

Sistemi s prirejenim sproščanjem na osnovi mezoporoznih ogrodij

Controlled release drug delivery systems based on mesoporous matrices

Tina Ukmar, Gregor Mali, Odon Planinšek

Povzetek: V zadnjih letih se je zanimanje za razvoj mezoporoznih silikatov kot dostavnih sistemov zdravilnih učinkovin izredno povečalo. V članku so predstavljeni izbrani primeri iz literature, na osnovi katerih je pokazano, kako lahko z vgrajevanjem v vodi težko topnih zdravilnih učinkovin v mezoporozna silikatna ogrodja dosežemo pospešeno sproščanje tovrstnih zdravilnih učinkovin. Na primeru modelne zdravilne učinkovine itraconazole so na kratko pojasnjeni kritični dejavniki, ki regulirajo njegovo strukturo in sproščanje iz silikatnega ogrodja SBA-15. Možnost funkcionalizacije površine tudi pri bolj ostrih pogojih nudi bogato paleto na specifične stimuluse občutljivega sproščanja zdravilnih učinkovin. Na ta način lahko razvijemo inteligentne dostavne sisteme, iz katerih se zdravilna učinkovina selektivno sprošča ob določenem stimulusu, kot je sprememba pH medija, prisotnost specifičnih ionov, reducentov, magnetnega polja ali UV svetlobe. Dokazana je tudi njihova biokompatibilnost in učinkovitost v *in vitro* poskusih.

Ključne besede: mezoporozni silikati, dostavni sistemi, prirejeno sproščanje

Abstract: Over the past few years the interest and consequently also the development of ordered mesoporous silicates as drug delivery devices have grown immensely. On hand of selected cases from the literature the power of such systems as delivery devices is thoroughly established. Specifically it is shown how it is possible to enhance the release kinetics of poorly soluble drugs by embedding them in mesoporous silicates. Further critical factors governing the structure and release of a model drug itraconazole incorporated in an SBA-15 matrix are briefly reviewed. The possibility to functionalize the surface of mesoporous matrices also at harsher conditions offers a broad platform for the design of stimuli-responsive drug release, including pH responsive systems and systems which respond to the presence of specific ions, reducing agents, magnetic field or UV light, whose efficiency and biocompatibility was established *in vitro*.

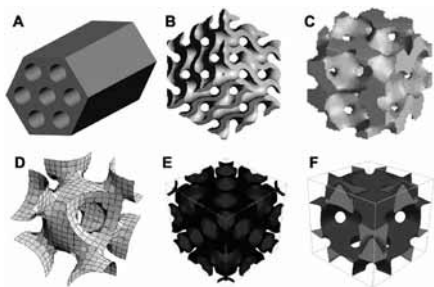
Keywords: mesoporous silicates, drug delivery, modified release

1 Uvod

Porozne materiale po IUPAC nomenklaturi delimo glede na velikostni razred por na mikroporozne, z velikostjo por med 0,3 in 2 nm (zeoliti in zeolitom podobni materiali), mezoporozne s porami dimenzij med 2 in 50 nm ter makroporozne materiale s porami velikosti nad 50 nm. Skupine mezoporoznih silikatov kot so MCM (**M**obil **C**omposition of **M**atter No. 41, 48) in SBA (**S**anta **B**arbara **M**aterial No. 1, 3, 15, 16) (1), s periodično geometrijsko ureditvijo por, postajajo zaradi bogatega nabora fizikalno-kemijskih lastnosti in široke uporabnosti čedalje bolj priljubljene. Njihova uporaba sega od katalizatorjev, do separacijskih sistemov, senzorjev do čistilnih naprav v ekologiji, prodirati pa so začeli tudi na področje medicine in farmacije. S farmacevtskega stališča so zanimivi zlasti kot ogrodja za vgrajevanje zdravilnih učinkovin in obetajo širok nabor možnosti nadziranja sproščanja. Mezoporozni nosilci v vodi ne nabrekajo in omogočajo funkcionalizacijo površine z najrazličnejšimi spojinami. V članku opisujemo materiale na osnovi SiO_2 , kot sta MCM-41 in SBA-15 (2, 3), zato so ti silikatni materiali v nadaljevanju označeni z besedo mezoporozni material oz. ogrodje.

Silikatni materiali (vključno z urejenimi mezoporoznimi silikati) niso toksični, nekateri literaturni podatki tudi potrjujejo njihovo biokompatibilnost (4, 5, 6, 7). Ob stiku z vodo se SiO_2 počasi razgradi v silicijevo kislino ($\text{Si}(\text{OH})_4$), ki vstopa v krvni ali limfni obtok in se izloča z urinom (8). Potrebno je poudariti, da je silicijeva kislina v visokih koncentracijah sicer citotoksična, vendar pa je izločanje prek ledvic dovolj učinkovito, da prepreči toksične koncentracije (9). Vzroke, da se v farmacevtski industriji urejeni mezoporozni silikati zaenkrat še ne uporabljajo kot nosilci zdravilnih učinkovin, velja iskati v (še vedno) nezadostnem številu predkliničnih ter kliničnih študij učinkov tovrstnih materialov ter splošni naklonjenosti farmacevtske tehnologije biokompatibilnim organskim polimerom (npr. mono-, oligo- ter polisaharidom in derivatom).

