

*Arh.farm. 2016;66: 1 – 23**Pregledni rad/ Review article*

Karakteristike i potencijalna primena savremenih adsorbenata u formulaciji nosača lekovitih supstanci

Marko Krstić^{1*}, Mladen Milović², Svetlana Ibrić¹

¹ Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

² Pharma Swiss d.o.o., Sektor za kontrolu kvaliteta, 11080 Zemun, Belgrade

*Autor za korespondenciju: Marko Krstić, e-mail: mkrstic109@gmail.com

Kratak sadržaj

Poslednjih godina veliki broj adsorpcionih nosača prirodnog i sintetskog porekla privlači sve više pažnje zbog svoje biokompatibilnosti, prihvatljivih ekoloških i toksikoloških osobina, velike mogućnosti za modifikaciju fizičko-hemijskih osobina, jednostavnog dobijanja, visoke stabilnosti i relativno niske cene. Ovi nosači su slične hemijske strukture, najčešće na bazi silicijum-dioksida, magnezijum-aluminometasilikata i kalcijum-fosfata, a međusobno se razlikuju po poroznosti struktura, specifičnoj površini, veličini, zapremini i obliku pora kao i mogućnosti funkcionalizacije površine. Uređeni mezoporozni materijali kao što su MCM – 41 i SBA – 15, kao i porozni materijali iz grupe Neusilin[®]-a i Sylysia[®]-a predstavljaju najčešće ispitivane adsorbente sa ciljem da povećaju brzinu rastvaranja lekovite supstance, a samim tim i biološku raspoloživost, ali se koriste i u formulaciji preparata sa modifikovanim ili ciljanim oslobađanjem lekovite supstance u određeno tkivo. Takođe prirodni silika materijal jedinstvenih karakteristika, izolovan iz dijatomita, dijatomitne mikrokapsule, predstavlja relativno jeftin adsorbent za formulaciju nosača za peroralnu primenu lekovite supstance kao i primenu u obliku implanta. Savremeni adsorbenti najčešće se koriste u izradi čvrstih disperzija sa niskom rastvorljivom lekovitom supstancom, ili kao adsorbenti za različite lipidne formulacije. Jedna od mogućnosti primene savremenih nosača koja se poslednjih godina ispituje jeste i funkcionalizacija površine poroznih materijala u cilju postizanja usporenog ili signal-inicirajućeg oslobađanja lekovite supstance.

Ključne reči: adsorbenti, oslobađanje lekovite supstance, specifična površina

Uvod

Istraživanja na polju novih savremenih adsorbenata, sa prihvatljivim biološkim, toksikološkim i mehanističkim karakteristikama, kao nosača lekovitih supstanci, poslednjih godina pokazuju intenzivni porast. Biokompatibilnost, velike mogućnosti za modifikaciju fizičko-hemijskih osobina, jednostavno dobijanje, visoka stabilnost i relativno niska cena su osnovni razlozi za sve veći broj prirodnih, ali i sintetskih adsorbenata različitih karakteristika u formulaciji farmaceutskih preparata. Pomenuti materijali najčešće poseduju sličan strukturni sastav: amorfni silicijum-dioksid, magnezijum-aluminometasilikat, kalcijum-difosfat itd, a međusobno se razlikuju po poroznosti struktura, specifičnoj površini, veličini, zapremini i obliku pora kao i mogućnosti funkcionalizacije. Adsorpcioni nosači se danas široko koriste kao pomoćne supstance u formulaciji farmaceutskih oblika, sa ciljem da povećaju brzinu rastvaranja lekovite supstance, a samim tim i biološku raspoloživost, ali i u formulaciji preparata sa modifikovanim ili ciljanim oslobađanjem lekovite supstance u određeno tkivo. Istraživanja su vršena sa silika gel nosačima (1, 2), uređenim mezoporoznim silikatima (3-5) kao i poroznim nosačima na bazi magnezijum-aluminometasilikata (6-8). Poslednjih godina se najčešće istražuje primena adsorpcionih nosača u izradi čvrstih disperzija sa nisko rastvorljivom lekovitom supstancom, ili kao adsorbenata za različite lipidne formulacije (9-11).

Dobijanje i proizvodnja poroznih adsorbenata

Prema poreklu porozni adsorpcioni nosači mogu biti prirodni i sintetski. Prirodni porozni adsorbenti se dobijaju prečišćavanjem uzoraka iz prirode, koji sadrže određeni udeo karakterističnog adsorbenta, od standardnih nečistoća kao što su glina, vulkansko staklo, organske materije, šljunak, voda itd. Prednosti prirodnih adsorbenata u odnosu na sintetske su relativno jeftinija proizvodnja, koja uključuje samo proces prečišćavanja, i izostanak upotrebe toksičnih pomoćnih supstanci (12). Jedan od najnovijih prirodnih poroznih adsorbenata su diatomitne silika mikrokapsule ili diatomiti (13). Dobijaju se prečišćavanjem dijatomejske zemlje. U literaturi se navodi veći broj postupaka za dobijanje dijatomita (12-14). Jedan od najčešće korišćenih podrazumeva prečišćavanje sirovog materijala sledećim procesima: usitnjavanje, uklanjanje velikih agregata dijatomita, uklanjanje oksidiranih nečistoća tretiranjem uzorka kiselinom, razdvajanje čestica po veličini pomoću filtracione ili sedimentacione metode (14).

Sintetski porozni materijali se generalno proizvode koristeći dva principa: princip „odozgo na dole” (*eng.* „up to down”) (od polaznog materijala krupne čestica se primenom različitih tehnika usitnjavanja, najčešće mlevenjem, pri čemu se dobija materijal male veličine čestica određenih karakteristika) i princip „odozdo na gore” (*eng.* „down to up”) (od monomera određene strukture se tehnikama polimerizacije u

prisustvu različitih modifikatora grade se kompleksne strukture koje predstavljaju česticu adsorbenta) (15).

Primer proizvodnje poroznih adsorbenata korišćenjem principa „odozgo na dole” su porozni silicijum materijali (16). Ovi materijali se obično proizvode koristeći elektrohemijsku anodizaciju. U ovoj metodi ploča od silicijuma predstavlja anodu u sistemu i uronjena je u rastvor fluorovodonične kiseline zajedno sa pločom od platine, koja služi kao katoda. Stvaranje pora nastaje delovanjem struje. Karakteristike pora zavise od radnih uslova, kao što su sastav elektrolita i gustina primenjene struje (17), koji se mogu modifikovati kako bi dobili konačan proizvod željenih karakteristika. Ostale metode koje se mogu koristiti su fotosinteza, gde se u proizvodnji poroznih silicijum materijala koristi vidljiva svetlost zajedno sa rastvorom fluorovodonične kiseline (18), metoda čvrstog plamena, gde se porozni silika materijali proizvode tako što silicijum-dioksid reaguje sa magnezijumom u komori za sagorevanje nakon čega se proizvod tretira sa kiselinom (19), kao i korišćenjem kugličnog mlina u kombinaciji sa metodom presovanja i sinterovanja (20).

Primer proizvodnje poroznih adsorbenata koristeći se principom „odozdo na gore” su porozni silika materijali. U zavisnosti od vrste polaznih komponenti kao i uslova rada, konačan proizvod može biti ili silika gel, koji poseduje neuređenu poroznu strukturu, ili materijal sa uređenom poroznom strukturom (21). Silika gel se najčešće formira procesom polimerizacije alkoksidnih prekursora kao što je na primer tetraetoksisilan. U vodenoj sredini alkoksidi podležu hidrolizi koju prati kondenzacija formiranjem -Si-O-Si- veze. Na taj način počinje da se formira silika mreža. Proces sinteze počinje polimerizacijom monomera koji rastu u primarne čestice. U skladu sa principima Osvaldovog sazrevanja (fenomen koloidnih rastvora kojim se objašnjava promena nehomogene strukture tokom vremena) manje čestice se rastvaraju i njihovi molekuli se vezuju za površinu većih čestica. Posledično ove čestice počinju da rastu i u jednom trenutku počinju da se vezuju između sebe formirajući trodimenzionalnu 3D mrežu. Brzina rasta čestica kao i broj veza koje se formiraju između čestica zavisi od pH medijuma i molarnog odnosa korišćenih alkoksida i vode (22). Prilikom proizvodnje materijala sa uređenom poroznom strukturom koristi se drugačija metoda prilikom koje se molekuli SiO₂ uređuju u uređenu mrežu koja pritom poseduje amorfnu strukturu.

