

نانوکامپوزیت‌ها در رهایش دارو

نادر نضافتی^{۱*}، سعید حصارکی^۲

۱- استادیار مهندسی پزشکی، پژوهشگاه مواد و انرژی

۲- دانشیار مهندسی پزشکی، پژوهشگاه مواد و انرژی

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۰/۲۰ تاریخ پذیرش: ۹۵/۰۴/۱۵

پیام نگار: n.nezafati@merc.ac.ir

چکیده

در سال‌های اخیر، نانوکامپوزیت‌ها به عنوان حامل‌های دارو برای رهایش مؤثر دارو، کاربرد گسترده‌ای در حوزه تحقیق و توسعه دانشگاهی و صنعتی یافته‌اند. اغلب، این خانواده جدید از مواد کامپوزیتی نانوساختار نسبت به مواد زمینه جامد تنها و یا میکرو/ ماکروکامپوزیت‌های متداول ویژگی‌های مطلوب‌تری دارند. از جمله این ویژگی‌های برجسته می‌توان به ویژگی‌های مکانیکی، نفوذپذیری مولکولی و کنترل رهایش دارو و نیز ویژگی‌هایی از منظر مهندسی همچون پایداری حرارتی، مقاومت شیمیایی، ظاهر سطح، رسانایی الکتریکی و وضوح نوری اشاره کرد. رهایش کنترل شده داروها از سیستم‌های نانوکامپوزیتی، به رهایش بهینه مقدار دارو در مدت زمان‌های طولانی، افزایش کارایی دارو و نیز، رضایت‌مندی بیمار کمک می‌کند. این مقاله مروری، به معرفی و بیان کاربردهای دسته‌ای از نانوکامپوزیت‌های مورد استفاده در رهایش دارو پرداخته است.

کلیدواژه‌ها: نانوکامپوزیت، حامل‌های دارو، رهایش دارو.

۱. مقدمه

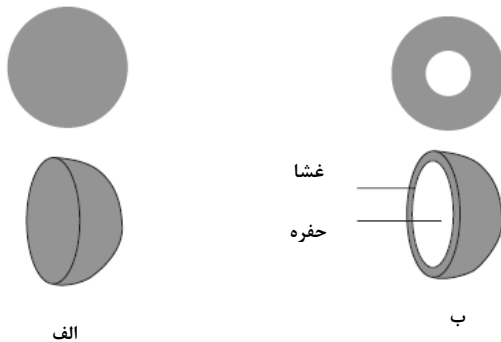
همگنی‌اند که در آنها کمک مواد فعال‌کننده واکنش‌های شیمیایی، سرتاسر کل ذرات حل و یا پراکنده می‌شوند. نانو ذرات حفره‌ای (که به آنها نانوکپسول هم گفته می‌شود)، سیستم‌های ناهمگنی‌اند که کمک مواد فعال در یک حفره آبی یا روغنی توسط غشای معدنی یا آلی احاطه شده‌اند [۶ و ۷]. بسته به فرایند تولید و ویژگی‌های فیزیکی شیمیایی اجزای تشکیل‌دهنده نانوذرات، کمک مواد فعال‌ساز، ممکن است به شکل یک محلول، محلول جامد و یا به صورت جامد تک‌ریخت یا بلور در نانوذرات وجود داشته باشند. مطالعات وسیعی در مورد نانوذرات آلی، به علت دارا بودن زیست‌سازگاری مطلوب، زیست‌تخریب‌پذیری مناسب، و بازده بالای بارگذاری (دارو) انجام شده است. این نانوذرات شامل ذرات بسپاری، لیپوزوم‌های

طی سال‌های اخیر، استفاده از نانوذرات تولید شده از مواد معدنی یا آلی مورد استفاده در رهایش دارو، پپتیدها- پروتئین‌ها، ژن‌ها و واکنش‌ها توجه زیادی را به خود جلب کرده است [۵-۱].

به طور کلی، نانوذرات به کار رفته در رهایش دارو ابعادی کمتر از ۱۰۰۰ نانومتر دارند و کمک مواد فعال‌کننده واکنش‌های شیمیایی قادرند تا درون این ذرات به دام بیفتند، حل، لفاف‌گذاری و یا روی سطح آنها جذب شوند. با توجه به ساختار داخلی نانوذرات، می‌توان آنها را به دو بخش زمینه‌ای (ماتریسی) و حفره‌ای (کیسه‌ای) طبقه‌بندی کرد (شکل (۱)). نانوذرات زمینه‌ای، سیستم‌های

* کرج، مشکین دشت، پژوهشگاه مواد و انرژی، پژوهشکده فناوری نانو و مواد پیشرفته، گروه بیومواد

(کبد، طحال، ریه) جمع می‌شوند. این امر منجر به کاهش زمان گردش خون به واسطه جذب پروتئین‌های خون (آپسونین‌ها^۳) روی سطح ذرات می‌شود (که به این عمل به اصطلاح آپسونیز^۴ گویند). نانوذرات با پوشش آبدوستی چون پلی اتیلن گلیکول^۵ می‌توانند به طور مؤثری از انجام فرایند آپسونیز و تحریک سیستم ایمنی بدن جلوگیری کنند. در نتیجه، زمان ماندگاری در خون افزایش می‌یابد [۱۵].



شکل ۱. نانوذرات از نوع (الف) زمینه‌ای؛ (ب) حفره‌ای^۶ (کیسه‌ای) [۱۶].

سیستم‌های نانوذره با هدف رهایش دارو، مزیت‌های بسیاری دارند که ممکن است به کاهش سمیت و افزایش بازده درمان انجامند. در واقع، حقیقت اصطلاح "نانوذرات" زمانی که با رهایش دارو همراه است، بهتر است با اصطلاح "نانوذرات کامپوزیت شده" جایگزین شود؛ البته معمولاً در مقالات مرتبط، این موضوع در نظر گرفته نشده است. این جایگزینی اصطلاح بهتر است انجام شود، زیرا:

- نانوذرات به علت انرژی سطحی بالایی که دارند، به طور طبیعی، تمایل به متراکم شدن دارند. برای کاربردهای برون تنی^۷ نیاز به استفاده از پایدارسازها از شروع سنتز تا مرحله انتهایی است.
- سطوح نانوذرات حاوی دارو، اغلب توسط مولکول‌های خاصی نشان دار می‌شوند تا بتوانند در کارکردهای جدیدی از جمله زمان گردش طولانی، هدف‌گیری مشخص و حساسیت به محرک مشارکت کنند. گاهی لازم است سمیت سلولی نانوذرات از طریق ایجاد یک لایه سطحی کاهش یابد و

زیرمیکرون، نانو ذرات لیپیدی جامد^۱، مایسل‌ها و دندریمرها هستند. در مقایسه، مطالعه نانوذرات معدنی از اهمیت درجه دوم برخوردارند که در این مورد مطالعات زیادی روی نانوذرات سیلیس و آهن اکسید صورت گرفته است.

