfna oblika uporablja tudi v farmacevtske namene. Amorfne oblike silicijevega dioksida so: steklo, diatomejska prst in silikagel.

Steklo obravnavamo kot fizikalno amorfno stanje snovi. Kot čisti silicijev dioksid lahko steklo pridobivamo iz kristalnega kvarza, ki ga talimo pri 1900 °C v vakuumu, s katerim odstranimo mehučke zraka, ter s hitrim ohlajanjem. Staljeni (*fused*) silicijev dioksid pridobimo s plamensko hidrolizo silicijevega tetraklorida nad 1500 °C. Diatomejsko prst sestavljajo fosilni depoziti mikroskopskih skeletov alg diatomej. Amorfni silicijev dioksid, pridobljen iz tekoče faze, imenujemo oborjeni ali koloidni. Za izdelavo lahko uporabimo

Kistlerjevo reakcijo natrijevega silikata (vodno steklo) in klorovodikove kisline:



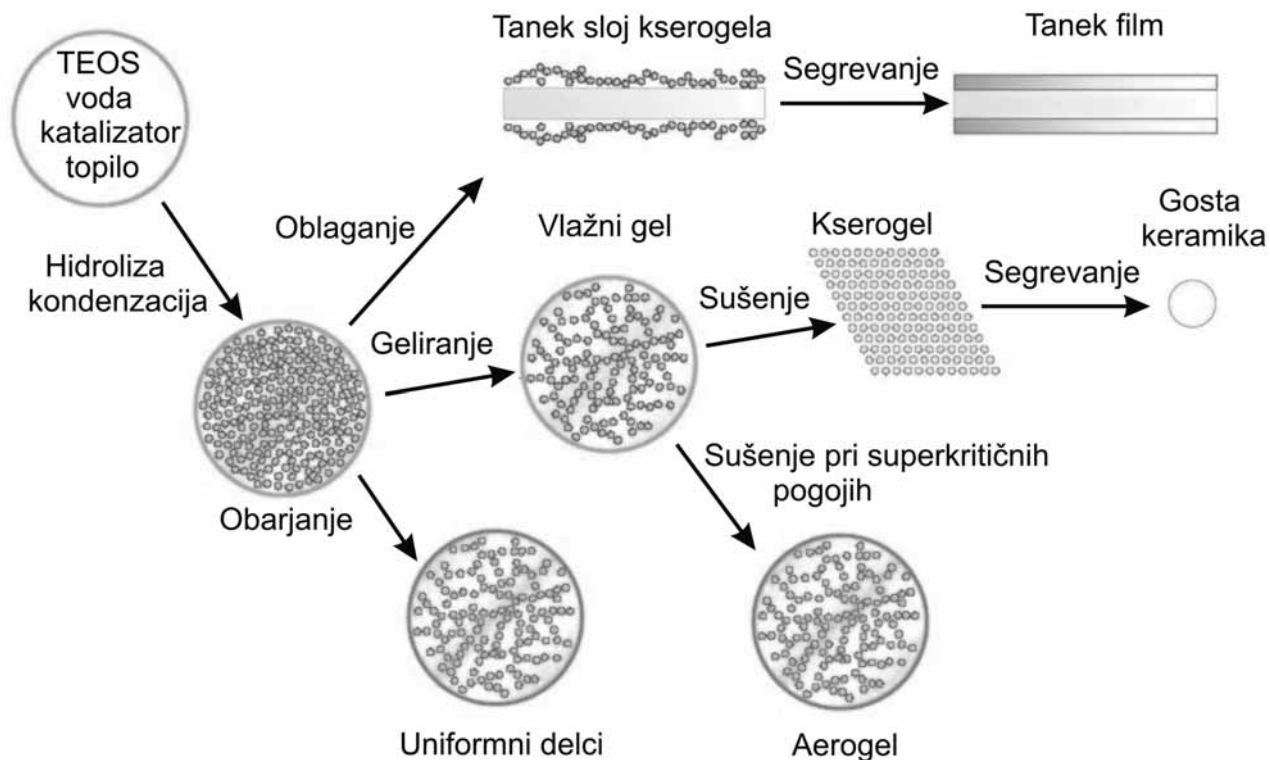
Za izdelavo porozne strukture (aerogela) lahko poteka odstranjevanje vode pri kritičnih pogojih, temperaturi 374 °C in tlaku 221 bar. Če pa zmesi dodamo metanol, ki se z vodo meša, so ti pogoji nekoliko blažji ($T_{kr \text{ MeOH}} = 243 \text{ °C}$, $P_{kr \text{ MeOH}} = 63,8 \text{ bar}$, 6). Razvit je bil tudi postopek, kjer lahko aerogel izdelamo tudi pri sobnih pogojih (7).

Druga možnost izdelave silikagela je sol-gel postopek z uporabo tetraalkilortosilikata (8).