Porozna struktura je v teh materialih strogo urejena, tako da izkazujejo nekatere kristalom podobne lastnosti, kot so npr. ostri difrakcijski vrhovi pri majhnih kotih in visoka trdnost. Poroznost je lahko urejena v dveh ali treh dimenzijah.



Slika 1: Shematski prikaz različnih ureditev por mezoporoznih silikatov: (A) heksagonalna, (B) bikontinuirana kubična, (C)-(F) različice rešetkaste kubične ureditve. Uporabljeno z dovoljenjem iz ref. (2).

Figure 1: Schematic representation of mesostructure pore models: (A) hexagonal, (B) bicontinuous cubic, (C)-(F) spherical 'cage-type'. Reprinted with permission from ref. (2).

Najbolj uporabni skupini simetriji sta dvodimenzionalna heksagonalna (slika 1A) ter tridimenzionalna kubična (slika 1B-F). Za heksagonalno simetrijo so značilne paralelno usmerjene cilindrične pore, tipični predstavniki pa so MCM-41, FSM-16 (Folded Sheet Materials No. 16), SBA-3 in SBA-15 (2). Kubična simetrija se naprej deli na bikontinuirano kubično (slika 1B) in različne rešetkaste 'cage-like' mezoporozne strukture (slika 1C-F). Bikontinuirana kubična arhitektura je zelo redka in je definirana tako, da notranja površina (t.j. površina sten por) razdeli prostor na dva nasprotno usmerjena porozna sistema v obliki vijahnic, ki skupaj tvorita bikontinuirano fazo. Pri bolj pogostih rešetkastih strukturah pore tvorijo različne medsebojno povezane tridimenzionalne sisteme mezoskopskih cevi.

Arhitekturo por uravnavamo z ustreznim izborom izhodnih snovi ter s spreminjanjem sinteznih parametrov, nastalo strukturo poroznih sistemov pa določimo s kombinacijo rentgenske difrakcije (XRD), sorpcijske analize in transmisijske elektronske mikroskopije visoke ločljivosti (HR-TEM). Na površini (tako zunanji kot tudi na stenah por) teh mezoporoznih materialov se nahajajo reaktivne silanolne skupine (Si-OH), ki omogočajo pripenjanje raznih funkcionalnih spojin. Tako lahko npr. nanesimo disociirajoče funkcionalne skupine, spojine, občutljive na spremembo temperature, elektrostatsko ali magnetno aktivne spojine, ... Slabost študij funkcionaliziranih ogrodij pa predstavlja pomanjkanje študij zaostanka organskih topil, ki jih običajno uporabljamo pri reakcijah funkcionalizacije ali vgrajevanja zdravilnih učinkovin. Zaenkrat so raziskave dostavnih sistemov zdravilnih učinkovin na osnovi urejenih mezoporoznih silikatov še v povojih in omejene na laboratorijsko raven. Pri proizvodnji je seveda potrebno upoštevati ICH (International Conference of Harmonisation) smernice Q3C, ki se nanašajo na topila (oz. zaostanke topil) (10). Smernice podajajo priporočila glede uporabe manj toksičnih topil in pri uporabi za zdravje škodljivih topil navajajo toksikološko sprejemljive odstotke.

V članku predstavljamo izbrane primere iz literature, na osnovi katerih je pokazano, kako lahko z vgrajevanjem zdravilnih učinkovin v osnovne ali funkcionalizirane mezoporozne materiale uravnavamo profile sproščanja.

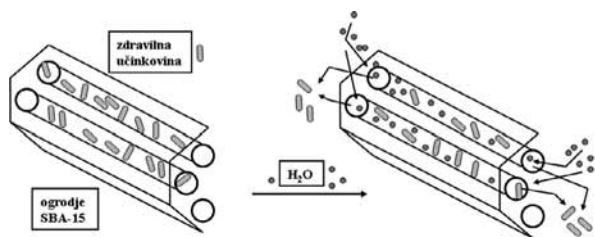
2 Primeri uporabe mezoporoznih ogrodij za nadzorovanje sproščanja

