

نقش نانو حامل های معدنی در دارورسانی

علی اکبر طرلانی*، پریسا گوران، مارال رحیم سروش، آویده خضرای، روزبه ملک محمدی

پژوهشکده توسعه فرایندهای شیمیایی، پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران، تهران، ایران

Email: Tarlani@ccerci.ac.ir

چکیده

سیستم دارو رسانی مبتنی بر فناوری نانو، مزایای بسیاری همچون افزایش کارایی دارویی، کاهش سمیت، کاهش اثرات جانبی و افزایش زمان رهایش را دارا می باشد. یکی از کارایی های سیستم های دارو رسانی بر پایه فن آوری نانو رهایش کنترل شده دارو است که این فن آوری از شش دهه پیش مورد توجه بسیاری از دانشمندان و محققین قرار گرفته و همچنان در سطح گسترده ای مورد بررسی می باشد. در این مقاله علاوه بر معرفی دسته بندی دارو ها بر اساس حلالیت و نفوذپذیری به معرفی نانوحامل های مختلف به ویژه نانو حامل های معدنی و بیان کاربردهای آنها در انتقال دارو پرداخته شده و مثال هایی از استفاده از آنها در انتقال داروهای کم محلول بررسی می شود. نتایج نشان می دهد ترکیبات اکسید فلزی معدنی که دارای پایداری شیمیایی و مکانیکی بالا هستند قابلیت زیادی در افزایش حلالیت داروهای نامحلول و تبدیل آنها به داروهای آهسته روش داشته و همچنین پتانسیل این را دارند در صنعت داروسازی و در بهبود فرمولاسیون دارو در کنار ترکیبات آلی به کار روند.

واژگان کلیدی: دارورسانی، نانوحامل های معدنی، نانوذره، نانوحفره

مقدمه

رهايش کنترل شده دارو به معنی حفظ غلظت درمانی بهینه دارو در خون است که این امر موجب افزایش طول مدت فعالیت داروهای با نیم‌عمر کوتاه می‌شود، همچنین سرعت رهايش دارو و نمودار آن برای سیستم‌های با رهايش طولانی مدت قابل پیش بینی و تکرار پذیر خواهد بود. از مزایای این روش می‌توان به کاهش و از بین بردن عوارض جانبی دارو، کاهش نیاز به مصرف مکرر دارو، اتلاف مقدار مصرفی (دوز) دارو و بهینه کردن شرایط درمانی اشاره کرد که در نهایت مهمترین هدف آن افزایش راحتی و بالا بردن کیفیت زندگی برای بیمار خواهد بود. [1].

یکی از معضلاتی که محققان در زمینه دارورسانی با آن مواجه هستند موضوع حلالیت متفاوت داروها است به ویژه برای داروهایی که دارای حلالیت کم در محلولهای آبی می‌باشند. برای حل این مشکل در سیستم دارو رسانی یکی از راهکارهای مفید استفاده از مواد نانو حفره به دلیل ویژگی‌های منحصر به فردشان می‌باشد.

در دهه‌های گذشته پیدایش مواد حفره دار (سیلیسی، آلومین، کربن، تیتان و کامپوزیتها) موجب ایجاد روش‌های جدیدی برای سیستم‌های رهايش کنترل شده دارو شده است [7-2].

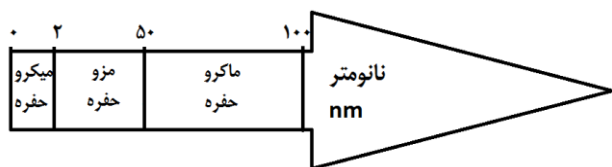
از جمله این مواد حفره دار می‌توان به مواد دارای حفرات در مقیاس نانو اشاره کرد که به دلیل ویژگی‌های بارز و خاصشان بسیار پر کاربرد شده‌اند. این مواد که کاربرد گسترده‌ای در فن‌آوری‌های بر پایه‌ی نانو پیدا کرده‌اند [8,9]، دارای خواصی

نظیر اندازه حفرات مشابه، مساحت سطح بالا، پایداری زیستی بالا، زیست سازگاری مناسب، نفوذ پذیری بالا، جذب بالا، سمیت پایین و غیره می‌باشند [10,11]. نانو حامل‌های دارویی دسته‌ای از مواد نانو حفره دار بر پایه مواد مختلفی مانند پلیمرها، ذرات فلزی، لیپیدها، و ترکیبات مزدوج شده دارویی هستند که بسته به روش سنتز و تهیه آن‌ها می‌توان ذرات در اشکال و اندازه‌های متفاوت تولید نمود [12].