Jedan od najviše ispitivanih uređenih poroznih materijala kao adsorbenta lekovitih supstanci jeste MCM-41 iz familije M41S materijala (3). Mezoporozni silikatni nosači se najčešće sintetišu procesom koji zahteva primenu površinski aktivnih materija koji daju osnovu strukture nosača, silikatnog prekursora i baznog katalizatora. U prvoj fazi sinteze mezoporoznog silikatnog nosača MCM-41 dolazi do agregacije molekula surfaktanta (cetiltrimetilamonijum-bromid-CTAB) i formiranja agregata, micela, pri koncentracijama iznad kritične micelarne koncentracije. Zatim dolazi do kondenzacije silikatnih prekursora na površini polarnih glava micela, čime se formira silikatni zid oko

micela. U završnoj fazi vrši se uklanjanje surfaktantne osnove, najčešće pirolizom ili rastvaranjem odgovarajućim rastvaračem, nakon čega se dobija mezoporozna struktura nosača. Dobijeni nosači odlikuju se specifičnom površinom većom od $700 \text{ m}^2/\text{g}$ i dijametrom pora od 1,6 do 10 nm, u zavisnosti od primenjenih reaktanata i uslova u procesu sinteze (11, 23, 24).

SBA-15 predstavlja prvi heksagonalni materijal koji je sintetisan korišćenjem polimera (25). Veličina pora se može modifikovati variranjem temperature, količine korastvarača ili vremena sinteze. Maksimalna veličina pore koja se može postići korišćenjem polimera je veća u odnosu na onu koja se postiže korišćenjem drugih površinski aktivnih materija. Uklanjanje pomoćnih materija vrši se ili kalcinacijom sa protokom azota ili ekstrakcijom pomoću rastvarača (26).

Karakteristike i primena poroznih adsorbenata kao potencijalnih nosača lekovite supstance

Adsorpcija lekovite supstance na nosač može biti fizička ili hemijska (27). Fizička adsorpcija se ostvaruje zahvaljujući Van der Waals-ovim silama, vodoničnim vezama, kao i elektrostatičkim silama, dok hemijska adsorpcija predstavlja stvaranje novih kovalentnih veza između adsorbenta i adsorptivnog materijala. Adsorpcija leka na adsorbent sa velikom specifičnom aktivnom površinom povećava kontaktnu površinu između lekovite supstance i medijuma, što može potencijalno povećati brzinu rastvaranja. Kada porozni hidrofobni nosač, na koji je adsorbovana lekovita supstanca, dođe u kontakt sa medijumom za ispitivanje brzine rastvaranja, oslobađanje lekovite supstance se dešava rastvaranjem lekovite supstance sa površine nosača i iz pora koje su ispunjene medijumom, kao i difuzijom lekovite supstance kroz kanale koji su ispunjeni medijumom (28). Postoji mogućnost da lekovita supstanca nakon adsorpcije u manjem ili većem obimu pređe iz kristalnog u amorfni oblik, prilikom čega se brzina rastvaranja u najvećem broju slučajeva povećava. Nakon adsorpcije vodenog/nevodenog rastvora lekovite supstance, moguć je i suprotan proces, naknadna kristalizacija, što dovodi do smanjenja brzine rastvaranja (28).

Adsorpcija lekovite susptance na određeni nosač svakako zavisi od količina i udela određenog tipa pora u adsorbentu, koje su odgovorne za njegove jedinstvene karakteristike, pri čemu su u leteraturi do sada opisana četiri tipa pora (29). „Otvorena” pora je u kontaktu sa spoljašnjom površinom čestice adsorbenta dok „zatvorena” pora nije. Samim tim „zatvorena” pora je izolovana i ne učestvuje u procesu adsorpcije. „Transportna” pora povezuje spoljašnju površinu čestice adsorbenta sa poroznim strukturama unutar čestice adsorbenta. Pore koje su u kontaktu sa „transportnim” porama, ali se dalje ne povezuju sa poroznim sistemom, se nazivaju „slepe” pore (29). Na osnovu veličine pora porozni adsorbenti se mogu podeliti na mikro-, mezo-, i makroporozne sisteme (Tabela I).

Tabela I Podela poroznih sistema na osnovu veličine pora

Table I Class of porous systems based on pore size

<i>Naziv sistema</i>	<i>Veličina pora (nm)</i>
Mikroporozni sistem	do 2
Mezoporozni sistem	2 – 50
Makroporozni sistem	50 – 2-3x10 ⁶

Mikroporozni sistem se dalje može podeliti na ultramikroporozni sistem, semimikroporozni i supermikroporozni sistem (29). Ultramikroporozni sistem poseduje veličinu pora manju od 0,5 nm. Dijametar pore je uporediv sa dijametrom molekula lekovite supstance koja je adsorbovana. Semimikroporozan sistem poseduje veličinu pora od 0,5 do 1,4 nm. Adsorpcija lekovite supstance u pore mikroporoznog sistema se dešava relativno brzo, u prvim minutima procesa adsorpcije. Pri veličini pora od 1,4 do 2 nm, kod supermikroporoznog sistema, adsorpcija prvog sloja leka dovodi do smanjenja dijametra pore, prilikom čega se poboljšava njen adsorpcioni potencijal i posledično ubrzava punjenje pora. Adsorpcija se u mezoporoznim sistemima odvija stvaranjem višeslojnog filma od adsorbovanog materijala unutar pora sistema (29).

MCM-41 predstavlja prvi mezoporozni silikatni nosač koji je sintetisan 1991. godine za potrebe naftne industrije u cilju razdvajanja molekula (30). Isti nosač je prvi put primenjen kao nosač za lekovitu supstancu i to u razvoju sistema za lokalnu isporuku ibuprofena pri čemu je postignuta adsorpcija lekovite supstance od 340 mg/g adsorbenta (31). Od tada istraživanja primene ovih nosača u razvoju sistema za isporuku lekovite supstance beleže pravu ekspanziju. Dobijeni nosači odlikuju se specifičnom površinom većom od 700 m²/g i dijametrom pora od 1,6 do 10 nm, u zavisnosti od primenjenih reaktanata i uslova u procesu sinteze (11, 23, 24). Primena ovih nosača u cilju isporuke lekovite supstance zahteva preciznu kontrolu veličine i oblika čestica, kao i veličine i geometrije pora. Zid pora MCM-41 nosača poseduje neuređenu mrežu siloksidnih mostova (R₂SiO) kao i slobodne silanoidne grupe (-SiOH) sa kojima lekovita supstanca može potencijalno da reaguje pri čemu se stvara odgovarajući stepen adsorpcije i oslobađanja lekovite supstance (30). Veličina i orijentacija pora je najvećim delom određena samom osnovom koju čini surfaktant. Čestice nosača različitog oblika (sfernog, štapićastog, izuvijanog) i veličine mogu se dobiti variranjem odnosa silikatnih prekursora i surfaktanata, podešavanjem pH vrednosti dodavanjem baznog katalizatora (33, 34), dodatkom korastvarača, ili organskih supstanci koje bubre (35) ili dodatkom organoalkoksisilanskih prekursora u toku reakcija kondenzacije (36, 37).

Nasuprot MCM-41, MCM-48 nosač poseduje kubično uređenje strukture sa jedinstvenom bikontinualnom mrežom kanala koja može biti od koristi ukoliko se želi

postići veća pristupačnost i veća mobilnost adsorbovanih molekula. Modifikacijom površine mezoporoznih adsorbenata, vezivanjem organosilana željene strukture i funkcionalnosti, moguće je znatno uticati na brzinu i stepen rastvaranja adsorbovane lekovite supstance (32). Uprkos činjenici da sam proces modifikacije površine adsorbenta stvaranjem različitih organosilanskih grupa može da dovede do znatnog smanjenja veličina pora, nakon datog procesa pore su i dalje pristupačne za lekovitu supstancu. Takođe nakon modifikacije kanali adsorbenta su bogati funkcionalnim grupama koje mogu da reaguju sa odgovarajućim reaktivnim grupama lekovite supstance. Samim tim dati kanali mogu da predstavljaju pogodan rezervoar za kontrolisano oslobađanje lekovite supstance.

U literaturi su opisana brojna istraživanja u kojima su razvijeni savremeni tipovi mezoporoznih materijala koji se međusobno razlikuju po poroznoj strukturi, mogućnosti postizanja modifikovanog oslobađanja lekovite supstance, kao i oslobađanja lekovite supstance dejstvom stimulansa (Tabela II) (38).