ابعاد و شیمی سطح، در تعیین عملکرد نانوذرات حاوی دارو و اثربخشی درمانی آن نقش مهمی دارد. نانوذرات با کاربرد درون وریدی، به سبب ابعاد زیرمیکرونیشان، اثر نفوذپذیری و تجمع فزاینده^۲ دارند، به این معنی که گرایش دارند به کمک‌ساز و کارهای زیست‌شناختی، در مکان‌های هدف (مانند بافت تومر) و اندامهای معیوب و آسیب‌دیده جمع شوند و اثرگذاری مناسب خود را بروز دهند [۸]. نانوذرات با اندازه بسیار کوچک (کمتر از صدنانومتر) عامل جلوگیری از جذب دارو توسط سیستم رتیکیولاندوتلیال (بخشی از دستگاه دفاعی بدن: متشکل از گروهی از سلول‌ها مثل فاگوسیتوزها عامل دفع مواد اضافی) هستند و در نتیجه، می‌توانند به افزایش زمان گردش خون منجر شوند [۹]. وقتی به صورت خوراکی و یا موضعی (مثلاً از طریق استنشاقی، قرنیه‌ای و دیگر طرق) مصرف شوند، به واسطه سطح ویژه وسیع، معمولاً زمان ماندگاری طولانی را بروز می‌دهند و غلظت‌های بالای موضعی دارو را فراهم می‌آورند که به افزایش در دسترس بودن مقدار دارو در محل مورد نظر می‌انجامند [۱۰]. اهمیت ابعاد نانوذرات در سطح سلولی نیز مطرح می‌شود. داخل کردن نانوذرات به سلول‌ها (سلول‌های سرطانی، سلول‌های روده و دیگر سلول‌ها) به ابعاد آن بستگی دارد. هر چه ذره کوچکتر باشد، میزان ورود به سلول بیشتر خواهد بود [۱۱ و ۱۲]. در نتیجه، نانوذراتی حاوی کمک مواد فعال، ممکن است سمیت سلولی شدیدتری (به خاطر جذب بیشتر سلولی) نسبت به سلول‌های تومر داشته باشند [۱۳]. به بیان دیگر، نانوذرات - براساس اندازه کوچکشان - این توانایی را دارند که از موانع فیزیولوژیکی عبور کنند (مثلاً، معده‌ای - روده‌ای، خون - مغز و دیگر موانع) و این موضوع افزایش دسترسی دارو در محل مورد نظر را سبب می‌شود [۱۴].

شیمی سطح نانوذرات نیز مانند موارد بالا، از همان اهمیت برخوردار است. مثلاً، نانوذرات آب‌گریز بدون پوشش با کاربرد درون وریدی، توسط ماکروفاژها به دام می‌افتند و در سیستم رتیکیولاندوتلیال

3. Opsonins
4. Opsonization
5. Poly(Ethylene Glycol) (PEG)
6. Vesicular-Type
7. In Vivo

1. Solid Lipid Nanoparticles (SLN)
2. Enhanced Permeation and Retention (EPR)

است. طرحواره‌ای از مراحل تولید نانوکپسول از نوع آهن اکسید که قابلیت پراکندگی در آب دارد، در شکل (۳) مشاهده می‌شود.

تاکنون مقالات مروری برجسته‌ای در خصوص ایجاد سیستم‌های رهایش دارو از جنبه‌های مختلف، از جمله نوع ماده، روش‌های آماده‌سازی، مشخصه‌یابی و کاربردها ارائه شده است [۵-۱۹-۱۷]، اما بررسی‌های کمی در مورد کاربرد نانوکامپوزیت‌ها در رهایش دارو انجام شده است و فقدان اطلاعات کافی برای پژوهشگرانی که در این زمینه کار می‌کنند، احساس می‌شود. در این مقاله، پیشرفت‌های اخیر در سیستم‌های نانوکامپوزیتی (از جمله نانوکامپوزیت‌های معدنی- معدنی به عنوان حامل‌های دارو) برای رهایش دارو بررسی خواهد شد. در این بررسی، نانوکامپوزیت‌ها به نانوذرات، لیپوزوم‌ها، مایسل‌ها، دندیرمها، نانوالیاف، کامپوزیت‌های حاوی مواد نانوساختار دو بعدی و نانوکامپوزیت‌های سه بعدی تقسیم می‌شوند.

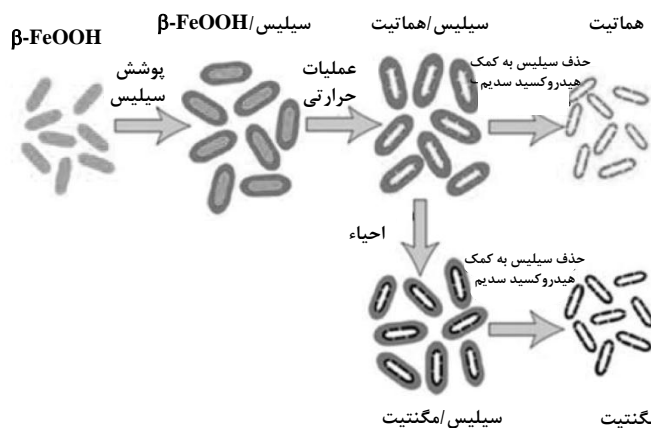
زیست‌سازگاری افزایش پیدا کند. نانوذرات آهن اکسید مثالی از این مورد هستند.

• مواردی، هسته نانوذرات به جای تک جزء بودن، مخلوطی از چندین جزء است تا بازدهی مطلوبی از گنجایش دارو درون نانوذره، پایداری بالا و یا نیمرخ مناسب رهایش دارو حاصل شود.