۲- تعاریف:

۱-۲) نانو ذره و نانو حفره:

۱ نانومتر به معنای ۱ میلیاردیوم متر است و به طور عمومی به ذراتی اطلاق می‌شود که اندازه‌ای حدود ۱ تا ۱۰۰ نانومتر داشته باشند. مواد نانو متخلخل دارای حفره‌هایی کمتر از ۱۰۰ نانومتر بوده و بسیار متنوع هستند. مساحت ویژه بالا، گزینش پذیری خوب و دارا بودن حفره‌هایی با حجم زیاد منجر به خواص جالب توجهی برای این ترکیب‌ها شده است. مواد نانو حفره براساس نامگذاری در سامانه آیوپاک و با در نظر گرفتن اندازه حفره شامل سه گروه میکرو حفره (اندازه حفرات کمتر از ۲ نانومتر)، مزو حفره (اندازه حفرات بین ۲ تا ۵۰ نانومتر) و ماکرو حفره‌ها (اندازه حفرات بزرگتر از ۵۰ نانومتر) می‌باشند (شکل ۱).



شکل ۱: شمایی از تعریف میکرو، مزو و ماکرو حفره

مختلف، رنگ‌های متفاوتی را در طول موج‌های مرئی از خود نشان می‌دهند.

۲-۲) نانو ذرات پلیمری

رایج ترین مواد در دارورسانی که به شکل نانو ذرات می‌باشند، پلیمرها هستند. پلیمرهای به کار رفته در رهایش کنترل شده دارو باید دارای مشخصه‌های خاصی مانند زیست سازگاری مناسب، غیر سمی بودن، ساختار مناسب فیزیکی و نیم‌عمر دلخواه باشند. پلیمرهای به کار رفته در ساخت نانو ذرات پلیمری می‌توانند سنتزی و یا طبیعی باشند که در بیشتر مواقع این پلیمرها از انواع زیست تخریب پذیر انتخاب می‌شوند. مهمترین ویژگی استفاده از نانوذرات پلیمری که باعث شده از آنها به‌عنوان رایج ترین نانو ذرات در امر دارورسانی استفاده شود، پایداری بالای آنها و نیز امکان ساخت آنها در مقادیر زیاد می‌باشد [13].

۲-۳) نانو ذرات فلزی:

همانطور که از اسم این ذرات پیداست، آنها ذرات فلزی در مقیاس نانو هستند و از ذرات مختلفی از جنس فلزات متعدد تولید شده‌اند که طلا و نقره پرکاربردترین آنها محسوب می‌شوند. این ذرات کاربردهای وسیع و گوناگونی در امر دارورسانی، تشخیص بیماری‌ها، زیست حسگرها و غیره دارند. نانو ذرات فلزی را می‌توان در اندازه‌های مختلف و شکل‌های گوناگون با توزیع اندازه ذره‌ای مطلوب، تهیه نمود. از ویژگی‌های خاص نانو ذرات فلزی، تغییر رفتار نوری آنها با تغییر اندازه ذره‌ای است بدین معنی که نانوذرات با اندازه‌های