Tabela II Karakteristike najčešće ispitivanih sintetskih mezoporoznih nosača

Table II Characteristics of most investigated synthetic mesoporous carriers

<i>Mezoporozni nosač</i>	<i>Prostorno uređenje</i>	<i>Dijametar pore (nm)</i>	<i>Struktura</i>
MCM-41	P6mm	2–5	Heksagonalni 1D kanal
MCM-48	Ia3d	2–5	Bikontinualna 3D
SBA-15	P6mm	5–10	Heksagonalni 1D kanal
SBA-16	Im3m	Min 1–6; max 4–9	Unutrašnje centrirana rešetka
SBA-1	Pm3n	2–4	Kubična 3D
SBA-3	P6mm	2–4	2D heksagonalna
MSU	P6mm	2–5	2D heksagonalna
HMS	P6mm	2–5	Heksagonalna

SBA mezoporozni nosači (Santa Barbara Adsorbens) su sintetisani od strane Zhao-a i njegovih saradnika i predstavljaju prve silikatne mezoporozne nosače sa heksagonalnom strukturom pora, uske raspodele veličine pora i dijametra 5 – 10 nm (25). Najpoznatiji među njima, SBA-15 nosač, poseduje kombinovani mikro i mezoporozitet, kao i relativno debeo zid pora, od 3,1 do 6,4 nm, čime se može objasniti veća hemijska i termalna stabilnost SBA-15 nosača u odnosu na MCM-41 (39). Adsorpcijom alendronata na MCM-41 nosač (dijametar pora 3 nm, specifična površina 1157 m²/g) postignuta je znatno veća količina adsorbovanog leka u poređenju sa SBA-15 nosačem (dijametar pora 9 nm, specifična površina 719 m²/g) (140 mg/g za MCM-

41 nosač naspram 80 mg/g za SBA-15 nosač), čime se jasno pokazuje uticaj specifične površine nosača na količinu adsorbovane lekovite supstance (40). Povećanjem specifične površine nosača usporava se oslobađanje lekovite supstance usled veće površine koja je raspoloživa za stvaranje lekovita supstanca-nosač interakcija (40). Doadrio i saradnici su ispitivali potencijalnu primenu SBA-15 kao nosača za lekovitu supstancu, gentamicin (41). Profil brzine rastvaranja je pokazao inicijalno brzo oslobađanje gentamicina do oko 60% (m/m) ukupne količine, koje je zatim praćeno relativno sporim oslobađanjem (41). Vallet-Regi i saradnici (3) su ispitivali upotrebu SBA-15 kao potencijalnog nosača za amoksicilin, prilikom čega je pronađeno da inkorporacija leka u porozni matriks nosača u velikoj meri zavisi od rastvarača, pH medijuma kao i koncentracije amoksicilina, prilikom čega je moguće pod optimalnim uslovima postići sadržaj inkorporirane lekovite supstance i do 240 mg/g (3).

HMS (Hollow Mesoporous Spheres) predstavljaju noviju grupu mezoporoznih silikatnih adsorbentata heksagonalne strukture pora koji u poređenju sa najpoznatijim MCM-41 kao i MCM-48 nosačem poseduju znatno veći kapacitet adsorpcije lekovite supstance (npr. za ibuprofen kapacitet adsorpcije 969 mg/g za HMS adsorbent naspram 340 mg/g za MSM-41 adsorbent, odnosno 287 mg/g MCM-48 adsorbent) (42). Takođe je ispitivana i funkcionalizacija površine kao potencijalni pristup za postizanje kontrolisanog (odloženog, postepenog ili pulsno) oslobađanja lekovite supstance. Ispitivana je funkcionalizacija sa 3-aminopropiltrioksosilanolom (N-TES), 3-(2-aminoetilamino)-propiltrimetoksosilanolom (NN-TES) i (3-tri-metoksosililpropil)-dietilenetriaminom (NNN-TES) u cilju postizanja usporenog oslobađanja ibuprofena prilikom čega se došlo do zaključka da se sa povećanjem udela grupa za funkcionalizaciju kapacitet adsorpcije lekovite supstance na nosaču kao i njena brzina oslobađanja smanjuju prilikom čega modifikacija sa NNN-TES pokazuje najsporije oslobađanje (42).

MSU (Michigan State University) mezoporozni materijal predstavlja takođe silikatne nosače sa 2D-heksagonalnom strukturom pora i relativno je skoro predložen kao potencijalni adsorbent za lekovite supstance, ali je slabo ispitan. Tourne-Petelil i saradnici su predložili MSU kao nosač za skladištenje pentapeptida, prilikom čega su pokazali da pentapeptid može da se inkapsulira u pore nosača i da se momentalno oslobodi u kontaktu „opterećenog” nosača sa dimetilformamidom (43).

Noviji sintetski, amorfni, porozni nosači se sastoje od magnezijum-aluminometasilikata (poznati pod komercijalnim nazivom Neusilin[®], Fuji Chemical Industry Co., Ltd, Japan) kao i od silicijum-dioksida (poznati pod komercijalnim nazivom Sylsya[®], Fuji Sylsya Chemical, Japan). Navedeni nosači se danas intenzivno istražuju zbog prihvatljivih bioloških i toksikoloških osobina, ali pre svega zbog velike specifične površine i potencijalne mogućnosti za povećanje brzine rastvaranja nisko

rastvorljivih lekovitih supstanci, kao i zbog mogućnosti za adsorbovanje velike količine tečnih lipidnih formulacija (2, 44).

Neusilin[®] predstavlja multifunkcionalni ekscipijens koji se može koristiti za izradu tableta postupkom direktne kompresije, kao i postupkom vlažne granulacije. Široko se koristi u formulaciji tableta, praškova, granula i kapsula. U svom sastavu sadrži 29,1-35,5% Al₂O₃; 11,4-14% MgO i 29,2-35,6% SiO₂ računato na suvi ostatak. Praktično je nerastvorljiv u vodi i etanolu. U specifikacijama proizvođača se navodi da je Neusilin[®] bezbedan za peroralnu primenu, bez izveštaja o neželjenim reakcijama. Magnezijum-aluminometasilikat oficinalan je u Američkoj i Japanskoj farmakopeji. FDA i USP 38 - NF 33 ne daju maksimalne granice za peroralnu primenu ovog ekscipijensa (45-48). Za razliku od toga u Japanu je dozvoljena upotreba Neusilin[®]-a, koji pokazuju bazne osobine, kao antacida do 4 g dnevno i upotreba različitih Neusilin[®]-a kao pomoćnih supstanci u preparatima za peroralnu primenu do 1,05 g (48). Neusilin[®]-i poseduju veliku specifičnu površinu - 110-300 m²/g (Tabela III), pa samim tim i mogućnost za adsorpciju velike količine tečnosti (ulja ili vode). Osnovne karakteristike pojedinih vrsta Neusilin[®] nosača date su u Tabeli III.

Tabela III Karakteristike najčešće korišćenih adsorpcionih nosača iz grupe Neusilin[®]-a

Table III Characteristics of most investigated porous carriers from group Neusilin[®]

	<i>Neusilin[®] UFL2</i>	<i>Neusilin[®] US2</i>	<i>Neusilin[®] FL2</i>	<i>Neusilin[®] SI</i>	<i>Neusilin[®] S2</i>
Izgled	Beo prašak	Bele granule	Beo prašak	Bele granule	Bele granule
Kiselo-bazne osobine	Neutralan	Neutralan	Bazan	Bazan	Bazan
Rastvorljivost u vodi	niska	niska	niska	visoka	niska
Stepen čistoće (%)	>95	>95	>95	>95	>95
Gubitak sušenjem (%), 110°C, 7h	<7	<7	<5	13-20	<5
Nasipna gustina (g/ml)	0,06-0,11	0,13-0,18	0,15-0,19	0,30-0,37	0,29-0,37
Tapkana gustina (g/ml)	0,10-0,17	0,16-0,22	0,22-0,20	0,36-0,43	0,34-0,42
Specifična gustina (g/ml)	2,2	2,2	2,2	2,0	2,2
Prosečna veličina čestica (µm)	3,1	106	-	112	115
Specifična površina (m ² /g)	300	300	150	110	110

	<i>Neusilin® UFL2</i>	<i>Neusilin® US2</i>	<i>Neusilin® FL2</i>	<i>Neusilin® S1</i>	<i>Neusilin® S2</i>
Nasipni ugao (°)	45	30	45	30	30
Kapacitet adsorpcije ulja (ml/g)	2,7-3,4	2,7-3,4	1,5	1,3	1,4
Kapacitet adsorpcije vode (ml/g)	2,4-3,1	2,4-3,1	1,3	1	1,2
Kapacitet adsorpcije kiseline (ml/g)	>210	>210	>210	>210	>210
pH (4% rastvora)	6-8	6-8	8,5-10	8,5-10	8,5-10
Sredstvo za dopunjavanje u čvrstim farmaceutskim oblicima (%)	30-90	30-90	-	30-90	30-90
Veživo sredstvo, sredstvo za raspadanje u tabletama (%)	1-10	1-10	5-15	5-20	5-20
Sredstvo za klizanje, antiadheziv (%)	0,5-5	-	-	-	-
Adsorpciono sredstvo u formulaciji čvrstih farmaceutskih oblika (%)	30-50	30-50	-	-	-
Stabilizator suspenzija (%)	1-5	-	-	-	-
Ugušivač (%)	5-15	5-15	-	-	-
Komponenta čvrste disperzija, SSEDDS (%)	20-50	20-50	-	-	-

Prilikom adsorpcije lekovite supstance na različite tipove Neusilin[®] nosača dolazi do stvaranja vodoničnih veza između silanolnih grupa nosača i različitih proton-donorskih grupa lekovite supstance. Kada je lekovita supstanca lako rastvorljiva u medijumu, pomoću koga se nanosi na površinu adsorbenta, nakon adsorpcije rastvorena lekovita supstanca će u značajnoj meri difundovati na površinu Neusilin[®] nosača, prilikom čega će se formirati veliki broj vodoničnih veza. Kada se lekovita supstanca sa relativno niskom rastvorljivošću u medijumu nanosi na površinu Neusilin[®] nosača rastvorena lekovita supstanca ne može lako da difunduje do površine, zbog čega se stvara znatno manji broj vodoničnih veza. Zbog toga prilikom adsorbovanja lekovitih supstanci u medijumu u kome je data supstanca slabo rastvorljiva, kristalizacija će biti dominantni mehanizam koji dovodi do smanjenja brzine rastvaranja lekovite supstance tokom vremena (49).