بنابراین، اصطلاح "کامپوزیت‌های نانوذره" مناسب تر است. در این مقاله، منظور از "کامپوزیت‌های نانوذره" که به عنوان یک سیستم رهایش دارو تعریف می‌شود، از این قرار است که به استثنای کمک فعال‌سازها، باید دست‌کم دو یا چند جزء در سیستم موجود باشند به گونه‌ای که دست‌کم یک فاز آن نانوذرات باشند. با توجه به این تعریف، سیستم رهایش داروی کامپوزیت نانوذره می‌تواند به صورت حداقل یکی از پیکره‌هایی باشد که در شکل (۲) نشان داده شده



شکل ۲. ترکیب‌بندی سیستم‌های رهایش کامپوزیت نانوذره‌ای. (الف) فاز زمینه یا غشای نانوذرات متشکل از ترکیب چندین جزء $(A+B+...)$ است؛ (ب) هسته نانوذرات از طریق یک پوسته که می‌تواند پلی اتیلن گلیکول، لیگاند و... باشد، برای عامل دار کردن سطح، پوشش داده می‌شود؛ (پ) نانوذرات با دیگر اجزا که می‌تواند در محدوده زیرمیکرونی یا حتی بزرگتر باشند، یا مخلوط یا درون آنها پراکنده می‌شوند. نکته: اگرچه برای سادگی، در شکل تنها سیستم زمینه‌ای نشان داده شده است، اما نانوذرات می‌توانند از سیستم حفره‌ای نیز تشکیل شده باشند [۱۶].



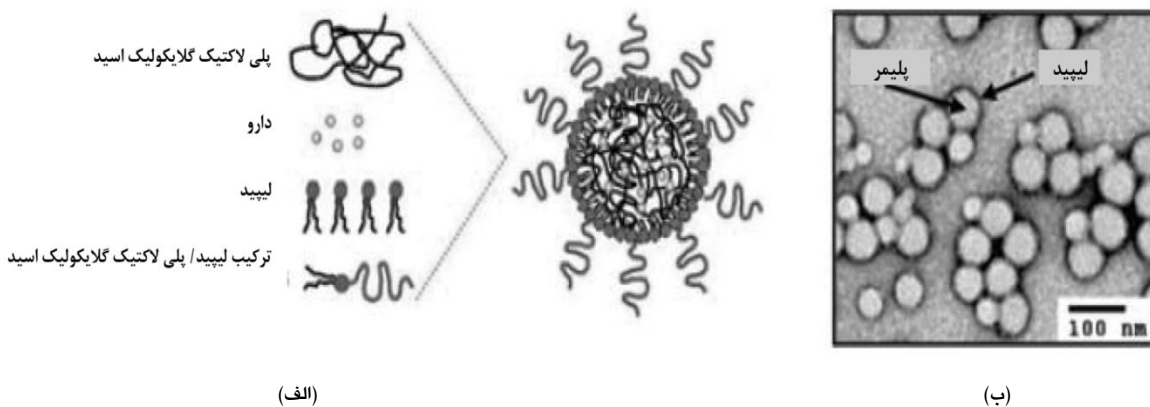
شکل ۳. فرایند ساخت نانو کپسول‌های یکنواخت از اکسید آهن با قابلیت پراکندگی در آب [۲۰].

۲. کامپوزیت‌های نانوذره‌ای بسپاری

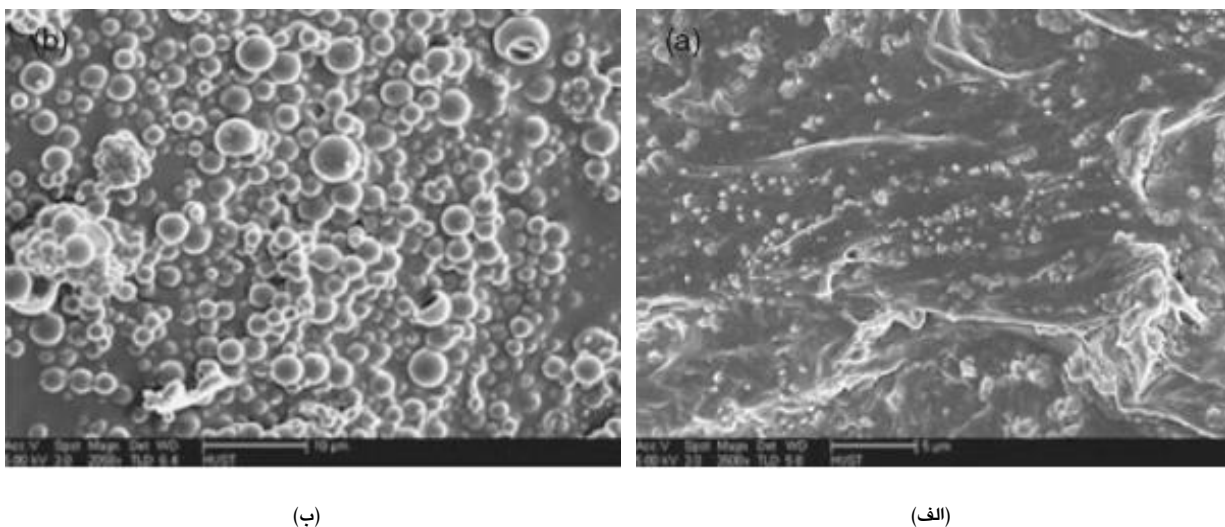
از بین بسپارهای سنتزی گوناگون تخریب‌پذیر و تخریب‌ناپذیر، پلی لاکتیک گلایکولیک^۱ اسید، به دلیل خواص زیست سازگاری و زیست تخریب‌پذیری عالی برای ساخت نانوذرات کاربرد گسترده‌ای دارد؛ این در حالی است که کایتوسان همچنان از جمله مواد بسپاری طبیعی پرمصرف برای رهایش داروی نانوذره محسوب می‌شود [۲۱]. در شکل‌های (۴) و (۵)، به ترتیب، نانوذرات پوسته- هسته از جنس پلی لاکتیک گلایکولیک اسید و وارد کردن داروی انسولین به داخل این نوع نانوذرات را مشاهده می‌کنید.