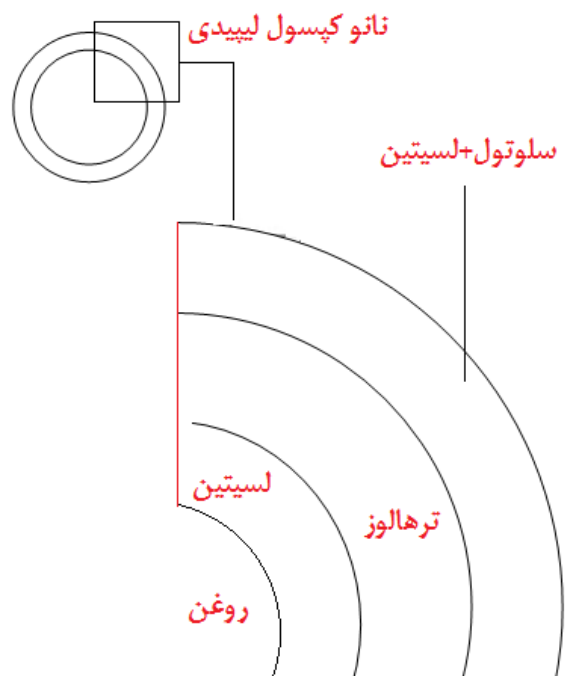
۲-۴) نانو ذرات لیپیدی:

این نانو ذرات بر پایه لیپید (چربی) طراحی و سنتز می‌شوند که دارای دو بخش آبگریز و آبدوست هستند و نانو ذرات لیپیدی جامد عضو مهمی از این گروه می‌باشد. این نانو ذرات دارای اندازه‌ای کمتر از ۱ میکرومتر می‌باشند که به منظور افزایش پایداری فرمولاسیون آنها از ماده فعال در سطح استفاده می‌شود. از این نانو ذرات می‌توان برای حمل داروهایی با حلالیت بسیار کم در محیط آبی استفاده نمود تا آنها را در مدت زمان مشخصی آزاد کرده و با کمک روش‌های مختلف مانند خوراکی، تزریقی و غیره به موضع مورد نظر برسانند. یک نانو ذرات لیپید-جامد از هسته مایع چرب روغنی که توسط پوسته چند لایه جامد یا نیم‌جامد احاطه شده، تشکیل می‌شود. این ترکیبات کلونیدی، در مایعات بیولوژیکی بدن بسیار پایدار می‌باشند. جنس این ذرات جامد به گونه‌ای است که قابلیت محافظت مواد تشکیل دهنده خود در برابر تخریب شیمیایی را دارد. پوسته چند لایه می‌تواند شامل لسیتین، ترهالوز و سلوتول باشد که مجموع آنها علاوه بر پایداری نانو ذره، سازگار با محیط شیمیایی بدن بوده و دارو را در این محیط به راحتی آزاد می‌کند به طوری که دارو نیز درون روغن هسته‌های کلونیدی حل شده است (شکل ۲) [14-15].

مقدار داروی بیشتر در آن‌ها شده و مشکل گرفتگی حفره‌ها کمتر می‌شود. از طرفی مساحت سطح بسیار بالای آن‌ها باعث جذب سطحی فوق‌العاده زیاد دارو می‌شود [15].

یکی از پرسش‌های اصلی در مورد روش انتقال دارو توسط نانوحفره‌ها این است که دارو چگونه و به چه مقدار داخل حفره قرار می‌گیرد. اندازه حفره یکی از عوامل تعیین‌کننده در اندازه مولکول‌هایی است که قرار است داخل حفره‌ها قرار گیرد. بنابراین جذب مولکول‌های دارو بستگی به اندازه حفره‌ها دارد. به طور معمول، قطر حفره‌ها کمی بزرگتر از مولکول دارو در نظر گرفته می‌شود. قاعده مهمی وجود دارد که تصمیم‌گیری نهایی جهت اینکه چه دارویی با چه اندازه حفره حمل شود را آسان می‌کند. این قاعده به این شرح است:

(اندازه حفره/اندازه‌ی دارو): یکی از خواص نانوحفره‌ها این است که قطر حفره را می‌توان با تغییر در طول زنجیره‌ی ماده فعال در سطح از ۱/۵ نانومتر به چند نانومتر تغییر داد که این کار موجب انتقال هم ریزمولکول‌ها و هم درشت مولکول‌ها می‌باشد. حفره‌های منظم MCM-۴۱ و SBA-۱۵ بیشتر به صورت شش گوشه ای می‌باشد که دارو به درون حفره‌ها نفوذ کرده و در محیط‌های شیمیایی بدن به ویژه در مسیر گوارشی با توجه به pH و نوع ترکیبات موجود در آن محیط آزاد می‌شود. همچنین نوع عامل موجود در سطح بر روی برهم‌کنش دارو با آن و آزاد سازی دارو نقش دارد (شکل ۳).