Sylysia[®] nosači, koji se međusobno razlikuju prema karakteristikama navedenim u Tabeli IV, predstavljaju amorfnu silicijum-dioksid visokog stepena čistoće i visokog poroziteta, koji se široko koristi u farmaceutskoj, prehrambenoj, kozmetičkoj industriji, industriji boja, plastike. Nalazi se na FDA listi neaktivnih sastojaka hrane i lekova (GRAS status). Japansko ministarstvo zdravlja navodi da je ova pomoćna supstanca bezbedna za ljudsku primenu. Koristi se kao sredstvo za zaštitu preparata od vlage, antiadheziv, lubrikans, sredstvo za klizanje, sredstvo za podešavanje viskoziteta, sredstvo za geliranje. Takođe, ovi nosači se usled svoje visoke specifične površine (300-700 m²/g; Tabela IV), poslednjih godina sve više istražuju (50). Karakteristike određenih komercijalnih nosača iz grupe Sylysia[®] predstavljene su u Tabelama IV i V.

Tabela IV Karakteristike najčešće korišćenih adsorpcionih nosača iz grupe Sylysia[®]

Table IV Characteristics of most investigated porous carriers from group Sylysia[®]

<i>Komercijalni naziv</i>	<i>Srednja veličina čestica (μm)</i>	<i>Specifična površina (m²/g)</i>	<i>Veličina pora (nm)</i>	<i>Zapremina pora (ml/g)</i>
Sylysia [®] 320	1,6	300	Nema podataka	Nema podataka
Sylysia [®] 350	3,9	300	21,0	1,60
Sylysia [®] 470	14,1	300	17,0	1,25
Sylysia [®] 440	6,2	300	17,0	1,25
Sylysia [®] 740	5,0	700	2,5	0,44

Tabela V Opšte karakteristike nosača tipa Sylysia[®]

Table V General characteristics of the Sylysia[®] type carriers

Prosečna veličina čestica (μm)	3,1 – 20,0
Gustina (lbs/ft ³)	7,5 – 11,0
Adsorpcija ulja (lbs/100 lbs)	190 – 310
pH	6 – 8
Srednja veličina pora (ml/g)	1,25 – 1,60
Sadržaj SiO ₂	99,5% min
Čistoća	94% min
Gubitak sušenjem (145°C, 4 h)	5,0% max

Brzina rastvaranja nisko rastvorljivih lekovitih supstanci adsorbovanih na pomenute nosače je obično veća u odnosu na brzinu rastvaranja same lekovite supstance. Veća specifična površina nosača obično znači veću kontaktnu površinu između adsorbovanog materijala i medijuma u kome se vrši ispitivanje, što bi trebalo da vodi većoj brzini rastvaranja, međutim to nije uvek slučaj. Hidrofobne interakcije lekovite supstance sa adsorbentom, kao i stvaranje vodoničnih veza, obično dovode do nastanka amorfno oblika lekovite supstance, koji skoro uvek pokazuje brže rastvaranje u odnosu na kristalni oblik (51). Takođe, nemogućnost obrazovanja kristalne rešetke unutar pora adsorbenta, usled malog prostora i jakih interakcija dovodi do stvaranja molekulske disperzije lekovite supstance, unutar pora koja je dostupna za brzo ispiranje medijumom. Međutim, ukoliko dođe do hemijske adsorpcije, stvaranjem hemijskih veza između lekovite supstance i adsorbenta, kao i naknadne kristalizacije lekovite supstance na površini adsorbenta, brzina i obim rastvaranja lekovite supstance mogu biti znatno smanjeni (49).

Neusilin[®] i Sylysia[®] poslednjih godina su predmet brojnih istraživanja kao potencijalni nosači prilikom formulisanja čvrstih disperzija i čvrstih samo-dispergujućih sistema (6, 44, 52-59). Brzina rastvaranja nisko rastvorljivih lekovitih supstanci adsorbovanih na pomenute adsorbente je obično veća u odnosu na samu supstancu. Poređenjem profila brzine rastvaranja indometacina iz disperzije sa neporoznim silika nosačem, Aerosil[®] 200, i poroznim, Sylysia[®] 350, Takeuchi i saradnici su došli do zaključka da su procenat i stabilnost amorfno oblika indometacina u čvrstim disperzijama isti sa oba tipa nosača i da je brže rastvaranje indometacina iz čvrste disperzije sa poroznim silika nosačem posledica njegove veće specifične aktivne površine u odnosu na neporozni silika nosač (1). Planinšek i saradnici su pokazali da se sa povećanjem udela karvedilola u čvrstim disperzijama sa Sylysia[®]-om 350, smanjuje brzina rastvaranja lekovite supstance (2). Ovo objašnjavaju smanjenjem ukupne površine adsorbenta dostupne za rastvaranje, usled punjenja pora adsorbenta karvedilolom, kao i smanjenjem kvašenja usled povećanog udela lekovite supstance. Takođe, sa povećanjem udela lekovite supstance u formulaciji, povećava se i vreme potrebno za rastvaranje leka koji se nalazi u porama adsorbenta (2). Drugo istraživanje iste istraživačke grupe pokazalo je da na brzinu rastvaranja karvedilola utiču količina amorfno i kristalnog karvedilola u formulaciji, kao i poroznost i hidrofilnost čestica adsorbenta (60). Amorfnе čestice su se pokazale boljim za ispunjavanje pora silicijum-dioksida, pri čemu su jače interakcije ostvarene između karvedilola i silanolnih grupa nosača. Ovim je poboljšano kvašenje i smanjena aglomeracija karvedilola. Kada medijum za rastvaranje dospe u pore nosača, dolazi do potpunog zasićenja visoko hidrofilnih silanolnih grupa, čime se kompetitivno istiskuju hidrofobni molekuli lekovite supstance sa hidrofilne površine nosača. Sa povećanjem udela lekovite supstance u formulaciji čvrstih disperzija dolazi do usporavanja prodiranja medijuma za

rastvaranje u pore, što ima za posledicu usporeno oslobađanje lekovite supstance. Čvrste disperzije sa visokim udelom karvedilola su imale hidrofobniju površinu i smanjenu poroznost, usled gustog pakovanja, što je imalo negativan uticaj na kvašenje čestica (60). Krstić i saradnici su pokazali da brzina rastvaranja karbamazepina iz čvrstih disperzija, izrađenih metodom uparavanja etanola na sobnoj temperaturi, uz korišćenja Neusilin[®]-a UFL2, zavisi od odnosa adsorpcioni nosač/karbamazepin i da sa povećanjem udela adsorbenta u formualciji raste i brzina oslobađanja karbamazepina (56). Khvanfar i saradnici su prilikom formulacije čvrstih disperzija Neusilin[®]-a i irbesartana došli do sličnih zaključaka (61). Pokazali su da se sa povećanjem udela Neusilin[®]-a u formulaciji čvrstih disperzija sa irbesartanom povećava i brzina rastvaranja lekovite supstance, što objašnjavaju visokom specifičnom površinom Neusilina (300 m²/g) na koju se adsorbuje lekovita supstanca. Dodatno, u istoj studiji je uočeno da se veća brzina oslobađanja irbesartana postiže iz čvrstih disperzija izrađenih metodom uparavanja etanola, nego iz čvrstih disperzija izrađenih metodom adsorpcije, što je posledica inkorporiranja lekovite supstance u mikro i nano strukture sistema (61). Krstić i saradnici su u svojoj studiji formulisali čvrste samo-emulgujuće sisteme sa visokim udelom karbamazepina od 40%, uz korišćenje adsorpcionog nosača Neusilin[®]-a UFL2, pri čemu je pokazano značajno povećanje brzine rastvaranja karbamazepina i permeabilnosti, koja je utvrđena primenom PAMPA testa (eng. *Parallel artificial membrane permeability assay*) (58). Jasan pojedinačan uticaj Neusilin[®]-a UFL2 na brzinu rastvaranja nije utvrđen i pokazano je da zavisi od udela drugih komponenti. Međutim, poređenjem permeabilnost karbamazepina iz izrađenih formulacija čvrstih samo-emulgujućih sistema, primenom PAMPA testa, uočeno je zanimljiv trend da sa povećanjem sadržaja adsorbenta u formualciji raste i permeabilnost karbamazepina, iako ova razlika nije bila statistički značajna (58).