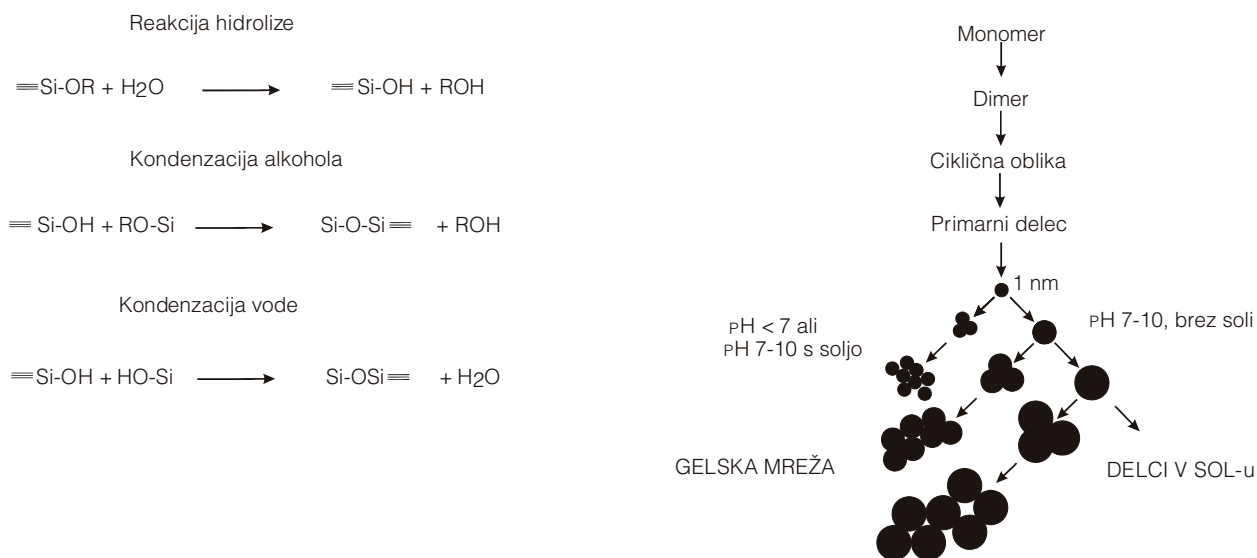
Raziskave različnih silikagelov potekajo na osnovi poznavanja silicijevega dioksida, ki se že uporablja v farmaciji. V evropski farmakopeji najdemo tri monografije za silicijev dioksid: Silica ad usum dentalem (silikagel, dentalni), Silica colloidalis anhydrica (silikagel, koloidni brezvodni), Silica colloidalis hydrica (silikagel, koloidni hidratirani).

2 Sol-gel tehnologija

Okside, sintetizirane s sol-gel postopkom, uporabljamo za izdelavo delcev, vlaken, tankih filmov, monolitov in poroznih membran (slika 1) (5). V gelsko strukturo lahko vključimo učinkovino ali celo celice. Raziskave so pokazale, da beljakovine (tripsin, glukozna oksidaza in hidrogen peroksidaza) in mnoge druge učinkovine. vgrajene v kserogel silicijevega dioksida. obdržijo aktivnost.



Slika 1: Pregled sol-gel postopka z nekaterimi aplikacijami (9).
 Figure 1: An overview of sol-gel processing together with some general applications (9).



Slika 2: Reakcije alkoksilanov (10) in tvorba silicijevega dioksida iz sol-gel postopka s TEOS (11).
 Figure 2: Reactions of alkoxysilanes (10) and the formation of silica from the sol-gel processing of TEOS (11).

3 Sinteza in lastnosti silicijevega dioksida

V zadnjih desetletjih tudi na farmacevtskem področju narašča število raziskav uporabnosti silicijevega dioksida, pridobljenega s sol-gel postopkom. Ime je povezano z metodo, ki poteka pri nizki temperaturi z uporabo prekursorjev, s katerimi izdelamo homogene keramike in stekla. Najprej izdelamo koloidno suspenzijo (sol), sledi geliranje sola in tvorba vlažnega gela. V večini sol-gel postopkov uporabljamo vodo kot topilo in nizkomolekulske alkilsiloksane kot sta tetraetoksilan (TEOS) ali tetrametoksilan (TMOS) kot prekursorja silicijevega dioksida. Alkoksid hidrolizira z vodo tako, da tvori silanole ob prisotnosti bazičnega ali kislega katalizatorja. Reakcije alkoksilsilanov lahko povzamemo v obliki treh stopenj (slika 2):

- hidroliza alkoksida,
- silanol-silanol kondenzacija,
- silanol ester kondenzacija.

Hidroliza poteče z nukleofilnim napadom kisika iz vode na silicijev atom. S kondenzacijskimi reakcijami, ki sledijo, se tvorijo siloksanske vezi. Polimerizacijske korake lahko delimo na (slika 2):

- polimerizacija monomerov v polimere,
- kondenzacija polimerov v primarne delce,
- rast ali aglomeracija primarnih delcev v večje ali v verigo,
- povezovanje delcev v verige in tridimenzionalno mrežo.

Mreža verig, ki se tvori v tekočem mediju, povzroči krčenje v gel. V zadnji stopnji voda in alkohol odparita, kar povzroči krčenje ali lomljenje monolitnega gela (10).

4 Dejavniki, ki vplivajo na strukturo kserogela silicijevega dioksida, pridobljenega s sol-gel postopkom

Osnovni značilnosti silicijevega dioksida, pridobljenega s sol-gel postopkom, sta poroznost in amorfna struktura. Pomembna lastnost je tudi njegova reaktivnost, ki jo omogočajo proste hidroksilne skupine. Mikrostrukturo kserogela silicijevega dioksida lahko nadzorujemo s spreminjanjem razmerja voda/alkoksid v reakcijski zmesi, vrsto katalizatorja in njegovo koncentracijo, s sintranjem pri povišani temperaturi, uporabo alkil substituiranih alkoksidov ali dodatkom drugih snovi.