شکل ۲: نانو ذرات لیپیدی به عنوان حامل دارو

۳) اصل مقاله:

به تازگی نانوحامل‌های دارای حفرات در مقیاس نانو بر پایه اکسیدهای عناصر معدنی مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند. مزوپورهای بر پایه سیلیس مانند MCM-۴۱ و SBA-۱۵ از شناخته شده‌ترین نانوحامل‌ها در این دسته هستند. تاکنون انواع مختلفی از داروهای ضدالتهابی و ضد درد بر روی این نانوحامل‌ها نشانده شده است، تا این داروها خواص فیزیکی بهتری از جمله حلالیت بیشتر و کنترل شده و همچنین پایداری بیشتری داشته باشند. این ساختارها دارای نانوحفره‌های با شبکه حفره‌ای منظم هستند که توزیع اندازه‌ای یکنواخت دارند و به همین دلیل سرعت بارگذاری و رهایش دارو به کمک آنها به خوبی می‌تواند کنترل شود. این ساختارها دارای حجم حفره بسیار زیاد هستند که موجب قرارگیری

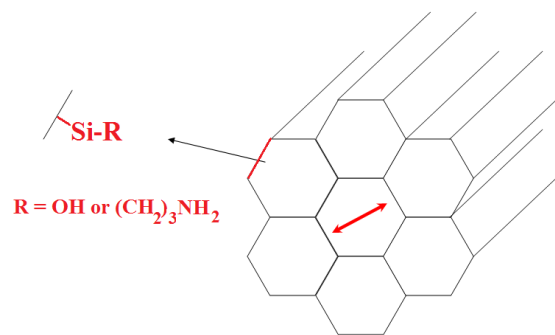
حفره با دارو اتفاق می‌افتد نسبت داده اند و گفته شده که این کار موجب شده است تا میزان بیشتری از دارو در نانوحفره‌ها بارگذاری شود [16].

عامل دار شدن حفره‌ها: در سیستم دارورسانی عامل دار کردن سطوح نانوحفره‌ها توسط گروه‌های عاملی مختلف گامی مهم تلقی می‌شود. این کار موجب کنترل فرآیند جذب و آزاد شدن دارو می‌شود. گروه‌های سیلانول که روی سطوح نانوحفره‌های سیلیسی قرار دارند جهت برقراری پیوند با گروه عاملی داروها، استفاده می‌شوند. یکی از داروهایی که با این روش روی MCM-۴۱ مورد بررسی قرار گرفت، ایبوپروفن است [17].

درک کامل از خواص فیزیکی و شیمیایی داروها کمک شایان ذکری به شناخت آن‌ها می‌کند. در سامانه طبقه بندی بیولوژیکی دارویی، داروها بر اساس حلالیت و نفوذپذیری به چهار دسته متفاوت تقسیم می‌شوند (شکل ۴).

نفوذپذیری	گروه اول	گروه دوم
	حلالیت بالا	حلالیت کم
	نفوذپذیری بالا	نفوذپذیری بالا
	گروه سوم	گروه چهارم
	حلالیت بالا	حلالیت کم
	نفوذپذیری کم	نفوذپذیری کم
	حلالیت	

شکل ۴: تقسیم بندی داروها بر اساس حلالیت و نفوذپذیری



شکل ۳: حفره‌های شش گوشه ای منظم MCM-۴۱ و MCM-۱۵- SBA و عوامل سطحی روی آن

مساحت سطح حفره: همانطور که اندازه حفره نیز در میزان بارگذاری دارو موثر بوده، سطح نیز عامل مهمی در تعیین میزان بارگذاری است. به طور کلی میزان قرارگیری دارو روی سطح بستر را، عامل سطح تعیین می‌کند که این چالش را می‌توان به دو روش از پیش رو برداشت:

الف) با افزایش یا کاهش سطح بستر (ب) با تغییر میل ترکیبی دارو به سطح

حجم حفره: حجم حفره‌ها به طور عمومی تا حدود ۲ سانتی‌متر مکعب بر گرم می‌باشد. علیرغم اینکه واکنش میان دارو و سطح حفره مزوپور طبیعی است، اما واکنش دارو- دارو نیز می‌تواند تحت شرایط بارگذاری، ضعیف شده و منجر به پر شدن حفره‌ها شود. در این مرحله حجم حفره یک عامل مهم و کلیدی در تعیین مقدار جذب دارو است. به تازگی، گزارش شده که دارو چندین بار متوالی در مواد مزوپوری منظم پر شده که این مقدار دارو حتی گاهی بیشتر از حجم نانوحفره‌ها بوده است که این عمل را به فعل و انفعالاتی که داخل حجم

معادله نوپز-ویتنی، عوامل موثر بر سرعت انحلال نظیر سطح موثر دارو، ضریب نفوذ، ضخامت لایه انتشار، اشباع شدگی محلول دارویی، میزان داروی حل شده در محلول و میزان حجم کل محلول را نشان می‌دهد. برای افزایش حلالیت داروهای طبقه دوم کوشش‌های دیگری همچون اصلاح بلوری، کاهش اندازه ذرات، خود حل شونده‌گی، تغییرات pH، آمورف شونده‌گی و غیره انجام گرفته است. باتغییر ساختار شیمیایی دارو یا افزایش یک گروه قطبی به ساختار مولکولی آن در مرحله بهینه سازی و همچنین برقراری پیوند شیمیایی با یک بستر نانوحفره‌ای توسط یک حلال مناسب، انتقال دارو و محافظت از آن در طی رهایش، به صورت کنترل شده می‌باشد [20-22].

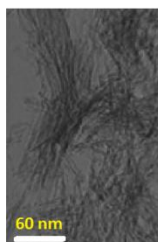
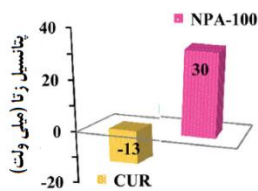
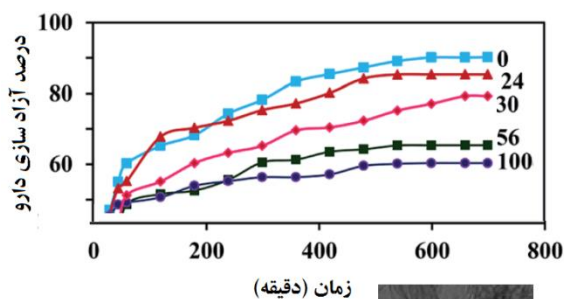
۴) نتایج و جمع بندی

از آنجایی که یکی از مشکلات عمده در مبحث دارورسانی، حلالیت پایین برخی داروها است، در راستای حل این مشکل استفاده از نانوحفره‌های معدنی به عنوان بستری جهت افزایش حلالیت دارو برگزیده شد. از جمله بسترهای مورد استفاده و با قابلیت بالا می‌توان به تیتان، سیلیس، آلومین و همچنین ادغام بسترهای فوق با یکدیگر اشاره کرد که جهت دستیابی به پاسخ‌های بهتر برای رهایش داروهای قلبی، ضد سرطان، ضد درد و التهاب مورد استفاده قرار گرفتند. در این قسمت به چند مورد از این پژوهش‌ها اشاره می‌شود:

اطلاع داشتن از رفتار شیمیایی و فیزیکی ترکیبات دارویی نقش بسیار مهمی در غربالگری و جداسازی داروها بر اساس حلالیتشان در آب دارد. در سال‌های اخیر کشف داروهای کم محلول به طور چشمگیری افزایش یافته است و تا امروز حدود ۷۰ درصد از داروها کم‌محلول هستند. مشکلاتی که در راستای حلالیت کم داروها ایجاد می‌شود زیست سازگاری پایین داروهای خوراکی، افزایش دوز مصرفی در روز و در نهایت رسیدن به سطح سمی داروی مصرفی و کاهش سازگاری بدن بیمار با دارو می‌باشد. فرمول‌دار کردن دارو مشکل دیگری است که کم محلول بودن دارو آن را ایجاد می‌کند، زیرا نامحلول بودن پودر خالص و بلوری این داروها موانع زیادی برای استخراج دارو به وجود می‌آورد. مهمترین محدودیتی که این نوع داروها (داروهای کم محلول) در محیط‌های آزمایشگاهی سبب می‌شوند حل نشدن در محیط‌های آبی مشابه بدن بدون آنزیم است که باعث ایجاد خطا در نتایج به دست آمده می‌شود و همچنین موجب کاهش کیفیت نتایج حاصل از روند رهایش دارو در بدن موجود زنده می‌گردد [19].

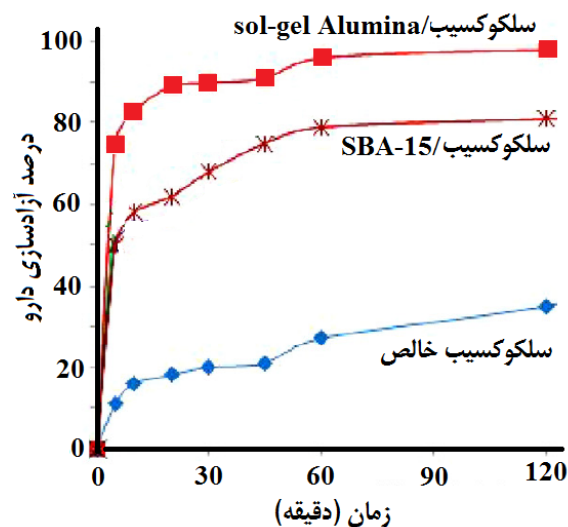
میزان نفوذپذیری دارو به طور مستقیم به میزان حلالیت دارو بستگی دارد. در نتیجه با افزایش حلالیت دارو می‌توان میزان نفوذپذیری را نیز افزایش داد. همچنین می‌توان با غلبه بر مشکلات و محدودیت‌های ناشی از حلالیت کم دارو، میزان نفوذ و جذب دارو را نیز به صورت چشمگیری افزایش داد.

و پتانسیل زتای مختلف استفاده شد و حجم حفره ایجاد شده هنگام استفاده از قالب‌های دوتایی بسیار بیشتر از قالب تنها بوده است. برای مثال افزایش TBAB در مقابل P123 موجب افزایش بار مثبت سطح تا +۳۰ شد و بهبود قابل ملاحظه‌ای نسبت به TBAB تنها، در رهائش کورکومین ایجاد کرد. با درصدهای ۰ تا ۵۶، پتانسیل زتا، کمتر از ۳۰ بوده و برهم‌کنش دارو (با پتانسیل ۱۳-) ضعیف‌تری دارند و حلالیت این داروی نامحلول تا ۱۰۰ درصد نیز افزایش می‌یابد. تصویر میکروسکوپ عبوری زمانی که TBAB ۱۰۰ درصد در شکل ۶ آمده است و ثابت شده این فرمولاسیون جدید عصاره زرد چوبه با آلومین می‌تواند باعث تاخیر در مبتلا شدن به پارکینسون شود [18]. دو مثال دیگر نیز در این حوزه با ذکر مرجع در جدول ۱ آمده است.



شکل ۶: افزایش حلالیت داروی کورکومین (عصاره زردچوبه) از انواع آلومین سنتزی به روش جدید با استفاده از دو ماده فعال در سطح TBAB به P123 با درصدهای مختلف و

گاما آلومین سنتزی به روش سل-ژل با قطر حفره‌ی بزرگ به روش جدید سنتز و برای اولین بار جهت بهبود خواص داروی ضد درد و التهاب سلوکسیب و مقایسه با بستر SBA-15 مورد استفاده قرار گرفت که رهائش بهتری نسبت به بستر SBA-15 داشت (شکل ۵).