۳. لیپوزوم

لیپوزوم‌ها سیستم‌های کیسه‌ای (حفره‌ای) هستند که در آنها مجموعه‌ای از غشای دو لایه لیپیدی، بخش‌های مجزای حاوی آب را احاطه می‌کنند. به دلیل زیست سازگاری و زیست تخریب‌پذیری عالی آنها، لیپوزوم‌ها کاربرد فراوانی در سیستم‌های رهایش داروهای آبدوست و آب‌گریز پیدا کرده‌اند. معمولاً داروهای آبدوست، درون بخش‌های آبی لیپوزوم‌ها به دام می‌افتند در حالیکه، داروهای آب‌گریز در منطقه دولایه‌ای قرار می‌گیرند [۲۴-۲۶].



شکل ۴. کامپوزیت‌های نانوذره‌ای از نوع پوسته- هسته: (الف) طرحواره؛ (ب) تصویر میکروسکوپی الکترونی روبشی [۲۲].



شکل ۵. تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از: (الف) نانوذرات پلی لاکتیک گلایکولیک اسید که با داروی انسولین پر شده‌اند؛ (ب) نانوذرات پلی لاکتیک گلایکولیک اسید بارگذاری شده با داروی انسولین که در هیدروژل‌ها به دام افتاده‌اند [۲۳].

1. Poly (Lactide-Co-Glycolide) (PLGA)
2. Monoclonal

مایسل بحرانی^۳ پایین، توانایی گسترده بارگذاری دارو و قابلیت ساخت آسان، به‌شمار می‌آیند. معمولاً از پلی اتیلن گلیکول به عنوان بخش آبدوست کوبسپار استفاده می‌شود که در خلال فرایند ساخت، بخش پوسته را تشکیل می‌دهد. بخش هسته (مثلاً، پلی لاکتاید)، آبگریز و محل بارگذاری داروست. در بیشتر موارد، هنگامی که از کوبسپارهای آمفیفیلیک استفاده می‌شود، خودشان به صورت مایسل آرایش می‌یابند و قادرند برای مدت زمان طولانی گردش خون، به دلیل حضور پوسته پلی اتیلن گلیکول، مشارکت داشته باشند. در سال‌های اخیر، مایسل‌های ترکیبی مورد توجه و بررسی قرار گرفته‌اند تا عملکردهای جدید آنها شناسایی شود. مثلاً، مایسل‌های ترکیبی حساس به pH، از مخلوط پلی هیستیدین/ پلی اتیلن گلیکول (همراه و/یا بدون لیگاند) و کوبسپارهای دوبلوقی مرسوم پلی لاکتایک اسید و پلی اتیلن گلیکول ساخته شده‌اند [۳۶]. مایسل‌های کامپوزیتی حساس به دما، از مخلوط پلورونیک F-123 و توئین ۸۰ ساخته شده‌اند [۳۷].

همچنین، کامپوزیت هیدروژل/مایسل ساخته شده است که در آن مایسل‌های پلی پپتیدی در هیدروژل‌های پلی وینیل الکل یا کیتوسانی برای رهایش داروهایی از جمله سفکسیم- ترامادول و دوکسوروبیسین، پراکنده شده‌اند [۳۸ و ۳۹].

۵. دندریمرها

دندریمرها (شکل (۶))، دسته‌ای از بزرگ‌مولکول‌های تک پاشیده^۴ سه بعدی سنتزی‌اند که در آن شاخه‌های لایه‌لایه از قسمت هسته مرکزی مولکول به طور منظم منشعب و گسترش یافته‌اند. از دندریمرها، در تشخیص و درمان سرطان، به دلیل برخورداری از ویژگی‌هایی چون اندازه‌های دقیق در ابعاد نانو، ساختارهای دقیق شاخه‌ای و اصلاح سطح متنوع استفاده گسترده‌ای می‌شود. این نوع بزرگ‌مولکول‌های نانو ساختاری، قابلیت به دام انداختن مواد و اجزای آبدوست/آبگریز با وزن مولکولی زیاد، با برقراری پیوند کووالانسی را دارند. از سوی دیگر، نسبت زیاد گروه‌های سطحی به حجم مولکولی، سبب شده است از این وسیله سنتزی، به عنوان گزینه‌ای مناسب برای رهایش ژن استفاده شود [۴۰]. برخلاف محدودیت‌هایی از جمله حلالیت پایین در محیط آبی و نیمه عمر کوتاه که ویژگی بسیاری از

لیپوزوم‌ها در محدوده اندازه زیر میکرونی، به خاطر مزیت‌های مربوط به اندازه ذره کوچکشان، می‌توانند به عنوان وسیله انتقال مؤثر دارو به‌کار گرفته شوند. تردیدی نیست که لیپوزوم‌های زیرمیکرونی (۱ تا ۱۰۰۰ نانومتر) سیستم‌های کامپوزیتی نانو ذره طبیعی تلقی می‌شوند، زیرا: (الف) کلسترول باید داخل دولایه لیپیدی قرار گیرد تا پایداری غشا حفظ شود؛ و (ب) ترکیبی از لیپیدها (بیش از یک نوع لیپید) معمولاً استفاده می‌شود تا غشای دو لایه را تشکیل دهند. این مورد ضرورت دارد تا غشایی با پایداری و توانایی سیالیت مطلوب حاصل شود. هر دوی این عوامل از جمله عامل‌های مهم به‌شمار می‌آیند که بر بارگذاری و پروفایل رهایش دارو تأثیر می‌گذارند.

در سال‌های اخیر، در راستای تلاش برای افزایش بازده درمانی، کامپوزیت‌های لیپوزومی گوناگونی حاوی لیگاندهای هدفمند، به‌منظور هدایت در مکان خاص، مطالعه شده‌اند. این لیگاندها شامل پادتن‌ها [۲۷]، فولات (اسید فولیک) [۲۸]، ترانسفرین [۲۹]، پپتید [۳۰] و مولکول‌های "افی بادی" [۳۱] هستند. (افی‌بادی‌ها، مولکول‌های کوچکی‌اند که به صورت مهندسی شده به تعداد زیادی از پروتئین‌ها یا پپتیدهای هدف با میل پیوندی زیاد متصل می‌شوند که در واقع تقلیدی از پادتن‌های مونوکلونال^۲ هستند).