4.1 Vpliv razmerja voda/alkoksid na lastnosti kserogela

Molarno razmerje voda/alkoksid ima zelo velik vpliv na mikrostrukturo kserogela silicijevega dioksida (10). Pri nizkem razmerju prevladuje reakcija kondenzacije, zaradi česar je čas nastajanja gela podaljšan in nastane mikroporozna struktura. Geli, ki so jih izdelali z razmerjem voda/alkoksid > 4 , so imeli večje pore od gelov, izdelanih z razmerjem < 4 (12). Pri razmerju voda/alkoksid nad 10 je bila mikrostruktura kserogela skoraj neodvisna od vsebnosti vode v reakcijski zmesi. Poleg tega so ugotovili, da imajo geli, ki vsebujejo malo vode, veliko

nezreagiranih alkoksi ligandov in tvorijo linearne strukture (13). Pri veliki vsebnosti vode se tvorijo bolj razvejani polimeri. Pri nizkem razmerju voda/TEOS in nizkem pH lahko izdelamo vlaknaste strukture (14).

4.2 Vpliv katalizatorja na lastnosti kserogela

Katalizator vpliva na pH reakcijske zmesi, ta pa na relativno razmerje hitrosti reakcij hidrolize in kondenzacije, tako da lahko nastanejo različni produkti v sol obliki (od razvejanih verig do koloidne raztopine) (10). Iler deli procese polimerizacije glede na tri pH območja, v katerih potekajo: $\text{pH} < 2$, $\text{pH} 2-7$, $\text{pH} > 7$ (11). $\text{pH} = 7$ je meja, ker sta topnost in hitrost raztapljanja silicijevega dioksida pri tej vrednosti največja. Od pH vrednosti je odvisen tudi mehanizem rasti delcev. V kislem mediju se rast delcev ustavi pri velikosti 2-4 nm. Pri pH nad 7 je rast delcev odvisna predvsem od temperature. Nastanejo lahko delci, večji od 100 nm. Pri pH nad 7 so delci negativno nabiti in se odbijajo, kar preprečuje njihovo agregacijo. Pri nizkem pH, v bližini izoelektrične točke, se delci več ne odbijajo in tvorijo mrežo, ki vodi v nastanek gela (slika 2).

Relativne hitrosti hidrolize in kondenzacije določajo tudi morfologijo končnega kserogela. Delci silicijevega dioksida so pri nizkem pH pozitivno nabiti in pri visokem pH negativno nabiti. Šibko bazični sol vsebuje velike množine deprotonirane silanolne skupine (SiO^-), ki pospešijo hitrost kondenzacije, nastanejo razvejane strukture. Geliranje teh struktur vodi v nastanek mezoporoznih področij z velikostjo por 2-50 nm. Z nižanjem pH do izoelektrične točke ($\text{pH} = 2-3$) se podaljšuje čas geliranja, kar vodi v nastanek linearnih in razvejanih mikroporoznih struktur (premer por < 2 nm) (15). Pri zelo kislem pH pod izoelektrično točko so posušeni geli spet mezoporozni, saj protoniranje silanolnih skupin do SiOH^{2+} , ki so dobro izstopajoče skupine, pospeši reakcijo kondenzacije (10).

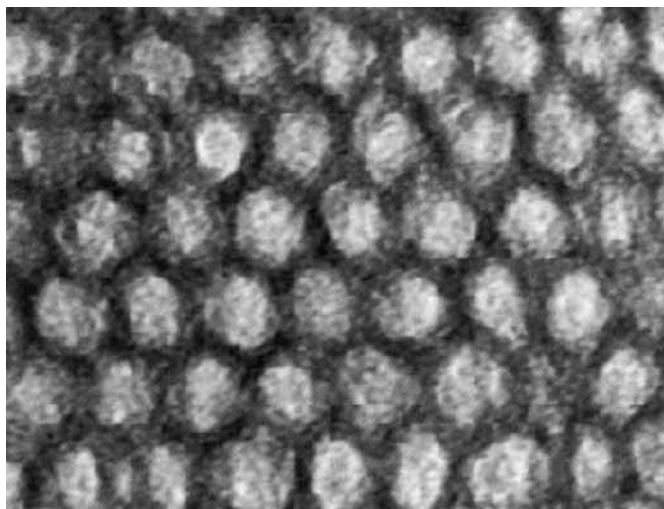
4.3 Vpliv kemijske modifikacije na lastnosti kserogela

Organsko modificirani silikati predstavljajo hibridne sisteme, v katerih kombiniramo več prekursorjev. Kserogeje, kjer so organske verige kovalentno pripete na atom silicija, imenujemo tip II (16). Te kemijsko vezane skupine spremenijo notranjo strukturo tako, da zmanjšajo stopnjo premreženja. Na površini se zmanjša število silanolnih skupin, s čimer se spremeni reaktivnost in hidrofobnost (14). Z uravnavanjem razmerja tetraalkoksilana in alkil substituiranega alkoksida vplivamo na hidrofobnost silikagela. Velikost por in specifična površina naraščata s podaljševanjem alkilne skupine reagenta. Te spremembe v strukturi gela vplivajo tudi na hitrost sproščanja učinkovin (3).