شکل ۵: افزایش حلالیت سلوکسیب توسط دو ترکیب معدنی همچنین این بستر جهت دارورسانی داروی ایبوپروفن هم به کار گرفته شد. داروی قلبی نیفیدپین نیز با گاما آلومین اما با روشی ارزان‌تر و ساده‌تر و بدون استفاده از قالب بررسی شد که با توجه به نسبت مناسب ترکیب دارو و بستر چندین نمونه تهیه شد که از بین آن‌ها بهترین رهائش دارو مربوط به محیط شبیه‌سازی شده روده بوده است.

سپس برای اولین بار TBAB و P123 (با درصد وزنی ۰ تا ۱۰۰ درصد نسبت به TBAB) به عنوان یک ترکیب قالب جدید برای سنتز مواد آلومین آمورف نانومتخلخل با تخلخل

امروزه با گسترش فناوری نانو در عرصه دارورسانی و به کارگیری شرایط متفاوت و نانوساختارهای معدنی در دارورسانی انواع داروها، موجبات بهبود خواص و همچنین کاهش اثرات جانبی داروها فراهم شده و از همین رو موجب استقبال صنایع دارویی جهت بالابردن کیفیت و کمیت داروها قرار گرفته است. از جمله بهترین کارهای انجام شده در این راستا استفاده از قالب‌های مختلف جهت سنتز نانوحامل با هدف استفاده از این بسترها برای کنترل رهایش دارو با توجه به شرایط و نوع بیماری در مداوای بیماران می‌باشد که در بسیاری از مراکز دانشگاهی و تحقیقاتی در کشور در حال پیگیری است.

تصویر میکروسکوپ عبوری زمانی که TBAB ۱۰۰ درصد است.

سپس پنج مزوحفره تیتان-سیلیس نیز با قالب دوتایی TBAB و P1۲۳ با تخلخل و پتانسیل‌زتای مختلف با نسبت-های متفاوت تیتانیم و سیلیس آماده شد و در نهایت برای رهایش کنترل شده داروی سیموستاتین به کار رفت که نسبت ۱:۱ آن در محیط شبیه سازی روده تا حدود ۱۰۰ درصد رهایش را در کمترین زمان ممکن نشان داد.

منابع

- [1] X. Liu, Y. Tao, H. Mao, Y. Kong, J. Shen, L. Deng, L. Yang, Construction of magnetic-targeted and NIR irradiation-controlled drug delivery platform with Fe₃O₄@ Au@ SiO₂ nanospheres, *Ceram. Int.* 43 (2017) 5061–5067.
- [2] F. Tang, L. Li, D. Chen, Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, biocompatibility and drug delivery, *Adv. Mater.* 24 (2012) 1504–1534.
- [3] B.A. Rad, A. Tarlani, S. Jameh-Bozorgi, A. Niazi, Facile, low-cost, and organic-free fabrication of diverse nanoporous alumina as support for drug release; on the salt effect, calcination temperature, and reaction time dependence, *J. Sol-Gel Sci.*

جدول ۱: مثال‌هایی از سیستم دارو رسانی بر پایه مواد معدنی

دارو	نوع دارو	بستر	مرجع
سلکوکسیب	ضد درد و التهاب	گاما آلومین	۴
ایبوپروفن	ضد درد	گاما آلومین	۲۳
کورکومین	ضد سرطان	آلومین (قالب دوتایی)	۱۸
نیفیدپین	قلب	گاما آلومین (بدون قالب)	۳
سیمواستاتین	قلب	تیتان-سیلیس (قالب دوتایی)	۲۴

جمع بندی:

- synthesis of ordered mesoporous alumina, Chem. Commun. (2005) 1986–1987.
- [11] a Tarlani, M. Abedini, M. Khabaz, M.M. Amini, Adsorption of Wells-Dawson tungsten heteropolyacid on sol-gel alumina: structural features and thermal stability., J. Colloid Interface Sci. 292 (2005) 486–92.
- [12] S. Tran, P.-J. DeGiovanni, B. Piel, P. Rai, Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery, Clin. Transl. Med. 6 (2017) 44.
- [13] M.F. Francis, M. Cristea, Y. Yang, F.M. Winnik, Engineering polysaccharide-based polymeric micelles to enhance permeability of cyclosporin A across Caco-2 cells, Pharm. Res. 22 (2005) 209–219.
- [14] Dawoud, M. (2021). Chitosan coated solid lipid nanoparticles as promising carriers for docetaxel. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 62, 102409.B.
- [15] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, Mesoporous materials as multifunctional tools in biosciences: principles and applications, Mater. Sci. Eng. C. 49 (2015) 114–151.
- [16] M. Vallet-Regí, F. Balas, D. Arcos, Mesoporous materials for drug delivery, Angew. Chemie Int. Ed. 46 (2007) 7548–7558.
- [17] Moritz, M., & Geszke-Moritz, M. (2020). Sulfonic acid derivative-modified SBA-15, PHTS and MCM-41 mesoporous Technol. 83 (2017) 627–639.
- [4] A. Khazraei, A. Tarlani, N. Naderi, J. Muzart, Z. Abdulhameed (Kaabi), M. Eslami-Moghadam, Enhanced release and drug delivery of celecoxib into physiological environment by the different types of nanoscale vehicles, Appl. Surf. Sci. 422 (2017) 873–882.
- [5] W. Zhu, L. Wan, C. Zhang, Y. Gao, X. Zheng, T. Jiang, S. Wang, Exploitation of 3D face-centered cubic mesoporous silica as a carrier for a poorly water soluble drug: Influence of pore size on release rate, Mater. Sci. Eng. C. 34 (2014) 78–85. doi:10.1016/j.msec.2013.08.014.
- [6] Y. Zhu, Y. Fang, L. Borchardt, S. Kaskel, PEGylated hollow mesoporous silica nanoparticles as potential drug delivery vehicles, Microporous Mesoporous Mater. 141 (2011) 199–206.
- [7] X. Hu, Y. Wang, B. Peng, Chitosan-capped mesoporous silica nanoparticles as pH-responsive nanocarriers for controlled drug release, Chem. - An Asian J. 9 (2014) 319–327.
- [8] R.E. Morris, P.S. Wheatley, Gas storage in nanoporous materials, Angew. Chemie Int. Ed. 47 (2008) 4966–4981.
- [9] C. Detavernier, J. Dendooven, S.P. Sree, K.F. Ludwig, J.A. Martens, Tailoring nanoporous materials by atomic layer deposition, Chem. Soc. Rev. 40 (2011) 5242–5253.
- [10] K. Niesz, P. Yang, G.A. Somorjai, Sol-gel

Generation of versatile titania-silica nano-vehicles using dual templates exploiting as tunable drug releaser, *Mater. Chem. Phys.* 212 (2018) 308–317.

silicas as carriers for a new antiplatelet drug: Ticagrelor adsorption and release Studies. *Materials*, 13(13), 2913.

- [19] G.L. Amidon, H. Lennernäs, V.P. Shah, J.R. Crison, A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharm. Res.* 12 (1995) 413–420.
- [20] C.-X. He, Z.-G. He, J.-Q. Gao, Microemulsions as drug delivery systems to improve the solubility and the bioavailability of poorly water-soluble drugs, *Expert Opin. Drug Deliv.* 7 (2010) 445–460.
- [21] P.H.-L. Tran, T.T.-D. Tran, K.-H. Lee, D.-J. Kim, B.-J. Lee, Dissolution-modulating mechanism of pH modifiers in solid dispersion containing weakly acidic or basic drugs with poor water solubility, *Expert Opin. Drug Deliv.* 7 (2010) 647–661.
- [22] D. Xia, F. Cui, H. Piao, D. Cun, H. Piao, Y. Jiang, M. Ouyang, P. Quan, Effect of crystal size on the in vitro dissolution and oral absorption of nitrendipine in rats, *Pharm. Res.* 27 (2010) 1965–1976.
- [23] A. Tarlani, M. Isari, A. Khazraei, M.E. Moghadam, New sol-gel derived aluminum oxide-ibuprofen nanocomposite as a controlled releasing medication, *Nanomedicine Res. J.* 2 (2017) 28–35.
- [24] M. Habibi, H.R. Aghabozorg, A. Tarlani,