کامپوزیت‌های لیپوزومی حساس به دما یا pH، نیز از طریق وارد کردن ماده‌ای حساس به دما یا pH چون کوبسپار ایزوپروپیل اکریلامید [۳۲] یا کوبسپار ۲- هیدروکسی پروپیل متاکریلامید/ دی استات [۳۳] ساخته می‌شوند. این مواد، کارآمدترین و بی‌خطرترین حامل‌های دارویی تلقی می‌شوند. به هر حال، گرایش کنونی به سمت ساخت لیپوزوم‌هایی با چندین گروه عاملی است. مثلاً، با وارد کردن پلی اتیلن گلیکول نمک سدیم استئاروئیل گلیسرو فسفواتانول آمین^۲ (DSPE 2000) [۳۴] یا کوبسپارهای حاوی پلی اتیلن گلیکول (PEG) [۳۵] و مولکول‌های حساس به pH به غشای دو لایه لیپوزوم، می‌توان به کامپوزیت‌های حساس به pH با قابلیت مدت زمان طولانی گردش خون دست یافت.

۴. مایسل‌ها

مایسل‌های بسپاری حاصل از کوبسپارهای آمفیفیلیک، یکی از گسترده‌ترین حامل‌های دارو، به دلیل پایداری مطلوب، غلظت

3. Critical Micelle Concentration (CMC)
4. Monodispersed macromolecule

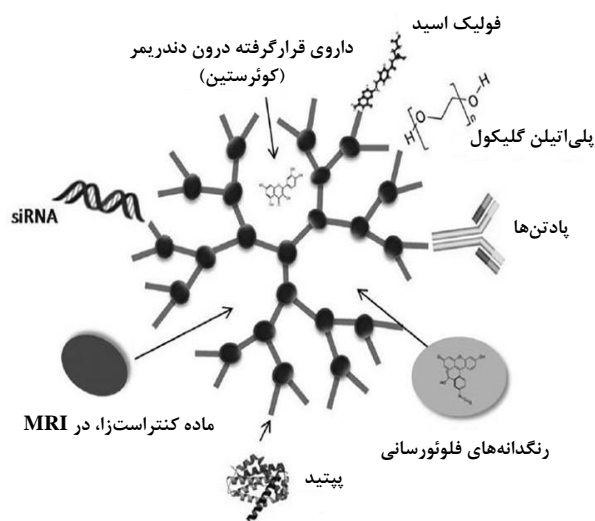
1. Affibody
2. 1,2-Distearoyl-Sn-Glycero-3-Phosphoethanolamine Sodium Salt

خصوصیات رهایش/ جذب سطحی قابل کنترلشان از مزیت‌های خاصی برخوردارند. اغلب به منظور دستیابی به ویژگی‌های مطلوب شیمیایی، فیزیکی و زیستی، از داربست‌های نانوالیافی حاوی ترکیبات چندجزئی، بهره گرفته می‌شود. علاوه بر این، می‌توان داربست‌های الکتروریسی شده را عامل دار کرد تا مواد نانوالیاف متخلخل و ناهمسانگرد قابل کنترل با هدف کاربرد در پزشکی به دست آید. الکتروریسی محلول بسپاری حاوی داروی از پیش بارگذاری شده، موقعیت مناسبی را ایجاد خواهد کرد تا بتوان از مواد کامپوزیتی نانوالیاف در رهایش دارو بهره گرفت [۵۲-۵۰]. هرچند رهایش مولکول‌های دارو از فاز زمینه نانوالیاف بسپاری عموماً از طریق نفوذ و تخریب داربست [۵۳] کنترل می‌شود، اما ویژگی‌های رهایش (به طور خاص سرعت رهایش) نیز ممکن است به خصوصیت مواد عامل‌دارکننده بستگی داشته باشد. کامپوزیت‌های نانوالیافی عامل دار شده، در بسیاری از حوزه‌های پزشکی مانند مهندسی بافت [۵۴]، ترمیم زخم [۵۵] و تثبیت به کمک آنزیم‌ها [۵۶] نیز به کار می‌روند.

۷. نانوکامپوزیت‌های حاوی مواد مزوتخلخل دو بعدی

بعد از کشف ماده سیلیسی نانوساختاری دوبعدی از نوع M41S، در سال ۱۹۹۱ [۵۷]، تلاش‌های گسترده‌ای به منظور سنتز و بررسی خواص و کاربرد مواد کامپوزیتی سیلیسی اصلاح شده با ساختار متخلخل منظم در ابعاد مزو، صورت گرفت [۵۸]. اندازه حفره‌های این نوع مواد مزوتخلخل (که به آنها مواد "نانوتخلخل" هم می‌گویند) در محدوده ۲ تا ۵۰ نانومتر قابل تنظیم‌اند. این مواد سیلیسی دارای ساختار مزوتخلخل منظم و دیواره حفره‌های آمورف زیست سازگارند که برای رهایش دارو و بازسازی بافت گزینه مطلوبی محسوب می‌شوند [۵۹، ۶۰]. وجود حجم زیاد تخلخل این امکان را فراهم می‌کند که داروی زیادی به داخل فاز زمینه با آرایش منظم وارد شود، حال آنکه می‌توان به مساحت سطح بالای سطح داخلی نمونه متناسب با اهداف خاص برای داروهای گوناگونی که روی سطح زمینه قرار می‌گیرند، دست یافت. اولین بار، گروهی پژوهشگر [۶۱] با وارد کردن داروی ایبوپروفن به درون ساختار MCM-41، رهایش پایدار دارو را تا بیش از ۸۰ ساعت مشاهده کردند. به همین دلیل، به عنوان یک سیستم بالقوه به منظور رهایش کنترل شده دارو مطرح شد که توجه زیادی را به خود جلب کرد.

مواد درمانی است، دندیمرها به دلیل برخورداری از زیست سازگاری، حلالیت پدانه در آب، وزن مولکولی دقیق و چندظرفیتی بودن، کاربردهای پزشکی زیادی، از جمله در حوزه رهایش دارو یافته‌اند [۴۰].



شکل ۶. دندریمرها در حکم نانوساختارهایی با عملکردهای چندگانه [۴۰].