V novejši literaturi najdemo zelo pester nabor raziskav sproščanja zdravilnih učinkovin iz najrazličnejših mezoporoznih ogrodij, ugotovimo pa tudi, da področje ni zanimivo zgolj za farmacijo (11-14). V preteklosti je bilo narejenih tudi veliko raziskav na področju uporabe neurejenih poroznih silikatnih stekel kot ogrodij za dostavo zdravilnih učinkovin (15-20), vendar pa postopek priprave takšnih poroznih stekel ne omogoča načrtovanja arhitekture in ostalih lastnosti poroznega skeleta ter morfologije delcev, zato imajo ti materiali bistveno manjši volumen por in posledično polnilno kapaciteto. Urejeni mezoporozni silikati imajo v primerjavi s poroznimi silikatnimi stekli ozko porazdelitev in strogo ureditev por, veliko specifično površino ter velik volumen por, kar predstavlja bistveno prednost in jih uvršča med idealne kandidate za dostavne sisteme z nadzorovanim sproščanjem. Trenutno je splošno sprejeto mnenje, da na profil sproščanja zdravilnih učinkovin vpliva arhitektura (21) ter velikost por ogrodja (22), specifične interakcije med zdravilno učinkovino in steno por (23) ter struktura vgrajene zdravilne učinkovine (24). Ker ta ogrodja ne nabrekajo, je sproščanje običajno regulirano difuzijsko (torej ga lahko opišemo s Fickovima zakonoma). Temu pa ni nujno tako, če so v sistemu prisotne močnejše in/ali specifične interakcije med steno por in zdravilno učinkovino, tako da v nekaterih primerih nad difuzijsko kontrolo prevlada kinetika tvorbe ali razpada (oz. stabilnost) kompleksov med funkcionalnimi skupinami na stenah por ter funkcionalnimi skupinami zdravilne učinkovine. Slednje velja predvsem za funkcionalizirana ogrodja, ki bodo predstavljena v zdajšnjem delu članka. Med opisi teh sistemov najdemo veliko empiričnih ugotovitev, ki pa v glavnem veljajo zgolj za specifične sisteme, splošno razumevanje strukture vgrajenih zdravilnih učinkovin in mehanizma sproščanja glede na strukturne lastnosti nosilca pa zaenkrat še izostaja. Še več, zgodi se tudi, da za strukturno sorodne zdravilne učinkovine s podobnimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi v enakih ogrodjih avtorji ugotovijo enake trende profilov sproščanja, ki pa jih razlagajo s popolnoma različnimi mehanizmi (24, 25). Glede opisovanja kinetike lahko dokaj splošno ugotovimo, da je najpogosteje uporabljeni model za opisovanje kinetike Krosmejer-Peppas-ov potenčni model (26), ki običajno zadovoljivo opiše eksperimentalne rezultate, žal pa ne omogoča vpogleda v sam mehanizem sproščanja.

2.1 Nefunkcionalizirana ogrodja SBA-15

Mezoporozni materiali so bili v preteklosti običajno uporabljeni za upočasnitev kinetike sproščanja. Ker je sproščanje nadzorovano z difuzijo, je profil sproščanja mogoče dokaj natančno uravnovati s spreminjanjem lastnosti materialov, npr. velikostjo por (21, 23, 27). V primeru hidrofobnega in v vodi slabo topnega itraconazola pa so avtorji ugotovili, da je sproščanje iz heksagonalnega SBA-15, v primerjavi z raztapljanjem nevgrajene kristalinične zdravilne učinkovine, pospešeno (25). Pripravili so mezoporozna ogrodja s premerom por od 4,5 do 9 nm, v katera so vgradili naraščajoče količine itraconazola z imerzijsko metodo iz raztopine klorometana. Strukturne lastnosti vgrajenega itraconazola so preučevali z diferenčno dinamično kalorimetrijo (DSC). Na DSC krivuljah vzorcev z vsebnostjo zdravilne učinkovine 24,6 % ali manj ni bilo vidnih prehodov, značilnih za katero od makroskopskih faz, na osnovi česar so avtorji sklepali, da je zdravilna učinkovina v ogrodju

molekularno dispergirana. Na osnovi površine ene molekule in celotne specifične površine ogrodja (ki so jo določili z BET analizo) so avtorji ugotovili, da je maksimalna kapaciteta ogrodja za tvorbo monosloja zdravilne učinkovine približno 22,9 %. Ta groba ocena kapacitete za tvorbo monosloja je, upoštevajoč napako pri tej oceni, dokaz o pravilnosti predpostavke avtorjev, da je zdravilna učinkovina pri vsebnosti pod 24,6 % molekularno dispergirana v ogrodju. *In-vitro* teste sproščanja iz ogrodja s premerom por 7,9 nm pri različnih vsebnostih zdravilne učinkovine ter profil raztapljanja nevgrajene kristalinične zdravilne učinkovine so avtorji izvajali v simuliranem želodčnem soku in ugotovili odlično ponovljivost. Hitrost sproščanja narašča z vsebnostjo zdravilne učinkovine do optimalne vrednosti 32,1 % in se pri nadaljnjem povišanju občutno zmanjša, vendar je še vedno bistveno večja od hitrosti raztapljanja nevgrajene kristalinične zdravilne učinkovine. Padeč hitrosti sproščanja pri vsebnostih nad optimalno (> 32,1%), avtorji razlagajo s tvorbo kristalinične in amorfne oblike itrakonazola, ki se sproščata z difuzijsko kontroliranim raztapljanjem zdravilne učinkovine v porah. Naraščanje hitrosti sproščanja z vsebnostjo do optimalne količine vgrajene zdravilne učinkovine pa razlagajo z mehanizmom desorpcije. Zaradi hidrofilitnosti ogrodja je fizisorpcija hidrofobne zdravilne učinkovine šibkejša od fizisorpcije z vodo, zato voda izpodriva zdravilno učinkovino iz vezavnih mest. Pri večjih vsebnostih zdravilne učinkovine, kjer tvorba monosloja ni več mogoča, pa je sproščanje nadzorovano z raztapljanjem kristaliničnega oz. amorfne itrakonazola v porah, t.j. prekinitvijo hidrofobnih vezi med molekulami zdravilne učinkovine ter difuzijo hidratiranih molekul iz ogrodja v raztopino. V primerjavi s sistemi trdnih disperzij zdravilnih učinkovin in organskih hidrofilnih polimerov, kjer hitrost raztapljanja pada z naraščajočo vsebnostjo zdravilne učinkovine, hitrost sproščanja iz SBA ogrodja z naraščajočo vsebnostjo zdravilne učinkovine do optimalne vsebnosti narašča. Desorpcijski mehanizem je shematsko prikazan na sliki 2.