V kserogelih tipa I so modifikatorji (površinsko aktivne snovi, anorganske soli, beljakovine, nabiti polimeri) organske snovi vezani z van der Waalsovimi ali hidrofobnimi interakcijami. Prisotnost teh spojin vpliva na velikost por in specifično površino silikagela (17).

Veliko silikagelov, ki jih raziskujemo v terapevtske namene, vsebuje neurejene pore s široko porazdelitvijo velikosti. S sintezo MCM (*Mobil Composition of Matter*) 41 nastane mezoporozna silika z urejeno porozno notranjo strukturo s porami, ki tvorijo heksagonalni vzorec (slika 3).

Snov sintetiziramo s samourejanjem silicijevega dioksida in micelov površinsko aktivne snovi, ki narekuje strukturo produkta. Pri izdelavi MCM-41 lahko uporabimo na primer tetradeciltrimetilamonijev bromid. Struktura se tvori s povezovanjem negativno nabite površine silicijevega dioksida in pozitivno nabitimi miceli s kvarternim amonijem. Poroznost snovi dosežemo s kalciniranjem. Velikost por modificiramo z uporabo površinsko aktivnih snovi z ustrežno dolžino alkilne verige ali s solubilizacijo organskih snovi, ki povečajo velikost micela (18).



Slika 3: TEM slika MCM-41
Figure 3: TEM picture of MCM-41

5 Kserogeli silicijevega dioksida kot nosilci učinkovin

Bioaktivne spojine lahko v kserogel silicijevega dioksida vgradimo z adsorpcijo na površino s toploto obdelanih gelov (19-21) ali dodatkom med samim sol-gel postopkom (3, 5, 22).

5.1 Dodatek učinkovine med sintezo gela

Vgrajevanje učinkovine v sol je predstavil Unger s sodelavci že leta 1983 (3). Ugotovili so, da fizikalno-kemijske lastnosti učinkovine bistveno vplivajo na hitrost sproščanja. Bazične učinkovine se sproščajo nadzorovano, nevtralne in kisle učinkovine pa zelo hitro. Učinkovine z reaktivnimi alkoholnimi ali fenolnimi skupinami lahko kemijsko vežemo na silicijev dioksid (23). Število hidroksilnih in karbonilnih skupin v molekuli učinkovine vpliva na vezavo in na sproščanje učinkovine. Spojine, ki vsebujejo kationske skupine, pri pH 1,5 do 3,0 lahko tvorijo vodikove vezi. Veliki hidrofobni deli molekule povečajo adsorpcijo na površino silicijevega dioksida (11). V določenih primerih (hidrokortizon) se lahko učinkovina permanentno zadrži v kserogelu (19,21).

Hitrost sproščanja učinkovine iz kserogela lahko modificiramo z dodatkom vodotopnih polimerov, kot sta polietilenglikol ali sorbitol, ali z uporabo substituiranih alkoksidov med sintezo (3, 24). Površino silicijevega dioksida lahko modificiramo z uporabo tako imenovanih $\text{\textcircled{S}}$ silane-coupling $\text{\textcircled{S}}$ snovi (npr. oktadeciltrietoksisilan, 3,3,3-trifluoropropiltrimetoksisilan), s katerimi povečamo afiniteto in vplivamo na hitrost sproščanja zelo hidrofobnih spojin (21). Na hitrost sproščanja lahko vplivamo z načinom sušenja, z nadzorovanjem velikosti delcev (22) ali z vplivom na velikosti por (19, 25). Proučevali so tudi nadzorovano sproščanje učinkovin iz kompozitov zdrobljenih delcev kserogela silicijevega dioksida in poliestrskih kopolimerov (26, 27).

Učinkovino lahko dodamo k silicijevemu ali kovinskemu alkoksidu pred hidrolizo ali v hidrolizirano sol obliko. Ponavadi razlik v sproščanju učinkovine iz končnega produkta ni zaznati, saj vgrajevanje učinkovine poteče med stopnjo kondenzacije. Omejitve uporabnosti te metode je možnost razpada učinkovine med sintezo delcev. Odvisno od sestave delcev lahko dosežemo upočasnjeno ali pospešeno sproščanje učinkovine. Vsebnost učinkovine je lahko relativno visoka (do nekaj deset odstotkov). Učinkovina lahko v gelu obstaja v amorfnih obliki, kadar so pore v delcih dovolj majhne in če nismo presegli kapacitete nosilca (28).

Mehanizem sproščanja učinkovin iz kserogelov silicijevega dioksida še ni dovolj raziskan. Sproščanje nifedipina iz zdrobljenih delcev silicijevega dioksida naj bi potekalo s pronicanjem topila v kapilare. Sproščanje progesterona iz poroznega kserogela silicijevega dioksida je sledilo drugemu Fickovemu zakonu (19). Tako je hitrost sproščanja odvisna od hitrosti raztapljanja in difuzije. Sproščanje toremifena je difuzijsko nadzorovano iz zdrobljenih delcev, medtem ko sledi kinetiki ničelnega reda iz monolitnih struktur (20, 29). Sproščanje heparina iz kserogela silicijevega dioksida v obliki palic sledi kinetiki ničelnega reda. Sproščanje lipofilnih učinkovin lahko poteka v dveh stopnjah; hitri sprostitvi dela učinkovine, ki ni reagirala s površino silicijevega dioksida, sledi upočasnjeno sproščanje učinkovine, ki se je vezala na nosilec (21).