تاکنون داروهای مختلفی از جمله پاکلی تاکسل [۴۱]، متوترکسات [۴۲]، دوکسوروبیسین [۴۳]، فاموتیدین [۴۴]، ایندومتاسین [۴۴]، کتوپروفن [۴۵]، ناپروکسن [۴۶] و اریترومایسین [۴۷] درون این نوع نانوحامل‌ها قرار گرفته‌اند.

۶. کامپوزیت‌های نانوالیاف مورد استفاده در رهایش دارو

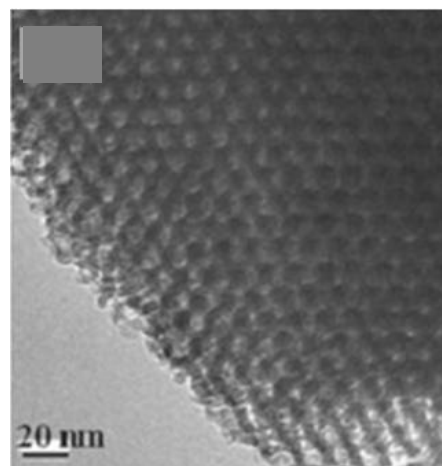
از میان انواع مختلف نانوساختارهایی که برای رهایش دارو استفاده می‌شود، کامپوزیت‌های نانوالیاف به خاطر روش آسان ساخت، ایجاد کامپوزیتی با اندازه و یا شکل قابل کنترل و خصوصیات رهایش پایدار توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. روش‌های مختلفی برای ساخت این نوع نانوالیاف به کار گرفته می‌شوند، از جمله: کشش، جدایش فازی، روش خودآرایی و الکتروریسی [۴۸]. از میان این روش‌ها، الکتروریسی در دمای اتاق از متداول‌ترین روش‌ها برای ساخت نانوالیاف بر پایه بسپار است [۴۸ و ۴۹]. وقتی نانوالیاف کامپوزیتی تحت شرایط مناسب به دست آیند، عملکرد دارو در طول فرایند تولید به خوبی حفظ می‌شود. نانوالیاف الکتروریسی شده حصیری شکل برای رهایش دارو به دلیل سطح ویژه وسیع و

۸. نانوکامپوزیت‌های نانوساختاری سه بعدی

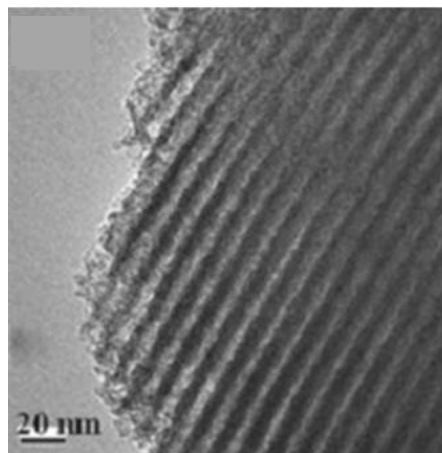
از مدت‌ها قبل، کامپوزیت‌های نانوساختار سه بعدی برای رهایش هرچه کارآمدتر دارو توسعه یافته و به طور کلی با داربست‌های مورد استفاده در بازسازی بافت پیوند خورده است. تا امروز، تلاش‌های زیادی برای ساخت داربست‌های نانوکامپوزیتی مهندسی بافت و رهایش موضعی دارو انجام شده است. یک داربست سه‌بعدی نانوساختار و میکروساختار، رهایش کنترل‌شده بخش‌های زیست‌مولکولی خاص را که برای بازسازی استخوان و رگ‌زایی مؤثرند، ممکن می‌کند. در تحقیقی، کاربرد داربست سه بعدی متشکل از میکروکرات از جنس پلی لاکتیک گلایکولیک اسید و نانوالیاف پلی ال-لاکتیک اسید^۱ به منظور رهایش کنترل شده فاکتور رشد PDGF-BB، بررسی شد [۶۷]. داربست‌های نانوالیاف بر پایه پلی لاکتیک اسید با تخلخل‌های ماکرونی از طریق تلفیق روش‌های جدایش فازی و آبشویی شکر تولید شدند [۶۸]. مطابق شکل (۸)، داربست سه‌بعدی حاصل از نانوالیاف دارای تخلخل بالای ۹۸ درصد است. داربست‌ها تخلخل‌های کروی شکل با محدوده قطر ۲۵۰ تا ۴۲۵ میکرومتر دارند. از سوی دیگر، ابعاد تخلخل‌های داخل تخلخل‌های بزرگتر در حدود ۱۰۰ میکرون و محدوده قطر نانوالیاف‌ها ۵۰ تا ۵۰۰ نانومتر است که از نظر ابعاد مانند الیاف‌های کلاژن طبیعی‌اند.

داربست موردنظر، به واسطه حضور میکروکرات لاکتیک گلایکولیک اسید، ویژگی‌های مکانیکی مناسبی بروز داده است در عین حال که دارای ساختاری نانوالیافی با تخلخل‌های متصل به یکدیگرند^۲، که می‌توانند گزینه مناسبی برای رهایش کنترل شده فاکتورهای رشد باشند. از اینرو، می‌توان از این نوع داربست، در کاربردهای مهندسی بافت بهره گرفت. استفاده از ذرات کروی پلی لاکتیک گلایکولیک اسید درون داربست پلی ال-لاکتیک اسید این فرصت عالی را فراهم آورد که سینتیک رهایش پروتئین‌ها از زمینه‌های داربستی شکل، کنترل شود. سیستم داربست متخلخل سه بعدی مسئول کنترل رهایش فاکتور رشد زیست فعال PDGF-BB به شکل یک رفتار موقتی است، به طوری که در روز اول رهایش انفجاری خفیف و سپس نیمرخ‌های رهایش نسبتاً ثابت است که این رهایش تا روز چهل و دوم پایدار می‌ماند. سینتیک‌های رهایش از داربست‌ها،

همچنین، می‌توان سطح این ماده را با مواد بسیاری عامل دار کرد و سرعت رهایش داروی ایبوپروفن را کاهش داد و کنترل کرد [۶۳ و ۶۲]. علاوه بر این، می‌توان سطح مواد با تخلخل مزو را با مواد مختلفی عامل دار کرد، به گونه‌ای که مساحت سطح و کانال حفره‌های بزرگ برای جذب و واجذب دارو حفظ شود [۶۵ و ۶۴]. انتظار می‌رود این مواد برای رهایش مولکول‌های دارو قابلیت بیشتری داشته باشند، در جایی که آهنگ رهایش به مقدار زیادی به ویژگی‌های سطح حامل‌های دارو که از نوع کامپوزیتی با تخلخل در ابعاد نانو هستند، بستگی دارد. در شکل (۷) تصویری از ذرات زیرمیکرونی اکسید منیزیم / سیلیس مزو تخلخل را مشاهده می‌کنید.