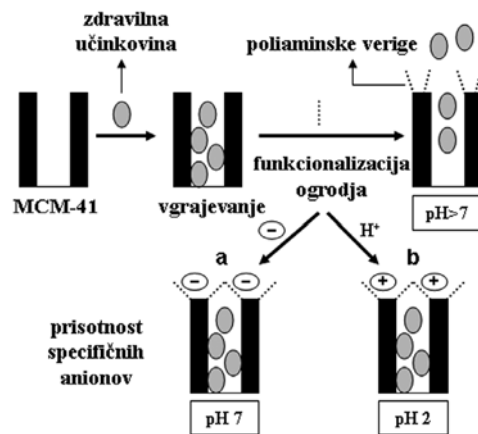
Slika 2: Shematski prikaz desorpcijskega mehanizma.
Figure 2: Schematic representation of desorption mechanism.

Na osnovi rezultatov so avtorji zaključili, da v primeru slabo topnih zdravilnih učinkovin lahko kinetiko raztapljanja oz. sproščanja optimalno pospešimo tako, da se izognemo raztapljanju delcev zdravilne učinkovine (torej prekinitvi hidrofobnih vezi med molekulami zdravilne učinkovine). Slednje lahko storimo tako, da pripravimo monosloj oz. molekularno disperzijo zdravilne učinkovine v ustreznem ogrodju. Glede na dejstvo, da hitrost sproščanja zdravilne učinkovine do optimalne vsebnosti narašča, so ogrodja na osnovi SBA-15 z optimalno velikostjo por odlično sredstvo za doseganje omenjenega cilja. Tudi v primeru, ko je vsebnost zdravilne učinkovine večja od kapacitete za tvorbo molekularne disperzije, je hitrost sproščanja bistveno večja od hitrosti raztapljanja nevgrajene kristalinične zdravilne učinkovine zaradi majhne velikosti delcev zdravilne učinkovine in

morebitnega obstoja amorfne faze, zato ugotavljanje optimalne vsebnosti za pospešitev sproščanja ni nujno. Da slednje ne velja zgolj za itrakonazol, temveč za poljubne slabo topne zdravilne učinkovine, so avtorji pokazali na večji skupini hidrofobnih zdravilnih učinkovin (karbamazepin, diazepam, fenofibrat, griseofulvin, indometacin, nifedipin, ketokonazol, ...)(24).

2.2 Funkcionalizirana mezoporožna ogrodja

Tudi na področju funkcionalizacije mezoporožnih ogrodij kot dostavnih sistemov zdravilnih učinkovin je bilo objavljenih veliko zanimivih raziskav. Ena od novejših je pokazala uporabnost s poliamini funkcionaliziranega MCM-41 mezoporožnega silikata (s heksagonalno ureditvijo por) za dostavo vitamina B₂ (28). S pripenjanjem (oz. sidranjem) poliaminskega prekursorja na površino por MCM-41 so avtorji dosegli na pH in na vrsto aniona občutljivo sproščanje omenjenega vitamina (slika 3). Študije sproščanja so izvajali pri pH 2 in 7 ter prisotnosti različnih anionov (sulfata, fosfata, gvanozin-5'-monofosfata (GMP) ter adenozin-5'-monofosfata (ATP)). Ugotovili so, da pri pH 2 nastane odboj med poliaminskimi verigami zaradi protonacije amskih skupin, zato se te razprejo in zaprejo pore ter tako preprečujejo sproščanje vitamina, ne glede na vrsto prisotnega aniona (slika 3b). Pri pH 7 pa se vitamin sprošča zgolj v prisotnosti sulfata in GMP, medtem ko v prisotnosti fosfata in ATP pore ostajajo zaprte oz. je sproščanje zanemarljivo. Slednje so pojasnili s tvorbo kompleksov poliamin-anion, ki tudi v nevtralnem pH preprečujejo odpiranje por (slika 3a). Tak sistem je lahko uporaben v primeru peroralne aplikacije zdravilnih učinkovin, ki so v kislem želodčnem soku nestabilne.

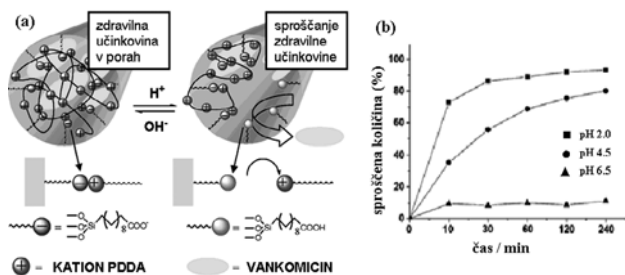


Slika 3: Shematski prikaz sinteze sistema ter mehanizma zapiranja por (a) ob prisotnosti specifičnih anionov ter (b) pri nizkem pH.