5.2 Dodatek raztopine ali suspenzije učinkovine kserogelu silicijevega dioksida

Drug način polnjenja delcev silicijevega dioksida z učinkovino je mešanje kserogela s prebitkom raztopine ali suspenzije z ustreznim topilom (voda, aceton, kloroform). Po vzpostavitvi ravnotežja delce speremo s čistim topilom in posušimo pri normalnem ali znižanem tlaku (21, 30). Slaba stran takšnega polnjenja delcev je uporaba prebitka učinkovine, ki jo s spiranjem izgubljam, zato lahko proces modificiramo z uporabo minimalne količine raztopine ali suspenzije, ki je potrebna za popolno adsorpcijo in absorpcijo. Postopek polnjenja z učinkovino lahko večkrat ponovimo in tako bolj napolnimo pore v delcih in povečamo učinkovitost. Dosežemo lahko vsebnost 500 mg učinkovine v 1 g nosilca (31). Struktura učinkovine v napolnjenih delcih je odvisna od velikosti por. Majhne pore premera nekaj nm onemogočajo kristalizacijo učinkovine. V primeru, da je sproščanje učinkovine iz napolnjenih delcev prehitro, lahko delce obložimo z različnimi polimeri (npr. metilcelulozo ali etilcelulozo) (31).

6 Biokompatibilnost amornega silicijevega dioksida

Biokompatibilnost definiramo kot ustrezen lokalni ali sistemski učinek biosnovi na gostitelja (32). Pričakujemo odsotnost stranskih učinkov, kot so toksično, karcinogeno, imunogeno ali vnetno delovanje. Silicij je eden izmed esencialnih elementov. Kristalinični silicijev dioksid je citotoksičen v makrofagih in povzroča spremenjeno rast granulacijskega tkiva (33, 34). Kserogeli, pridobljeni s sol-gel postopkom, so biokompatibilni in bioaktivni, saj tvorijo kemijske vezi s tkivom in stimulirajo rast kosti (35-37). Raziskave so pokazale, da po subkutani aplikaciji kserogel silicijevega dioksida obdajo kolagenska vlakna, ki po štirih tednih vsebujejo le malo vnetnih celic (35, 38, 39). Prav tako so raziskovali proliferacijo kultur murinskih fibroblastov in aktivacijo polimorfonuklearnih levkocitov s sol-gel pridobljenimi kserogeli. Kserogeli niso inhibirali rasti fibroblastov niti niso povzročili vnetne reakcije s tvorbo polimorfonuklearnih levkocitov (40, 41). Čeprav je narejenih še premalo raziskav, lahko predvidevamo, da so s sol-gel postopkom pridobljeni kserogeli netoksični, saj inducirajo normalno rast različnih celic.

Po izpostavitvi vodi se kserogel začne s hidrolizo siloksanskih vezi razgrajevati v $\text{Si}(\text{OH})_4$ (10). Ta difundira v lokalno tkivo npr. okrog implantata, vstopa v krvni in limfni obtok ter se izloča z urinom, skozi jetra ali pa ga fagocitirajo makrofagi (42). Med absorpcijo koncentracija Si ostaja v fiziološkem območju. Akumulacije v perifernih organih ni bilo zaznati, kar pomeni, da se silicij v topni obliki neškodljivo izloči skozi ledvica.

7 Nekatere druge farmacevtske aplikacije silicijevega dioksida kot nosilca učinkovin

Poleg monolitov in delcev silicijevega dioksida, pridobljenega s sol-gel postopkom, potekajo raziskave pri razvoju tudi drugih, tehnološko bolj zahtevnih farmacevtskih oblik.

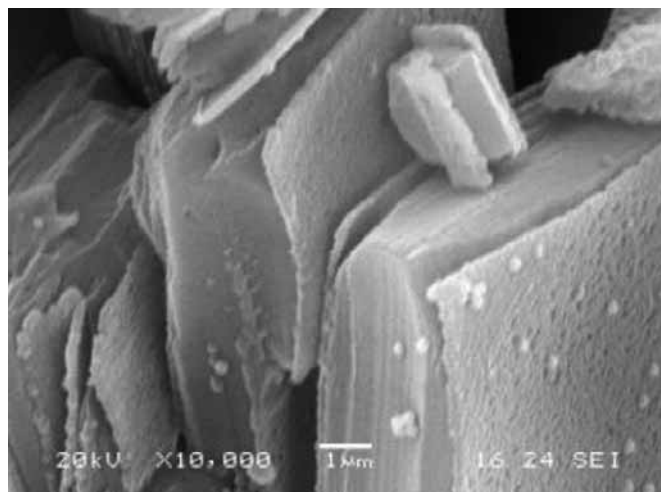
7.1 Oblaganje delcev

Z oblaganjem lahko vplivamo na hitrost sproščanja učinkovine, jo zaščitimo pred vplivi okolja ali prikrijemo neprijeten okus učinkovine. Na Kemijskem inštitutu in Fakulteti za farmacijo v Ljubljani smo za prikrivanje okusa in nadzorovano sproščanje sol-gel postopek uporabili za oblaganje kristalov klaritromicina in bili pri tem relativno uspešni (slika 4) (43).

Pogosto želimo izdelati delce učinkovine nanometerskih velikosti pravih oblik, kar je z obarjanjem težko doseči. Kadar nam uspe oboriti okrogle delce učinkovine, lahko pričakujemo uspešno oblaganje s silicijevim dioksidom (44). Učinkovina je lahko tudi sestavni del obloge, sestavljene iz silicijevega dioksida, iz katere se nadzorovano sprošča.