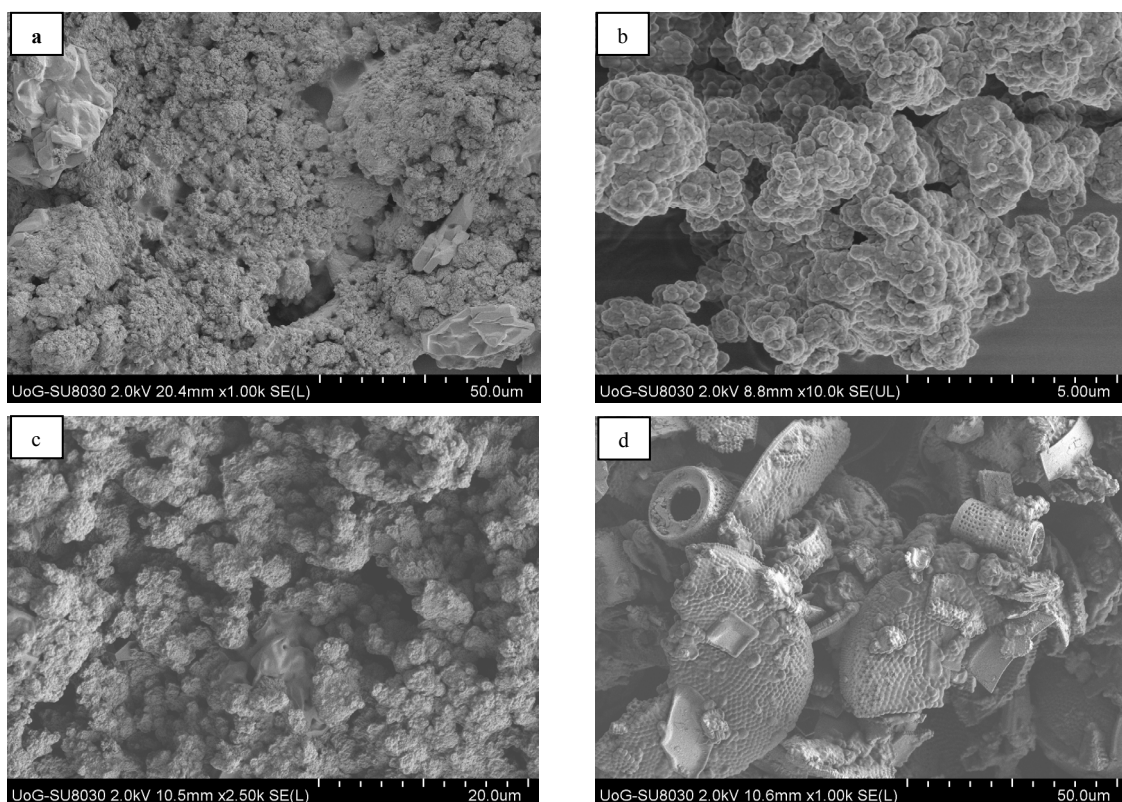
Prilikom adsorpcije lekovite supstance na različite Neusilin[®] nosače, koji se međusobno razlikuju prema karakteristikama navedenim u Tabeli III, pokazano je stvaranje vodoničnih veza između silanoidnih grupa nosača i različitih proton-donorskih grupa lekovite supstance. Pokazano je da se interakcija putem nastajanja vodoničnih veza između ibuprofena i Neusilin[®]-a US2 ostvaruje čak i pri jednostavnom mešanju komponenti u tarioniku sa pistilom prilikom čega nastaje amorfni ibuprofen (62). Isti fenomen je primećen prilikom mešanja ovih nosača sa karbamazepinom u tarioniku sa pistilom što je uzrok znatno veće brzine rastvaranja karbamazepina iz fizičkih smeša u odnosu na čistu supstancu (44). Pokazano je stvaranje amornog oblika lekovitih supstanci ketoprofena, naproksena i indometacina vodoničnim vezama, pri usitnjavanju lekovite supstance sa Neusilin[®]-om US2 u mlinu, ali i progesterona kod koga amorfni oblik nastaje drugim mehanizmom jer supstanca nema proton-donorsku grupu (8). Agarwal i saradnici su ispitivali uticaj specifične aktivne površine kao i veličine čestica amornog magnezijum-aluminometasilikata na brzinu i stepen rastvaranja grizeofulvina

iz čvrstog samo-emulgujućeg sistema (6). U ovim ispitivanjima došli su do zaključka da interakcija lekovite supstance sa spoljašnjom površinom adsorbenta dovodi do posledične kristalizacije grizeofulvina i naknadnog smanjenja brzine rastvaranja, dok u delu formulacije koji je adsorbovan u pore adsorbenta grizeofulvin ostaje u rastvorenom obliku i odmah je dostupan prelazak u medijum. Na količinu formulacije koja će se naći u porama adsorbenta utiče dijametar i volumen pora, pa tako Neusilin[®] US2, sa specifičnom aktivnom površinom 300 m²/g i veličinom čestica oko 80 μm, nasuprot Neusilin[®] - u UFL2 iste specifične aktivne površine, ali veličine čestica 5 μm, poseduje znatno uže i duže pore i veliki deo adsorbovane formulacije ostaje na spoljašnjoj površini adsorbenta. Zbog toga kod upotrebe Neusilin[®]-a US2 kao adsorbenta veći udeo grizeofulvina kristališe, što ima za posledicu smanjenu brzinu i stepen rastvaranja leka u odnosu na formulaciju sa Neusilin[®]-om UFL2 kao adsorbentom (6). Milović i saradnici su pokazali da prilikom adsorpcije tečnog samo-mikroemulgujućeg sistema, u kome je karbamazepin rastvoren, na Neusilin[®] UFL2 kao i Neusilin[®] FL2 brzina oslobađanja karbamazepina zavisi od specifične površine korišćenog adsorbenta kao i količine adsorbovanog materijala (44).

U novije vreme, pored prethodno navedenih silikatnih nosača sintetskog porekla, sve više se razmatra upotreba dijaminatnih mikrokapsula ili dijaminata kao prirodnih poroznih nosača za različite lekovite supstance (13). Dijaminati predstavljaju skelet jednoćelijskih fotosintetičkih algi sa kompleksnom 3D mikrostrukturom i multifunkcionalnim karakteristikama. Visoko uređena porozna struktura velike specifične površine, prisustvo reaktivnih silanolnih grupa na površini, koje omogućavaju laku funkcionalizaciju, biokompatibilnost i niska toksičnost, kao i široka dostupnost dijaminata, čine njihovu frustulu (dijaminata) atraktivnim materijalom za razvoj sistema za isporuku lekovitih supstanci. Dijaminati se sastoje od 92% amorfno silicijum-dioksida (SiO₂), 1–3% aluminijum-oksida (Al₂O₃), 0,5–1% gvožđe(III)oksida (Fe₂O₃), 0,1–0,3% magnezijum-oksida (MgO), 0,2–0,5% kalcijum-oksida (CaO), 0,07–0,1% kalijum-oksida (K₂O), sa tragovima titan-dioksida (TiO₂) i fosfor(V)oksida (P₂O₅) (14). Dijaminati poseduju kombinaciju strukturnih, mehaničkih i hemijskih karakteristika koje mogu da posluže za prevazilaženje uobičajenih prepreka na koje se nailazi formulisanjem konvencionalnih farmaceutskih preparata. Njihova specifična površina iznosi 30,9 m²/g, volumen pora 0,052 ml/g, a dijaminatar pora 13,6 nm (63).