Figure 3: Illustration of the synthetic procedure of the system and the gate closing mechanism (a) in the presence of certain anions and (b) in the presence of protons.

Za zdravilne učinkovine, ki so občutljive na bazičen pH oz. je zaželeno, da se selektivno sproščajo zgolj v kislem mediju, so Yang *in sod.* (29) izdelali s karboksilnimi kislinami funkcionaliziran heksagonalni SBA-15, na katerega so preko ionskih mostičkov vezali poli(dimetildialilamonijeve

klorid) (PDDA). Pri nizkem pH se $-\text{COO}^-$ skupine protonirajo, ionske interakcije izginejo, makromolekule PDDA pa posledično oddifundirajo, odprejo pore ter tako omogočijo sproščanje zdravilne učinkovine (slika 4a). Profili sproščanja pri pH 2, 4,5 ter 6,5 so prikazani na sliki 4b.

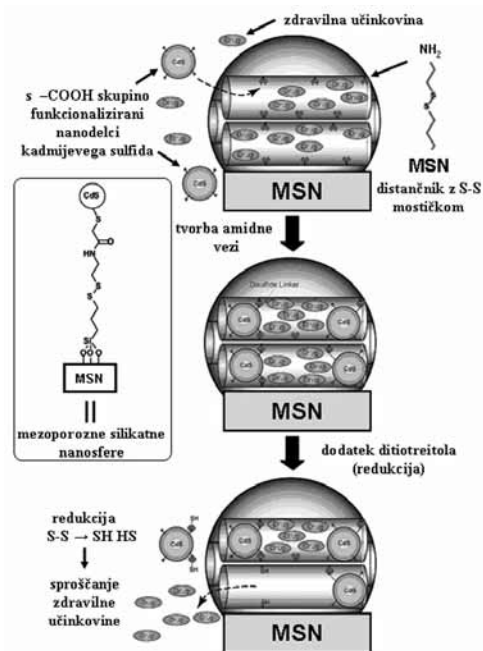


Slika 4: (a) Shematski prikaz strukture in delovanja na pH občutljivega sistema zapiranja por. (b) Profili sproščanja vankomicina pri različnih vrednostih pH. Uporabljeno z dovoljenjem iz ref. (29).

Figure 4: (a) Schematic representation of pH-responsive storage-release drug delivery system. (b) Release profiles of vancomycin at different pH values. Reprinted with permission from ref. (29).

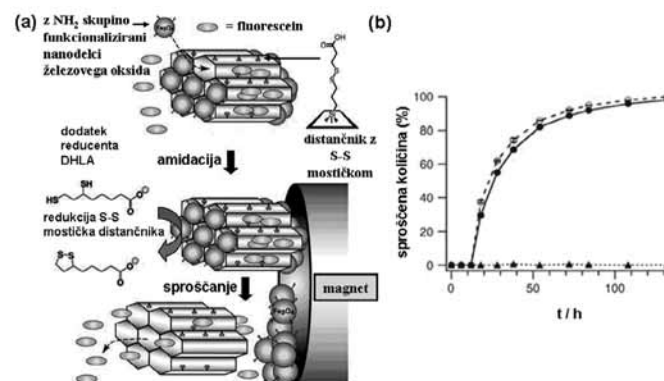
Lai in sod. (30) so pripravili mezoporozne silikatne nanosfere na osnovi MCM-41 in jih funkcionalizirali z molekulo (oz. distančnikom), ki je v strukturi vsebovala disulfidni mostiček s terminalno amino skupino (slika 5). Nato so v te nanosfere vgradili zdravilno učinkovino, čemur je sledilo nadaljnje kovalentno pripenjanje s COOH funkcionaliziranih nanodelcev CdS velikosti 2 nm preko amidne vezi z molekulo z disulfidnim mostičkom. Sproščanje so sprožili z redukcijo disulfidne vezi po dodatku ditioneitolu ali merkaptoetanola. Pokazali so, da je hitrost sproščanja regulirana s kinetiko redukcije $-\text{S}-\text{S}-$ vezi, ki je odvisna od koncentracije reducenta. Avtorji so s kultivacijo astrocitov tipa 1 ter dodatkom z ATP napolnjenih nanosfer MCM-41-CdS dokazali tudi učinkovitost ter biokompatibilnost pripravljenega dostavnega sistema. Po dodatku merkaptoetanola je prišlo do porasta znotrajcelične koncentracije Ca^{2+} ionov zaradi vezave ATP na tovrstne receptorje.