7.2 Mikrosfere iz silicijevega dioksida za parenteralno aplikacijo učinkovin

Izdelava mikrosfer omogoča izdelavo delcev z ozko porazdelitvijo velikosti, izboljšanimi pretočnimi lastnostmi učinkovine in ustrezno



Slika 4: Elektronsko mikroskopska slika klaritromicina, obloženega s silicijevim dioksidom.

Figure 4: SEM micrographs of silica-coated clarithromycin particles.

poroznostjo ter ohranitev aktivnosti termolabilnih učinkovin. Kortesuo in sodelavci so izdelali mikrosfere z raztapljanjem učinkovine v hidrolizirani sol, ki so ga sušili z razprševanjem (4). Izdelali so mikrosfere, ki so vsebovale toremifen citrat ali deksomedetomidinijev klorid, velike nekaj deset mikrometrov. Kljub temu, da je bil izkoristek relativno nizek (20-78 %), gre za obetaven postopek, ki omogoča izdelavo oblike z nadzorovanim sproščanjem učinkovine. V primerjavi z monolitnimi delci silikagela so bili ti delci manj porozni z manjšo površino. Zaradi tega je tudi delež vgrajene učinkovine v delcih manjši kot pri izdelavi monolitnih delcev. Po začetni hitri raztopitvi učinkovine s površine delcev je in vitro nadzorovano sproščanje trajalo od 7 do 50 dni. Razgradnja silikagela je potekala počasneje od sproščanja učinkovine, zato je bilo raztapljanje posledica tako difuzije kot erozije delcev.

7.3 Implantati za kosti

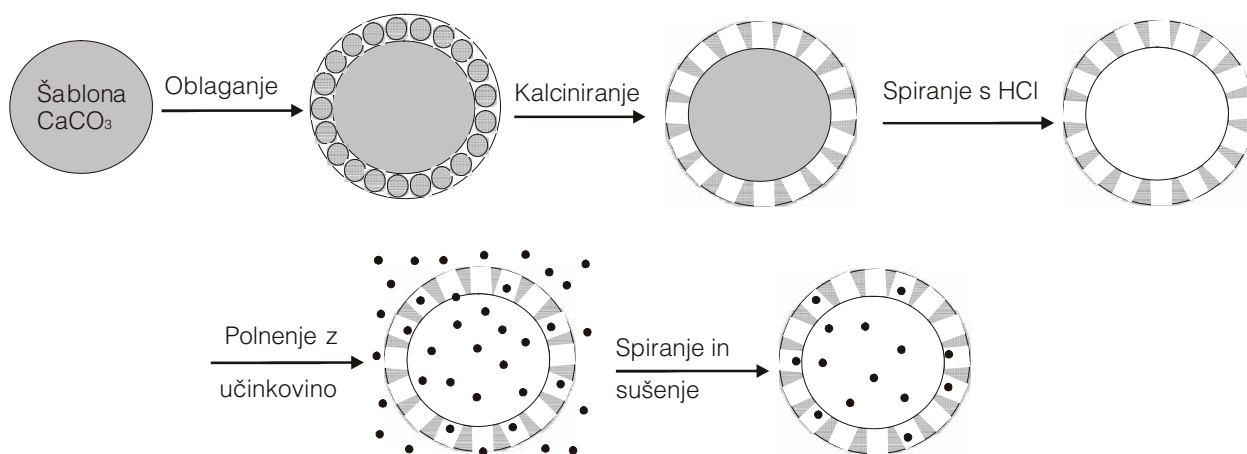
Silicijev dioksid, ki vsebuje ustrezno učinkovino, lahko uporabimo tudi kot material za polnenje in regeneracijo odmrlih prostorov, povzročenih s kirurškim posegom ali pri poškodbah kosti. Pri uporabi uveljavljenih klasičnih bioaktivnih materialov za ta namen (npr. biopolimerni cement, na SiO_2 temelječe bioaktivno steklo) pride ponavadi do vnetnih procesov, povzročenih zaradi prisotnosti pirogenih mikroorganizmov, ki jih zdravimo sistemsko z antibiotiki. Negativnim učinkom sistemske aplikacije se lahko izognemo s polnjenjem mezoporoznega silicijevega dioksida z ustrezno učinkovino (npr. antibiotikom), ki deluje kot rezervoar za lokalno nadzorovano sproščanje (45). Z uporabo sol-gel tehnologije ter postopkom emulgiranja in odparitve topila so izdelali tudi tako imenovano hibridno strukturo, sestavljeno iz mezoporoznega silicijevega dioksida in PLGA (kopolimer mlečne in glikolne kisline). Na ta način so zmanjšali delež učinkovine, ki se sprosti na začetku

raztapljanja ("burst" učinek) in podaljšali čas sproščanja glede na delce, ki niso vsebovali PLGA (46). V gelsko strukturo lahko razen antibiotika vgradimo tudi peptide (npr. TGF- α 1-človeški rastni faktor), ki stimulirajo rast kosti (22).