(الف)



(ب)

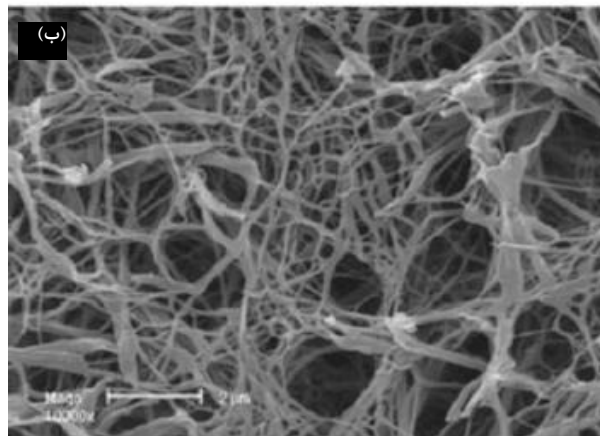
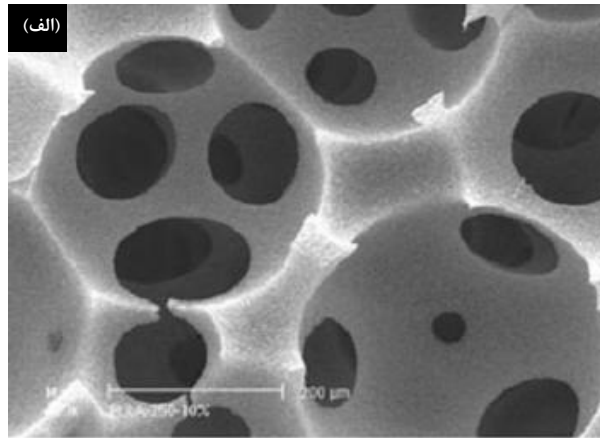
شکل ۷. تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از ذرات زیرمیکرونی منیزیم اکسید / سیلیس با تخلخل‌هایی در ابعاد مزو با ساختار آرایش یافته: (الف) در راستای کانال‌های حفره‌ها؛ (ب) عمود بر کانال‌های حفره‌ها [۶۶].

1. Poly(L-Lactic Acid) (PLLA)
2. Interconnected Pore

همچنین، از داربست سه بعدی از جنس پلی لاکتیک گلایکولیک اسید/آپاتیت تهیه شده به روش الکتروریسی به منظور رهائش پروتئین و بازسازی بافت استخوان استفاده می‌شود [۶۹]. این نوع داربست نانوکامپوزیتی سه بعدی، ریخت‌شناسی مناسبی بروز می‌دهد که در آن نانوذرات آپاتیتی به صورت یکنواختی درون فاز زمینه پلی لاکتیک گلایکولیک اسید داربست پخش شده‌اند. داربست نانوکامپوزیتی، رهائش پایداری (۲ تا ۸ هفته‌ای) از پروتئین BMP-2 را بروز می‌دهد. با افزایش مقدار آپاتیت، سرعت رهائش به صورت خطی تسریع می‌شود. آزمایش‌های کشت سلول نشان می‌دهد که نهادن هیدروکسی آپاتیت در کپسول می‌تواند چسبندگی سلول‌ها به داربست‌ها را بهبود و نیز سمیت سلولی را کاهش دهد. با توجه به این شرایط، این نوع داربست یکپارچه سه‌بعدی، برای مهندسی بافت استخوان سودمند خواهد بود.

داربست‌های کامپوزیتی سه بعدی متخلخل در ابعاد مزو از جنس شیشه زیست فعال نیز فعالیت مناسبی را برای رشد بلور هیدروکسی آپاتیت بر روی سطح آنها نشان می‌دهند [۷۱ و ۷۲]. «ژو» و همکارانش [۷۲]، داربست سه‌بعدی از نوع شیشه زیست فعال شامل شبکه‌ای از تخلخل‌های متصل به یکدیگر، با محدوده قطر حفره‌های ۳۰۰ تا ۵۰۰ نانومتری را ساخته‌اند. هدف از ساخت چنین داربستی، استفاده از آن به عنوان حامل دارو با رهائش کنترل شده است. دیواره شبکه تخلخل‌ها، از نانوساختارهایی با تخلخل در ابعاد مزو تشکیل شده که در آن اندازه حفره ۴/۸ نانومتر است که مساحت سطح و حجم تخلخل بالایی را نشان می‌دهد. این نوع ساختار مزوتخلخل، نقش مهمی را در بارگذاری و سرعت رهائش دارو بازی می‌کند، به طوری که ظرفیت جذب دارو برای داربست شیشه زیست فعال مزوتخلخل دوبرابر داربستی است که فاقد ساختار نانو تخلخل است. مثلاً، سرعت رهائش داروی جنتامایسین برای داربست شیشه زیست فعال مزوتخلخل در مدت زمان غوطه‌وری در محلول شبیه‌ساز بدن به مراتب کمتر از شیشه‌های زیست فعال است. بنابراین، این نوع داربست سه بعدی از جنس شیشه زیست فعال مزوتخلخل می‌تواند به عنوان یک سیستم رهائش موضعی دارو برای بازسازی بافت استخوان مطرح شود.

همچنین، تعدادی نانوکامپوزیت سه بعدی برای کاربردهای رهائش دارو مورد مطالعه قرار گرفته است. مثلاً، «سان» و همکارانش،



شکل ۸. تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از داربست‌های نانوالیافی از جنس پلی ال- لاکتیک اسید قبل از ورود میکروکرات به داخل آن: (الف) با بزرگنمایی پایین (۲۰۰ برابر)؛ (ب) با بزرگنمایی بالا (۱۰۰۰۰ برابر) [۷۰].