Da bi omogočili ciljno dostavo zdravilnih učinkovin, so avtorji namesto nanodelcev CdS uporabili superparamagnetne nanodelce Fe_3O_4 velikosti 10 nm (31). Usmerjanje so tako dosegli preko interakcije z zunanjim magnetnim poljem, sproščanje pa so sprožili ponovno z uporabo reducenta (slika 6a). Učinkovitost ter biokompatibilnost pripravljenega dostavnega sistema so preizkušali na He-La celicah. Celice so inkubirali s suspenzijo nanosfer MCM-41- Fe_3O_4 z vgrajenim fluoresceinom. Temu je sledila aplikacija zunanjega magnetnega polja in reducenta ter študija s konfokalnim fluorescenčnim mikroskopom. Avtorji so se osredotočili na plast celice v višini celičnega jedra in tako dokazali internalizacijo nanosfer s fluoresceinom ter sproščanje omenjenega fluorescenčnega barvila. Modelna zdravilna učinkovina fluorescein se je sproščala le ob dodatku reducenta (slika 6b), celice z internaliziranimi nanosferami MCM-41- Fe_3O_4 pa so se kopičile na mestu blizu magneta. Prednost superparamagnetnih nanodelcev je ta, da v odsotnosti zunanjega magnetnega polja delci nimajo magnetnih lastnosti, ob aplikaciji le tega pa jih lahko ciljno kopičimo na določenem mestu.



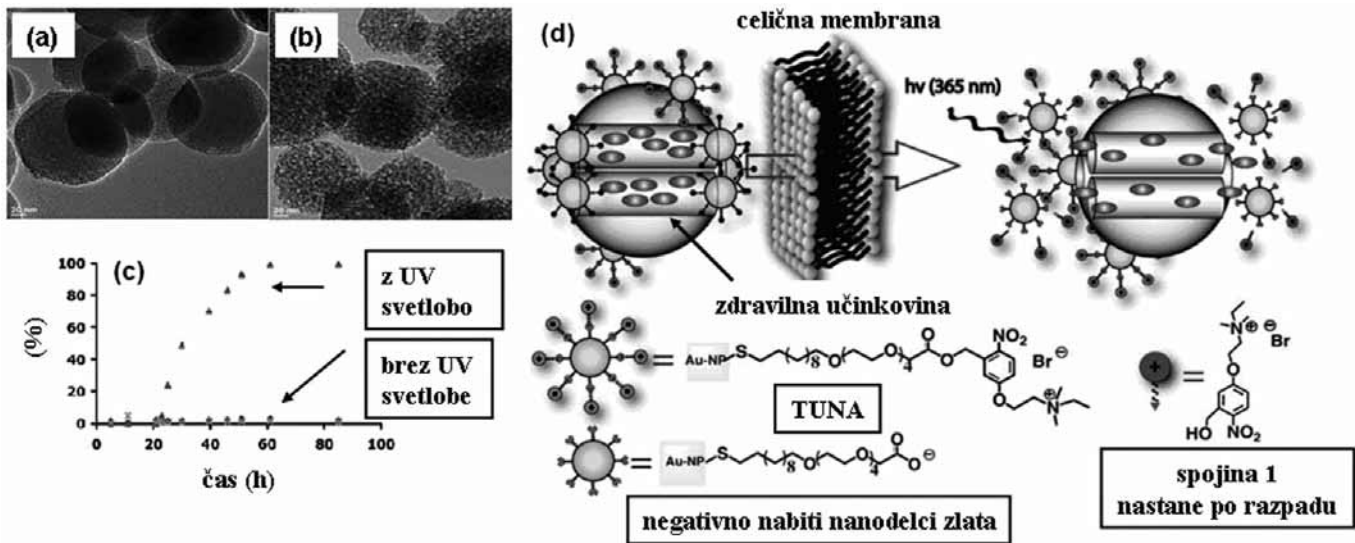
Slika 5: Shematski prikaz strukture nanosfere MCM-41-CdS-ATP ter mehanizma sproščanja zdravilne učinkovine po delovanju reducenta. Uporabljeno z dovoljenjem iz ref. (30).

Figure 5: Schematic representation of the MSM-41-DdS-ATP nanosphere and the drug release mechanism after the addition of the reducing agents. Reprinted with permission from ref. (30).



Slika 6: (a) Shematski prikaz strukture in mehanizma delovanja nanosfer MCM-41- Fe_3O_4 ; (b) Profili sproščanja fluoresceina brez dodatka reducenta (\blacktriangle), z dodatkom dihidrolipoične kisline (DHLA) (\bullet) ter z dodatkom ditioneitolu (\circ). Uporabljeno z dovoljenjem iz ref. (31).

Figure 6: Schematic of the stimuli-responsive delivery system and drug release mechanism of the MCM-41- Fe_3O_4 nanospheres. (b) Controlled release of fluorescein without the addition of the reducing agent (\blacktriangle), with the addition of the dihydrolipoic acid (DHLA) (\bullet) and dithiothreitol (\circ). Reprinted with permission from ref. (31).



Slika 7: (a) TEM posnetek nanosfer MCM-41. (b) TEM posnetek nanosfer MCM-41-TUNA-Au. (c) Profil sproščanja zdravilne učinkovine iz MCM-41-TUNA-Au brez in ob aplikaciji UV svetlobe ($\lambda=365$ nm). (d) Shematski prikaz sistema MCM-41-TUNA-Au z vgrajeno zdravilno učinkovino. Uporabljeno z dovoljenjem iz ref. (32).