Prirodni dijaminati poseduju nekoliko prednosti u odnosu na sintetske silika nosače: karakterističnu strukturu sa velikom šupljinom u sredini i prisustvo mikro- i makroporoziteta, odličnu biokompatibilnost, posedovanje površine koja se lako može modifikovati, netoksičnost, nisku gustinu i sposobnost imitacije prirodnih konstituenata kostiju kao i imitacije medicinskog implanta. Velika prednost dijaminata u odnosu na sintetske nosače je ta da se za njihovo dobijanje ne koriste toksični rastvarači i jedinjenja, već se dobijaju jednostavnim prečišćavanjem dijaminatne zemlje, koja je

dostupna u velikim količinama u rudarskoj industriji (14, 63, 64). Dijatomiti su ispitivani kao nosači za gentamicin i indometacin, pri čemu je uočeno da prilikom inkorporacija lekovite supstance u/na nosač, dolazi do prevođenja kristalnog oblika lekovite supstance u amorfni (13, 65). Razlog za ovo predstavlja mali dijametar pora nosača, koji je svega nekoliko puta veći od dimenzija samih molekula, tako da je kristalizacija molekula lekovite supstance iz rastvora ograničena raspoloživim prostorom unutar nosača (51). Iz dobijenih sistema uočeno je karakteristično dvofazno oslobađanje molekula lekovite supstance, sa oko 70% oslobođenog leka u toku prvih 6 h, dok je oslobađanje preostale količine lekovite supstance bilo usporeno i trajalo je gotovo dve nedelje. Prva faza u kojoj se lekovita supstanca oslobađa brže posledica je oslobađanja molekula lekovite supstance adsorbovanih na površini nosača. U drugoj fazi dolazi do usporenog oslobađanja molekula lekovite supstance inkapsuliranih unutar pora nosača, koji su vezani vodoničnim vezama za silanolne grupe. Oslobađanje lekovite supstance u ovoj fazi odvija se kinetikom nultog reda, odnosno količina lekovite supstance oslobođene u jedinici vremena je konstantna, što predstavlja idealnu karakteristiku za sisteme sa produženim oslobađanjem lekovite supstance (13, 65). Zhang i saradnici (66) su ispitali mogućnost primene dijatomijskih mikrokapsula kao nosača za isporuku mesalamina i prednizona. Rezultati ove studije su pokazali usporeno oslobađanje obe lekovite supstance i po prvi put je pokazano poboljšanje permeabilnosti primenom dijatomijskih nosača na modelu Caco-2/HT-29 kokultivisanih ćelija. Ovaj efekat predstavlja posledicu otvaranja intercelularnih veza (*eng.* tight junctions), kao posledica građenja helata između jona kalcijuma i negativno naelektrisane površine kapsule dijatoma. U novijim studijama se sve češće poredi primena adsorpcionih nosača sintetskog (Neusilin[®]-a i Sylusia[®]-a) i prirodnog (dijatomi) porekla u formulaciji čvrstih samo-dispergujućih sistema (57, 59). Pokazano je da brzina oslobađanja karbamazepina iz čvrstih samo-dispergujućih sistema zavisi od vrste i udela adsorpcionog nosača: u početnim trenucima razlike u brzini oslobađanja su posledice razlika u specifičnoj površini nosača i načina na koji je lekovita supstanca adsorbovana što se vidi sa SEM mikrografija (Slika 1) (52). Pri čemu sa povećanjem specifične površine nosača dolazi do povećanja brzine rastvaranja karbamazepina. Međutim, pošto kod sistema sa prirodnim adsorbentima – dijatomitima nakon 30 minuta dolazi do oslobađanja karbamazepina iz unutrašnjih pora adsorbenta, brzina oslobađanja je značajno manja u odnosu na sisteme sa sintetskim adsorbentima, koji ne poseduju ovu šupljinu i kod kojih je do 30. minuta došlo do potpunog oslobađanja karbamazepina (57, 59).



Slika 1. SEM mikrografije formulacija čvrstih samo-mikroemulgujućih sistema sa karbamazepinom sa: a) Neusilin[®]-om FL2; b) Neusilin[®]-om UFL2; c) Sylvania[®]-om 320; d) dijamitima (52).

Figure 1. SEM micrographs from solid self-microemulsifying drug delivery systems with carbamazepine with: a) Neusilin[®] FL2; b) Neusilin[®] UFL2; c) Sylvania[®] 320; d) diatomites (52).

Primena poroznih adsorbenata u formulaciji sistema sa kontrolisanim oslobađanjem lekovite supstance

Pri razvoju savremenih terapijskih sistema sve češće se postavlja zahtev za isporuku lekovite supstance u ciljano tkivo. Lai i saradnici su adsorpcijom nanočestica kadmijum sulfida (CdS) na mezoporozni nosač zatvorili njegove pore čime je sprečeno oslobađanje vankomicina i adenozin trifosfata (ATP) inkorporiranih u strukturu nosača (67). Kao stimulusi koji izazivaju oslobađanje inkorporiranih lekovitih supstanci iskorišćene su supstance koje dovode do redukcije disulfidne veze (ditiotretol i merkaptotanol), oslobađanja vezanih CdS nanočestica, otvaranja pora i posledičnog oslobađanja vankomicina i ATP-a. Korišćenjem termosenzitivnih polimera, kao što je poli (N-izopropilakrilamid) omogućava se postizanje temperaturom kontrolisanog oslobađanja lekovite supstance, jer ovaj polimer na 37°C bubri, što izaziva otvaranje

pora i oslobađanje lekovite supstance. Tako je pokazano oslobađanje znatno veće količine doksorubicina inkorporiranog u ovako modifikovan nosač na temperaturi od 37°C u odnosu na sobnu temperaturu. Temperaturom kontrolisano oslobađanje postignuto je i nanošenjem parafina na površinu nosača, koji se na povišenoj temperaturi topi, što dovodi do oslobađanja lekovite supstance (68). Oblaganjem mezoporoznih nosača molekulima DNK takođe se može postići temperaturom kontrolisano oslobađanje, pošto na povišenoj temperaturi dolazi do denaturacije ovih molekula i oslobađanja vezanog leka (69). Modifikacijom SBA-15 nosača anjonima negativno naelektrisane karboksilne kiseline (COO⁻) postignuto je vezivanje polikatjona jonskim privlačnim silama, što je posledično dovelo do zatvaranja pora i sprečavanja oslobađanja vankomicina imobilisanog u nosač. Sniženje pH vrednosti dovelo je protonovanja karboksilne grupe (-COOH), otpuštanja polikatjona i oslobađanja vankomicina iz nosača (70). Pojava dimerizacije molekula kumarina nakon izlaganja UV svetlosti određene talasne dužine takođe može biti iskorišćena za fotoindukovano oslobađanje lekovite supstance. Izlaganjem mezoporoznog nosača funkcionalizovanog molekulima kumarina UV svetlosti talasne dužine iznad 310 nm dolazi do formiranja dimera i zatvaranja otvora pora nosača. Izlaganjem UV svetlosti talasne dužine od 250 nm dolazi do razgradnje nastalih dimera, otvaranja pora nosača i oslobađanja molekula lekovite supstance adsorbovane na nosač (71). Funkcionalizacijom MCM-41 nosača molekulima skroba postignuto je oslobađanje imobilisanog doksorubicina samo u ćelijama sa enzimom β -D-galaktozidazom, što pokazuje da i prisustvo određenih enzima može biti okidač za oslobađanje lekovite supstance (72).

Kao jedan od pristupa, kojim se postiže primena poroznih adsorbenata, kao nosača lekovite supstance sa produženim oslobađanjem jeste i uvođenje ugljovodoničnih lanaca na površini silanoidnih grupa čime se povećava hidrofobnost i smanjuje kvašenje površine (73). U ovu svrhu najčešće se uvodi oktil- grupa (C8) pri čemu je pokazano da povećanje hidrofobnosti površine dovodi do smanjenja brzine rastvaranja lekovite supstance eritromicina (74). Sa povećanjem dužine ugljovodoničnog lanca brzina rastvaranja se takođe usporava (73, 75, 76).

Zaključak

Noviji adsorbenti prirodnog ili sintetskog porekla mogu da pokažu veći kapacitet adsorbovanja kao i brojne mogućnosti kontrolisanog, usporenog ili signal iniciranog oslobađanja lekovite supstance u odnosu na konvencionalne adsorbente. Signal za iniciranje oslobađanja lekovite supstance može biti: promena pH, promena temperatura, svetlost, hemijski ili magnetni stimulans. Porozni adsorbenti danas nalaze široku primenu i u formulaciji čvrstih disperzija i čvrstih samo-dispergujućih nosača lekovite supstance, gde usled svoje velike specifične površine dovode do povećanja brzine rastvaranja lekovite supstance. Brzina rastvaranja lekovite supstance zavisi od veličine i

dijametra pora, ali i prisustva određenih funkcionalnih grupa na površini adsorbenta. Sa jedne strane funkcionalizacija površine dovodi do smanjenja kapaciteta adsorbenta za lekovitu supstancu, ali sa druge strane nudi brojne mogućnosti kontrolisanog oslobađanja. Sa funkcionalizacijom površine pomoću različitih grupa dolazi do promene niza elektrostatičkih, hidrofobnih/hidrofilnih i brojnih drugih adhezivnih interakcija leka i adsorbenta koje utiču na kapacitet adsorpcije i brzinu rastvaranja lekovite supstance iz lek/nosač matriksa.