7.4 Nanodelci kot nosilci učinkovin

Chen in sodelavci so izdelali votle nanodelce silicijevega dioksida s premerom 60-70 nm in debelino stene 10 nm (slika 5). Kot šablono so uporabili delce kalcijevega karbonata premera 40 nm, ki so jih s kemijsko sintezo obložili z SiO_2 . Kompozit so nato kalcinirali pri 700 °C, da je nastala porozna skorja. Odstranitev CaCO_3 so dosegli z

raztapljanjem v raztopini HCl. Specifična površina izdelanih delcev je bila skoraj 900 m²/g. Votle delce so nato polnili z učinkovino (Slika 5). Zmešali so jih z vodno raztopino učinkovine ter spirali z acetonom. Sledilo je sušenje. Večina učinkovine se je adsorbirala na površini delcev. Raztapljanje adsorbirane učinkovine je bilo pospešeno, delež, ki je prešel pore in dosegel votlino delca (25 %), pa se je sprostil z zamikom (30). V drugem primeru so votle nanodelce polnili z etanolno raztopino briliant modrega (modelna učinkovina) pri superkritičnih pogojih. Na ta način so dosegli boljše polnjenje votline. Na začetku se je ponovno raztopila na površini adsorbiran delež modelne učinkovine (60 %), medtem ko je bilo raztapljanje preostalega dela (40 %) upočasnjeno (do 19 ur) (46).



Slika 5: Stopnje izdelave votlih nanodelcev silicijevega dioksida in polnjenje z učinkovino.
Figure 5: Procedures for preparing hollow silica nanoparticles and loading with the drug.

8 Zaključek

Koloidni silicijev dioksid izdelan s sol-gel postopkom je porozen biokompatibilen material z mnogimi možnostmi uporabe v farmaciji. Izdelava monolitov, mikrodlecev ali nanodelcev in drugih struktur omogoča nadzorovano sproščanje učinkovine in ciljno terapijo. Uporabljamo jih za izdelavo farmacevtskih oblik za peroralno aplikacijo, s katerimi se izognemo predsistemskemu metabolizmu učinkovine, in za parenteralno aplikacijo, ne da bi prišlo do procesov vnetja. Poleg tega je koloidni silicijev dioksid, izdelan s sol-gel postopkom, bioaktiven, saj se veže na kosti in stimulira njihovo rast. Pričakujemo lahko, da se bo s sol-gel postopkom pridobljeni amorfni silicijev dioksid kmalu pojavil v farmacevtskih izdelkih, ki bodo omogočali bolj učinkovito in pacientu prijazno zdravljenje.

9 Literatura

1. Ciesla U, Schüth F. Ordered mesoporous materials. *Micropor Mesopor Matter* 1999; 27: 131-149.
2. Charnay C, Begu S et al. Inclusion in mesoporous templated silica: drug loading and release property. *Eur J Pharm Biopharm* 2004; 57: 533-540.
3. Unger K, Rupprecht H et al. The use of porous and surface modified silicas as drug delivery and stabilizing agents. *Drug Dev Ind Pharm* 1983; 9: 69-91.
4. Kortesus P, Ahola M et al. In vitro evaluation of dol gel processed spray dried silica gel microspheres as carrier in controlled drug delivery. *Int J Pharm* 2000; 200: 223-229.
5. Ahola M, Kortesus P et al. Silica xerogel carrier material for controlled release of toremifene citrate. *Int J Pharm* 2000; 195: 219-227.
6. Kistler SS. Coherent expanded aerogels and jellies. *Nature* 1991; 127, 741-747.