Figure 7: (a) TEM micrograph of MCM-41 nanospheres. (b) TEM micrograph of MCM-41-TUNA-Au nanospheres. (c) Drug release profile from MCM-41-TUNA-Au without and after UV irradiation ($\lambda=365$ nm). (d) Schematic representation of drug loaded MCM-41-TUNA-Au. Reprinted with permission from ref. (32).

Analogno so Vivero-Escoto *in sod.* (32) pripravili foto-občutljiv dostavni sistem za znotrajcelično sproščanje paklitaksela. Nanosfere MCM-41 velikosti 100 nm z vgrajeno zdravilno učinkovino (slika 7a) so funkcionalizirali s foto-občutljivim mostičkom, ki je del tioundecil-tetraetilenglikolester-o-nitrobenziletildimetilamonijevega bromida (TUNA). Tako funkcionalizirane nanosfere MCM-41 pa so pripravili tako, da so najprej na nanodelce zlata velikosti 5 nm pripeli TUNA-o. Nato pa so te organsko modificirane nanodelce zlata (s pozitivnim površinskim nabojem) z elektrostatskimi interakcijami vezali na negativno nabito površino MCM-41 (slika 7b in d). Po aplikaciji svetlobe (z valovno dolžino 365 nm) se mostiček TUNA-e razcepi, kar povzroči nastanek negativnega naboja na nanodelcih zlata. Nastali elektrostatski odboj med nanodelci zlata in površino MCM-41 pa povzroči odcepitev nanodelcev zlata, kar posledično omogoči sproščanje zdravilne učinkovine (slika 7c in d).

Avtorji so učinkovitost in biokompatibilnost dostavnega sistema preučevali na celicah človeških fibroblastov ter jetrnih celicah. Ugotovili so, da brez aplikacije svetlobe ni sproščanja učinkovine (kar dokazuje varnost sistema-slika 7c) in da po aplikaciji svetlobe zaradi sproščanja citotoksičnega paklitaksela preživi zgolj 40 % celic (dokaz o učinkovitosti), medtem ko sama aplikacija delcev brez zdravilne učinkovine nima nobenega vpliva na celice (dokaz o biokompatibilnosti sistema).

3 Zaključek

Z izbranimi primeri iz literature smo predstavili uporabnost tako nefunkcionaliziranih kot funkcionaliziranih mezoporoznih silikatov kot dostavnih sistemov zdravilnih učinkovin. V času sproščanja ti sistemi ne nabrekajo in ne erodirajo, tako da struktura ogrodja ostane

definirana in nespremenjena. Zaradi kemijske inertnosti pri fizioloških pogojih ter biokompatibilnosti predstavljajo dostavni sistemi na osnovi mezoporoznih silikatnih ogrodij privlačno alternativo klasičnim polimernim sistemom. Z vgrajevanjem v vodi slabo topnih zdravilnih učinkovin v mezoporožna silikatna ogrodja lahko dosežemo pospešeno sproščanje, kar je bilo pokazano pri večjem številu modelnih hidrofobnih zdravilnih učinkovin, ki so jih vgradili v mezoporožni SBA-15. Z izdelavo inteligentnih dostavnih sistemov z ustrezno funkcionalizacijo površine mezoporoznih struktur, lahko dosežemo selektivno sproščanje zdravilnih učinkovine ob določenih stimulusih, kot so sprememba pH medija, prisotnost specifičnih ionov, reducentov, magnetnega polja ali UV svetlobe.

4 Literatura

- Hartmann M. Ordered mesoporous materials for bioadsorption and biocatalysis. *Chem Mater* 2005; 17 (18): 4577-4593.
- Wan Y, Zhao D. On the controllable soft-templating approach to mesoporous silicates. *Chem Rev* 2007; 107 (7): 2821-2860.
- Wang S. Ordered mesoporous materials for drug delivery. *Micropor Mesopor Mater* 2009; 117 (1-2): 1-9.
- Kortesuo P, Ahola M, Karlsson S et al. Sol-gel processed sintered silica xerogel as a carrier in controlled drug delivery. *J Biomed Mater Res* 1999; 44 (2): 162-167.
- Kortesuo P, Ahola M. In vitro release of dexmedetomidine from silica xerogel monoliths: effect of sol-gel synthesis parameters. *Int J Pharm* 2001; 221 (1-2): 107-114.
- Kortesuo P, Ahola M. Effect of synthesis parameters of the sol-gel-processed spray-dried silica gel microparticles on the release rate of dexmedetomidine. *Biomaterials* 2002; 23 (13): 2795-2801.
- Ahola M, Kortesuo P. Silica xerogel carrier material for controlled release of toremifene citrate. *Int J Pharm* 2000; 195 (1-2): 219-227.