Zahvalnica

Ovaj rad je realizovan u okviru projekta TR34007, finansiranog od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Literatura

1. Takeuchi H, Nagira S, Yamamoto H, Kawashima Y. Solid dispersion particles of amorphous indomethacin with fine porous silica particles by using spray-drying method. *Int J Pharm.* 2005; 293: 155–164.
2. Planinsek O, Kovacic B, Vrečer F. Carvedilol dissolution improvement by preparation of solid dispersions with porous silica. *Int J Pharm.* 2011; 406: 41-48.
3. Vallet-Regi M, Doadrio JC, Doadrio AL, Izquierdo-Barba I, Perez-Pariente J. Hexagonal ordered mesoporous material as a matrix for the controlled release of amoxicillin. *Solid State Ionics.* 2004; 172: 435–439.
4. Beck JS, Vartuli JC, Roth WJ, Leonowicz ME, Kresge CT, Schmitt KD, *et al.* A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates. *J Am Chem Soc.* 1992; 114(27): 10834-10843.
5. Slowing II, Vivero-Escoto JL, Wu CW, Lin VSY. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. *Adv Drug Delivery Rev.* 2008; 60: 1278-1288.
6. Agarwal V, Siddiqui A, Ali H, Nazzal S. Dissolution and powder flow characterization of solid self-emulsified drug delivery system (SEDDS). *Int J Pharm.* 2009; 366: 44–52.
7. Krupa A, Majda D, Jachowicz R, Mozgawa W. Solid-state interaction of ibuprofen and Neusilin US2. *Thermochim Acta.* 2010; 509 (1-2): 12-17.
8. Gupta M, Adam V, Bogner R. Formation of physically stable amorphous drugs by milling with Neusilin. *J Pharm Sci.* 2003; 92: 536-551.

9. Malmsten M. Inorganic nanomaterials as delivery systems for proteins, peptides, DNA, and siRNA. *Curr. Opin. Colloid. Interface Sci.* 2013; 18; 468-480.
10. Mamaeva V, Sahlgren C, Linden M. Mesoporous silica nanoparticles in medicine-Recent advances. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2013; 65, 689-702.
11. Vallet-Regi M, Balas F, Arcos D. Mesoporous materials for drug delivery. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007; 46: 7548-7558.
12. Melo RAA, Giotto MV, Rocha J, Urquieta Gonzalez EA. MCM- 41 ordered mesoporous molecular sieves synthesis and characterization. *Mater Res.* 1999; 2 (3): 173 – 179.
13. Aw M, Simovic S, Jonas AM, Losic D. Silica microcapsules from diatoms as new carrier for delivery of therapeutics. *Nanomedicine.* 2011; 6: 1159-1173.
14. Yu Y, Addai-Mensah J, Losic D. Synthesis of self-supporting gold microstructures with 3-d morphologies by direct replication of diatom templates. *Langmuir.* 2010; 26: 14068–14072.
15. Shegokar R, Müller RH. Nanocrystals: Industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives. *Int J Pharm.* 2010; 399: 129-139.
16. Anglin EJ, Cheng L, Freeman WR, Sailor MJ. Porous silicon in drug delivery devices and materials. *Adv Drug Delivery Rev.* 2008; 60: 1266-1277.
17. Salonen J, Björkqvist M, Laine E, Niinistö L. Effects of fabrication parameters on porous p+-type silicon morphology. *Phys Status Solidi A.* 2000; 182: 249-254.
18. Noguchi N, Suemune I. Luminescent porous silicon synthesized by visible light irradiation. *Appl Phys Lett.* 1993; 62: 1429-1431.
19. Won CW, Nersisyan HH, Shin CY, Lee JH. Porous silicon microparticles synthesis by solid flame technique. *Microporous Mesoporous Mater.* 2009; 126: 166-170.
20. Jakubowicz J, Smardz K, Smardz L. Characterization of porous silicon prepared by powder technology. *Physica E Low Dimens Syst Nanostruct.* 2007; 38: 139-143.
21. Lehmann V, Stengl R, Luigart A. On the morphology and the electrochemical formation mechanism of mesoporous silicon. *Mater Sci Eng B.* 2000; 69-70: 11-22.
22. Hench L, West J. The sol-gel process. *Chem Rev.* 1990; 90: 33-72.
23. Hoffmann F, Cornelius M, Morell J, Fröba M. Silica-based mesoporous organic-inorganic hybrid materials. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2006; 45(20):3216-3251.
24. Tang F, Li L, Chen D. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, biocompatibility and drug delivery. *Adv Mater.* 2012; 24:1504-1534.
25. Zhao D, Feng J, Huo Q, Melosh N, Fredrickson GH, Chmelka BF, et al. Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300. Angstrom pores. *Science.* 1998; 279: 548-552.
26. Slowing II, Vivero-Escoto JL, Wu CW, Lin VSY. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. *Adv Drug Delivery Rev* 2008; 60: 1278-1288.
27. Rupprecht H, Lee G. Adsorption at solid surfaces. In: Swarbrick, J., Boylan, J.C., Eds. 1988. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 1st Ed. Marcel Dekker, Inc. New York. pp. 73–114.

28. Gurny R, Doelker E, Peppas NA. Modelling of sustained release of water soluble drugs from porous, hydrophobic polymers. *Biomaterials*. 1981; 3: 27-32.
29. Ahuja G, Pathak K. Porous carriers for controlled/modulated drug delivery. *Ind J Pharm Sci*. 2009; 71 (6): 599-607.
30. Kresge CT, Leonowicz ME, Roth WJ, Vartuli JC, Beck JS. Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. *Nature*. 1992; 359: 710-712.
31. Vallet-Regi M, Ramila A, del Real RP, Perez-Pariente J. A new property of MCM-41: drug delivery system. *Chem Mater*. 2001; 13: 308-311.
32. Jaroniec CP, Kruk M, Jaroniec M, Sayari A. Tailoring surface and structural properties of MCM-41 silicas by bonding organosilanes. *J Phys Chem B*. 1998; 102 (28): 5503–5510.
33. Cai Q, Luo ZS, Pang WQ, Fan YW, Chen XH, Cui FZ. Dilute solution routes to various controllable morphologies of MCM-41 silica with a basic medium. *Chem Mater*. 2001; 13(2): 258-263.
34. Lin HP, Mou CY. Structural and morphological control of cationic surfactant-templated mesoporous silica. *Acc Chem Res*. 2002; 35(11): 927-935.
35. Anderson MT, Martin JE, Odinek JG, Newcomer PP. Effect of methanol concentration on CTAB micellization and on the formation of surfactant-templated silica (STS). *Chem Mater*. 1998; 10(6): 1490-1500.
36. Huh S, Wiench JW, Trewyn BG, Song S, Pruski M, Lin VSY. Tuning of particle morphology and pore properties in mesoporous silicas with multiple organic functional groups. *Chem. Commun*. 2003; 2364-2365.
37. Huh S, Wiench JW, Yoo JC, Pruski M, Lin VSY. Organic functionalization and morphology control of mesoporous silicas via a co-condensation synthesis method. *Chem. Mater*. 2003; 15 (22): 4247-4256.
38. Taguchi A, Schuth, F. Ordered mesoporous materials in catalysis. *Micropor. Mesopor. Mat*. 2005; 77: 1–45.
39. Van DVP, Ravikovitch PI, Jong DKP, Neimark AV, Janssen AH, Benjjeloun M, et al. Plugged hexagonal templated silica: a unique micro- and mesoporous composite material with internal silica nanocapsules. *Chem Commun*. 2002; 1010-1011.
40. Colilla M, Manzano M, Vallet-Regí M. Recent advances in ceramic implants as drug delivery systems for biomedical applications. *Int J Nanomedicine*. 2008; 3(4): 403-14.
41. Doadrio AL, Sousa EMB, Doadrio JC, Pariente JP, Izquierdo-Barba I, Vallet-Regi M. Mesoporous SBA-15 HPLC evaluation for controlled gentamicin drug delivery. *J. Control Release*. 2004; 97: 125–132.
42. Zhu YF, Shi JL, Li YS, Chen HR, Shen WH, Dong XP. Hollow Mesoporous spheres with cubic pore network as a potential carrier for drug storage and its in vitro release kinetics. *J. Mater. Res*. 2005; 20: 54–61.