7. Schwertfeger F, Frank D, Schmidt M. Hydrophobic waterglass based aerogels without solvent exchange or supercritical drying. *J Non-Crystalline Solids*. 1998; 225: 24-29.
8. Peri JB. Infrared study of OH and NH₂ groups of a dry silica aerogel. *J.Phys.Chem.* 1966; 70: 2937-2945.
9. The Sol-Gel research program at AWE. *Discovery Magazine* 2002; 5. http://www.awe.co.uk/main_site/scientific_and_technical/publications/disc_very_july_2002/index.html
10. Brinker CJ, Scherer GW, 1990. *The physics and chemistry of sol-gel processing*. Academic Press Inc, San Diego, CA, USA.
11. Iler RK. 1979. *The chemistry of silica*. John Wiley & Sons, New York.
12. Ro JC, Chung, I. J., 1991. Structures and properties of silica gels prepared by the sol-gel method. *J Non-Cryst. Solids* 1991; 130: 8-17.
13. Kusakabe K, Sakamoto S et al. Pore structure of silica membranes formed by a sol-gel technique using tetraethoxysilane and alkyltriethoxysilanes. *Separation and Purification Technology* 1999; 16: 139-146.
14. Lev O, Tsionsky M et al. Organically modified sol-gel sensors. *Anal. Chem* 1995; 67: 22-30.
15. Meixner DL, Dyer PN. Influence of sol-gel synthesis parameters on the microstructure of particulate silica xerogels. *J Sol-Gel Sci Technol* 1999; 14: 223-232.
16. Baker GA, Pandey S et al. Toward tailored composites: Local dipolarity and nanosecond dynamics within binary composites derived from tetraethylorthosilane and ORMOSILs, oligomers or surfactants. *J Sol-Gel Sci Techn* 1999; 15: 37-48.
17. Vong MSW, Bazin N, Sermon PA. Chemical modification of silica gels. *J Sol-Gel Sci Techn* 1997; 8: 499-505.
18. Charnay C, Begu S, et al. Inclusion of ibuprofen in mesoporous templated silica: drug loading and release property. *Eur J Pharm Biopharm* 2004; 57: 533-540.
19. Sieminska L, Zerda TW. 1996. Diffusion of steroids from sol-gel glass. *J Phys Chem* 1996; 100: 4591-4597.
20. Ahola M, Kortesus P, Kangasniemi I et al. In vitro release behaviour of toremifene citrate from sol-gel processed sintered silica xerogels. *Drug Dev Ind Pharm* 1999; 25: 955-959.
21. Otsuka M, Tokumitsu K, Matsuda Y. Solid dosage form preparation from oily medicines and their drug release. Effect of degree of surface modification of silica gel on the drug release from phytonadione-loaden silica gels. *J Control Release* 2000; 67: 369-384.
22. Nicoll SB, Radin S et al. In vitro release kinetics of biologically active transforming Growth factor- α 1 from a novel porous glass carrier. *Biomaterials* 1997; 18: 853-859.
23. Eckert-Lill C, Lill NA et al. Chemisorbates of drugs on silica: A new approach to drug release modification. *Drug Dev Ind Pharm*. 1987; 13: 1511-1532.
24. Böttcher H, Kallies KH, Haufe H. Model investigations of controlled release of bioactive compounds from thin metal oxide layers. *J Sol-Gel Sci Techn* 1997; 8: 651-654.
25. Aughenbaugh W, Radin S, Ducheyne P. 2001. In vitro controlled release of vancomycin from silica xerogel. In 27th Annual Meeting of Society for Biomaterials 2001; 1: 54.
26. Ahola M, Sailynoja E et al. In vitro evaluation of biodegradable ϵ -caprolactone-co-D,L-lactide/silica xerogel composites containing toremifene citrate. *Int J Pharm* 1999; 181: 191-199.
27. Rich J, Kortesus P et al. Effect of the molecular weight of poly(ϵ -caprolactone-co-DL-lactide) on toremifene citrate release from copolymer/silica xerogel composites. *Int J Pharm* 2000; 212: 121-130.
28. Süß W, Slowik P, Böttcher H. Embedding of nifedipine in silica-xerogels by the sol gel technique. *Pharmazie* 1999; 54: 513-516
29. Ahola M, Kortesus P et al. Silica xerogel carrier material for controlled release of toremifene citrate. *Int J Pharm* 2000; 195: 219-227.
30. Chen J, Ding H et al. Preparation and characterization of porous hollow silica nanoparticles for drug delivery application. *Biomaterials* 2004 ; 25: 723-727.
31. Ohta KM, Fuji M et al. Development of a simple method for the preparation of a silica gel based controlled delivery system with a high drug content. *Eur J Pharm Sci* 2005; 26:87-96.
32. Williams DF. *Implant materials in biofunction*, Advances in biomaterials Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1988.
33. Allison AC, Harrington JS, Bibeck M. An examination of the cytotoxic effects of silica on macrophages. *J Exp Med* 1966; 124: 141-161.
34. Absher MP, Trombley L et al. Biphasic cellular and tissue response of rat lungs after eight-day aerosol exposure to the silicon dioxide cristobalite. *Am J Pathol* 1989; 134: 1243-1251.
35. Hench LL, Wilson J 1986. In *Silicon Biochemistry*. Vol. 121. Wiley, Chichester, pp. 231-246.
36. Li P, Ohtsuki C et al. Apatite formation induced by silica gel in simulated body fluid. *J Am Ceram Soc* 1992; 75: 2094-2097.
37. Klein CPAT, Li P et al. Effect of sintering temperature on silica gels and their bone bonding ability. *Biomaterials* 1995; 16: 715-719.
38. Radin S, El-Bassyouni G et al. Tissue reactions to controlled release silica xerogel carriers. *Bioceramics* 1998; 11 (Eds, LeGeros, R. Z. and LeGeros, J. P.). *Proceeding of the 11th International symposium on Ceramics in Medicine*. World Scientific Publishing, New York, NY, USA, pp. 529-532.
39. Kortesus P, Ahola M et al. Sol-gelprocessed sintered silica xerogel as a carrier in controlled drug delivery. *J Biomed Mater Res* 1999; 44: 162-167.
40. Wilson J, Pigott GH et al. Toxicology and biocompatibility of bioglasses. *J Biomed Mater Res* 1981; 15: 805-817.
41. Palumbo G, Avigliano L et al. Fibroblast growth and polymorphonuclear granulocyte activation in the presence of a new biologically active sol-gel glass. *J Mat Sci Mat Med* 1997; 8, 417-421.
42. Lai W, Ducheyne P, Garino J. Removal pathway of silicon released from bioactive glass granules in vivo. *Bioceramics* 1998; 11 (Eds, LeGeros, R. Z. and LeGeros, J. P.). *Proceeding of the 11th International Symposium on Ceramics in Medicine*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., New York, NY, USA, pp. 383-386.
43. Bele M, Dmitrašinovič Đ et al. Silica coatings on clarithromycin. *Int J Pharm* 2005; 291: 149-153.
44. Škapin s, Matijević E. Preparation and coating of finely dispersed drugs 4. Loratadine and danzol. *J Coll Interface Sci.* 2004; 272: 90-98
45. Xue JM, Shi M. PLGA/mesoporous silica hybrid structure for controlled drug release. *J Controlled Release* 2004; 98: 209-217.
46. Li ZZ, Wen L et al. Fabrication of porous hollow silica nanoparticles and their applications in drug release control. *J Control. Release* 2004; 98: 245-254.