8. Lai W, Ducheyne P, Garino J. Removal pathway of silicon released from bioactive glass granules in vivo. *Bioceramics* 1998; 11: 383–386.
9. Lai W, Garino J, Ducheyne P. Silicon excretion from bioactive glass implanted in rabbit bone. *Biomaterials* 2002; 23 (1): 213–217.
10. ICH Guidance for Industry – Q3C Impurities: Residual Solvents (1997)
11. Hoffmann F, Cornelius M, Morell J et al. Silica-based mesoporous organic-inorganic hybrid materials. *Angew Chem Int Ed* 2006; 45 (20): 3216-3251.
12. Vallet-Regi M, Ruiz-Gonzalez L, Izquierdo-Barba I et al. Revisiting silica based ordered mesoporous materials: medical applications. *J Mater Chem* 2006; 16: 26-31.
13. Ho KY, McKay G, Yeung KL. Selective adsorbents from ordered mesoporous silica. *Langmuir* 2003; 19 (7): 3019-3024.
14. Wang X, Lin KSK, Chan JCC et al. Direct synthesis and catalytic applications of ordered large pore aminopropyl-functionalized SBA-15 mesoporous materials. *J Phys Chem B* 2005; 109 (5):1763-1769.
15. Rupprecht H, Unger K, Kircher W. Incorporation of drugs in polycondensates of polyethoxysiloxane for mediating release of the active substance. II. *Pharmazeutische Industrie* 1980; 2 (12): 1296-1299.
16. Unger K, Rupprecht H, Kircher W. Incorporation of drugs in polycondensates of polyethoxy siloxane for mediation of release of active substance. I. *Pharmazeutische Industrie* 1980; 42 (10): 1027-1030.
17. Unger K, Rupprecht H, Kircher W. Embedding of drugs in polyethoxysiloxane polycondensate for regulation of release. *Pharmazeutische Industrie* 1980; 42 (11): 1130-1134.
18. Kircher W, Rupprecht H, Unger K. Pharmaceutical embedding in condensation polymers of polyethoxy siloxane to control component release. III. Formulations with SiO₂ carrier. *Pharmazeutische Industrie* 1981; 43 (1): 73-76.
19. Unger K, Rupprecht H, Valentin B et al. The use of porous and surface modified silicas as drug delivery and stabilizing agents. *Drug development and industrial pharmacy* 1983; 9 (1-2): 69-91.
20. Sric S, Rupprecht H, Mrhar A et al. Chemiadsorbates of p-hydroxybenzoic acid methyl ester on silica as a new type of pro-drug. III. Modeling and simulation of drug release from chemiadsorbates to acid aqueous solution. *Int J Pharm* 1991; 73 (3): 221-229.
21. Andersson J, Rosenholm J, Areva S et al. Influences of material characteristics on ibuprofen drug loading and release profiles from ordered micro- and mesoporous silica matrices. *Chem Mater* 2004; 16 (21): 4160-4167.
22. Horcajada P, Ramila A, Perez-Pariente J et al. Influence of pore size of MCM-41 matrices on drug delivery rate. *Micropor Mesopor Mater* 2004; 68 (1-3):105-109.
23. Ramila A, Munoz B, Perez-Pariente J et al. Mesoporous MCM-41 as drug host system. *J Sol-Gel Sci Technol* 2003; 26: 1199-1202.
24. Speybroeck MV, Barillaro V, Do Thi T et al. Ordered mesoporous silica materials SBA-15: A broad spectrum formulation platform for poorly soluble drugs. *J Pharm Sci* 2008; 98(8): 2648-2658.
25. Mellaerts R, Aerts CA, Van Humbeeck J et al. Enhanced release of itraconazole from ordered mesoporous SBA-15 silica materials. *Chem Commun* 2007; 13: 1375-1377.
26. Bajpai AK, Bajpai J, Shukla S. Release dynamics of tetracycline from a loaded semi-interpenetrating polymeric material of polyvinyl alcohol and poly(acrylamide-co-styrene). *J Mater Sci Mater Med* 2003; 14 (4): 347-357.
27. Vallet-Regi M, Ramila A, Del Real RP et al. A new property of MCM-41: Drug delivery system. *Chem Mater* 2001; 13 (2): 308-311.
28. Bernardos A, Anzar E, Coll C et al. Controlled release of vitamin B₂ using mesoporous materials functionalized with amine-bearing gate-like scaffolds. *J Control Rel* 2008; 131 (3): 181-189.
29. Yang Q, Wang S, Fan P et al. pH-responsive carrier system based on carboxylic acid modified mesoporous silica and polyelectrolyte for drug delivery. *Chem Mater* 2005; 17 (24): 5999-6003.
30. Lai CY, Trewyn BG, Jettinija DM et al. A mesoporous silica nanosphere-based carrier system with chemically removable CdS nanoparticle caps for stimuli-responsive controlled release of neurotransmitters and drug molecules. *J Am Chem Soc* 2003; 125 (15): 4451–4459.
31. Giri S, Trewyn BG, Stellmaker MP et al. Stimuli-responsive controlled release delivery system based on mesoporous silica nanorods capped with magnetic nanoparticles. *Angew Chem Int Ed* 2005; 44 (32): 5038–5044.
32. Vivero-Escoto JL, Slowing II, Wu CW et al. Photoinduced intracellular controlled release drug delivery in human cells by gold-capped mesoporous silica nanosphere. *J Am Chem Soc* 2009; 131 (10): 3462-3463.