43. Tourne-Peteilh C, Lerner DA, Charnay C, Nicole L, Begu S, Devoisselle JM. The potential of ordered mesoporous silica for the storage of drugs: the example of a pentapeptide encapsulated in a MSU-Tween 80. *Chemphyschem*. 2003; 4 (3): 281–286.
44. Milović M, Đuriš J, Đekić Lj, Vasiljević D, Ibrić S. Characterization and evaluation of solid self-microemulsifying drug delivery systems with porous carriers as systems for improved carbamazepine release. *Int J Pharm*. 2012; 436: 58-65.
45. <http://www.neusilin.com>, poslednji pristup 20. 12. 2015. godine.
46. Fuji Chemical Industry Co., Ltd. (2009). The Specialty Excipient Neusilin®. Dostupno na linku: http://www.harke.com/fileadmin/images/pharma/Broschueren/Fuji_Neusilin.pdf, poslednji pristup 06. 12. 2015. godine
47. United States Pharmacopoeia 38, National Formulary 33. United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, 2014.
48. Japanese Pharmacopoeia, 16th ed. Ministry of Health, Labour and Welfare, No. 65, Japan, 2011.
49. Wen H. Adsorption at Solid Surfaces: Pharmaceutical Applications. In: Swarbrick J. ed. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. New York: Informa Healthcare; 2007. 34-42 p.
50. <http://www.fujisilysia.com>, poslednji pristup 01. 12. 2015. godine.
51. Salonen J, Laitinen L, Kaukonen A.M, Tuura J, Björkqvist M, Heikkilä T, *et al*. Mesoporous silicon microparticles for oral drug delivery: Loading and release of five model drugs. *J Controll. Release*. 2005; 108: 362–374.
52. Krstić M. Formulacija i karakterizacija čvrstih samo-dispergujućih nosača karbazepina izrađenih sa poroznim adsorbensima (doktorska disertacija). Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet; 2015. 257p.
53. Bhagwat A, D'Souza I. Development of solid self micro emulsifying drug delivery system with Neusilin® US2 for enhanced dissolution rate of telmisartan. *Int. J. Drug Dev. & Res*. 2012; 4(4): 398-407.
54. Hentzschel CM, Alnaief M, Smirnova I, Sakmann A, Leopold CS. Enhancement of griseofulvin release from liquisolid compacts, *Eur. J. Pharm. Biopharm*. 2012; 80 (1): 130-135.
55. Ito Y, Kusawake T, Prasad YVR, Sugioka N, Shibata N, Takada K. Preparation and evaluation of oral solid heparin using emulsifier and adsorbent for in vitro and in vivo studies. *Int. J. Pharm*. 2006; 317 (2): 114-119.
56. Krstić M, Popović M, Dobričić V, Ibrić S. Influence of solid drug delivery system formulation on poorly water-soluble drug dissolution and permeability. *Molecules*. 2015; 20: 14684-14698.
57. Krstić M, Ražić S, Vasiljević D, Spasojević Đ, Ibrić S. Application of experimental design in the examination of the dissolution rate of carbamazepine from formulations. Characterization of the optimal formulation by DSC, TGA, FT-IR and PXRD analysis. *J Serb Chem Soc*. 2015; 80 (2): 209-222.
58. Krstić M, Ražić S, Đekić Lj, Dobričić V, Momčilović M, Vasiljević D, *et al*. Application of a mixture experimental design in the optimization of the formulation of solid self-emulsifying drug delivery systems containing carbamazepine. *Lat Am J Pharm*. 2015; 34 (5): 885-894.

59. Krstić M, Ibrić S. Application of mixture experimental design in formulation and characterization of solid self-nanoemulsifying drug delivery systems containing carbamazepine. *Hem ind. Rad u štampi*. DOI:10.2298/HEMIND150623059K.
60. Kovačić B, Vrečer F, Planinšek O. Solid dispersions of carvedilol with porous silica. *Chem. Pharm. Bull.* 2011; 59(4): 427-433.
61. Khanfar M, Fares MA, Salem MS, Qandil AM. mesoporous silica based macromolecules for dissolution enhancement of irbesartan drug using pre-adjusted pH method. *Microporous Mesoporous Mater.* 2013; 173: 22-28.
62. Krupa A, Majda D, Jachowicz R, Mozgawa W. Solid-state interaction of ibuprofen and Neusilin US2. *Thermochim. Acta.* 2010; 509 (1-2): 12-17.
63. Sumper M, Brunner E. Learning from diatoms: nature's tools for the production of nanostructured silica. *Adv. Funct. Mater.* 2006; 16(1): 17-26.
64. Milović M, Simović S, Lošić D, Dashevskiy A, Ibrić S. Solid self-emulsifying phospholipid suspension (SSEPS) with diatom as a drug carrier. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2014; 63: 226-232.
65. Aw MS, Simović S, Yu Y, Addai-Mensah J, Losic D. Porous silica microshells from diatoms as biocarrier for drug delivery applications. *Powder Technol.* 2012; 223: 52-58.
66. Zhang H, Shahbazi MA, Mäkilä EM, da Silva TH, Reis RL, Salonen JJ, *et al.* Diatom silica microparticles for sustained release and permeation enhancement following oral delivery of prednisone and mesalamine. *Biomaterials.* 2013; 34(36): 9210-9219.
67. Lai CY, Trewyn BG, Jeftinija DM, Jeftinija K, Xu S, Jeftinija S, *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.
68. Aznar E, Mondragón L, Ros-Lis JV, Sancenón F, Marcos MD, Martínez-Mañez R, *et al.* Finely tuned temperature-controlled cargo release using paraffin-capped mesoporous silica nanoparticles. *Angew Chem Int Edit.* 2011; 50:11172-11175.
69. Chen C, Geng J, Pu F, Yang X, Ren J, Qu X. Polyvalent nucleic acid/mesoporous silica nanoparticle conjugates: dual stimuli-responsive vehicles for intracellular drug delivery. *Angew Chem Int Edit.* 2011; 50:882-886.
70. Yang Q, Wang S, Fan P, Wang L, Di Y, Lin K, *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.
71. Mal NK, Fujiwara M, Tanaka Y. Photocontrolled reversible release of guest molecules from coumarin-modified mesoporous silica. *Nature.* 2003; 421(6921):350-353.
72. Bernardos A, Mondragon L, Aznar E, Marcos MD, Martinez-Mañez R, Sancenon F, *et al.* Enzyme-responsive intracellular controlled release using nanometric silica mesoporous supports capped with 'Saccharides'. *ACS Nano.* 2010; 4:6353-6368.

73. Doadrio JC, Sousa EMB, Izquierdo-Barba I, Doadrio AL, Perez-Pariente J, Vallet-Reg M. Functionalization of mesoporous materials with long alkyl chains as a strategy for controlling drug delivery pattern. *J Mater Chem*. 2006; 16: 462-466.
74. Izquierdo-Barba I, Martinez A, Doadrio AL, Perez-Pariente J, Vallet-Regi M. Release evaluation of drugs from ordered three-dimensional silica structures. *Eur J Pharm Sci*. 2005; 26: 365–373.
75. Zeng W, Xue-Feng Q, Zhang YB, Yin J, Zhu ZK. Organic modified mesoporous MCM-41 through solvothermal process as drug delivery system. *Mater Res Bull*. 2005; 40: 766–772.
76. Contessotto L, Ghedini E, Pinna F, Signoreto M, Cerrato G, Crocellà V. Hybrid organic-inorganic silica gel carriers with controlled drug-delivery properties. *Chem Eur J*. 2009; 15: 12043-12049.

Properties and potential application of modern adsorbents in formulation of solid drug delivery systems

Marko Krstić^{1*}, Mladen Milović², Svetlana Ibrić¹

¹ University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, P.O. Box 146, 11221 Belgrade, Serbia

² Pharma swiss d.o.o., Quality Control Department, 11080 Zemun, Belgrade

* Corresponding author: Marko Krstić, e-mail: mkrstic109@gmail.com

Summary

In latest years, many natural and synthetic solid carriers attract increasing attention, due to their biocompatibility, acceptable ecological and toxicological properties, possible modification of physico-chemical properties, simple production, high stability and relatively low price. These carriers have similar chemical structure, mostly based on silicon-dioxide, magnesium aluminometasilicate and calcium phosphate, and differ from each other in structure porosity, specific surface area, size, volume and shape of pores, and possibility of surface functionalization. Ordered mesoporous materials like MCM – 41 and SBA – 15, as well as porous materials from Neusilin[®] and Sylysia[®] groups, represent the most common adsorbents evaluated in order to increase drug dissolution rate, and its bioavailability, and also in modified- and targeted drug release formulations. Also, natural silica material, isolated from diatomites, diatom microshells, with its unique characteristics, represents relatively cheap solid carrier used in formulation of oral dosage forms and implants. Modern adsorbents are mostly used in formulations of solid dispersions with low water-soluble drugs, or as solid carriers for lipid formulations. In latest years, modern porous carriers are evaluated for possible surface functionalization in order to achieve prolonged or signal-initiated drug release.

Key words: adsorbents, specific surface area, drug release