از طریق تخریب میکروکرات موجود در فاز زمینه کنترل می‌شوند که کاهش چشمگیر اثر انفجاری را سبب می‌شوند. غوطه‌وری داربست پلی ال- لاکتیک اسید تقویت شده با نانوذرات هیدروکسی آپاتیت درون محلول شبیه ساز بدن^۱، سبب تشکیل رسوب آپاتیتی مشابه با آپاتیت استخوان می‌شود [۶۸]. مدول فشاری با تشکیل لایه آپاتیتی پیوسته روی دیواره حفره‌های داربست، افزایش چشمگیری می‌یابد. بنابراین، داربست کامپوزیتی حاصل به خوبی از استخوان طبیعی پیروی می‌کند. زیست فعالی این نوع ساختارهای نانوالیافی متخلخل سه بعدی کنترل شده، ناشی از تشکیل لایه آپاتیتی، سبب می‌شود که بتوان از این نوع داربست‌های نانوکامپوزیتی، برای کاربرد مهندسی بافت استخوان و رهائش کنترل شده فاکتورهای رشد استفاده کرد.

1. Simulated Body Fluid (SBF)

سیستم‌های رهایش دارو، ناشی از پاسخ پردامنه‌شان به محیط، به خود جلب کرده است. علاوه بر این، ویژگی‌های این نانوکامپوزیت‌های هیدروژل، از طریق کنترل جداگانه خواص زیست‌بسپارها و ماده نانوساختار، به راحتی قابل تنظیم است. هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی از جنس رس و زیست‌بسپارها به عنوان حامل‌های دارو، هم برای کاربرد رهایش کنترل شده و هم رهایش در مکان مشخص، مطرح شده‌اند، زیرا این سیستم‌های کامپوزیتی می‌توانند سبب بهبود خواص مکانیکی و جریان‌پذیری (رنولوژی) شوند و نیز نفوذپذیری دارو و جذب آب را کنترل کنند و نسبت به محرک‌ها پاسخ بروز دهند [۸۱ و ۸۰]. به طور کلی، بهبود این خواص، با هدف رهایش کنترل‌شده دارو تنها با وجود یک جزء زیست‌بسپار یا رس امکان‌پذیر نیست. برای آن‌که بیشترین برهمکنش بین فاز زمینه بسپاری و ذرات رس برقرار باشد، نیاز است تا ذرات رس که قرار است به عنوان پرکننده فاز بسپاری برای تشکیل هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی عمل کنند، دست‌کم در یک بعد در مقیاس نانو باشند (۱ تا ۱۰۰۰ نانومتر).

نانوکامپوزیت‌های هیدروژل بسپار- رس بسیاری به منظور استفاده در رهایش کنترل شده دارو ساخته شده و مورد بررسی قرار گرفته است. با حضور پرکننده‌های رس، بادکردگی (تورم) هیدروژل‌ها به عنوان پاسخی به محرک‌ها افزایش می‌یابد و رهایش دارو به خوبی کنترل می‌شود. "لیو" و همکارانش، رهایش دارو از سیستم هیدروژل نانوکامپوزیتی کایتوسان- کانی «مونت موریلونیت»^۴ را بررسی کرده‌اند [۸۲]. آنان، از ورقه‌های سیلیس به عنوان عاملی برای ایجاد اتصال عرضی در ساختار استفاده کردند، به طوری که یک ساختار شبکه‌ای بین کایتوسان و مونت موریلونیت ایجاد می‌شود. این تفاوت در چگالی اتصال عرضی، بر روی رهایش ویتامین B₁₂ تحت تحریک الکتریکی اثر می‌گذارد. در غلظت‌های کمتر مونت موریلونیت (کمتر از یک درصد وزنی)، سینتیک رهایش ویتامین B₁₂ از نانوهیدروژل به غلظت اجزای تشکیل‌دهنده بستگی ندارد و رفتاری از نوع درجه صفر دارد^۵. همچنین، سازوکار^۶ رهایش تحت تحریک الکتریکی از حالت وابسته به نفوذ به حالت وابسته به تورم هیدروژل تغییر می‌کند. افزایش بیشتر میزان «مونت موریلونیت»، هم توان نفوذ و هم پاسخ نانوهیدروژل به تحریک الکتریکی را کاهش

میکروکرات پلی لاکتیک گلاکولیک اسید با ساختار شبکه‌ای میکروتخلخل را با استفاده از روش تبخیر حلال تهیه و رهایش کنترل شده پروتئین را بررسی کردند [۷۳]. آنها، بعد از آنکه پروتئین‌ها را به داخل ساختار میکروتخلخل به دام انداختند، از ماده کلسیم آلژینات^۱ برای مسدود کردن و همچنین، کنترل نفوذ اجزای واکنشگر میکروتخلخل بهره گرفتند. در مقایسه با میکروکرات پلی لاکتیک گلاکولیک اسید خالص، سرعت رهایش پروتئین از حامل‌های متخلخل حاوی کلسیم آلژینات کنترل‌شده‌تر است، به طوری که از رهایش انفجاری در مراحل اولیه جلوگیری می‌شود. در نتیجه، رهایش پایدار پروتئین از نانوکامپوزیت با ساختارهای متخلخل به مدت ۲۵ روز مشاهده می‌شود. به علاوه، از مواد با ساختار سه بعدی دیگری هم برای رهایش دارو استفاده می‌شود. مثلاً، داربست‌های سه بعدی شبکه‌ای پلی ال-لاکتیک اسید که با روش آبشویی مواد حباب‌زا^۲ ساخته می‌شوند، رهایش مناسبی را برای پروتئین‌ها و هورمون‌هایی که عامل تولید سلول‌های قرمز خون هستند^۳، فراهم می‌آورند [۷۴]. همچنین، می‌توان از بلورهای برایشی استفاده کرد که به کمک فرایند امولسیون فازی به عنوان حامل‌های دارو برای رهایش ۱۴ روزه آنتی‌بیوتیک‌هایی چون سدیم آمپی سیلین تهیه شده‌اند [۷۵]. از آنجایی که بررسی‌های گسترده‌ای در مورد استفاده این نوع داربست‌های سه بعدی در مهندسی بافت انجام شده است [۷۶-۷۸]، از این رو این نوع داربست‌ها به خاطر رهایش پایدار پروتئین‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها توجه زیادی را جلب کرده‌اند که باعث تسهیل در بازسازی بافت و پیشگیری از ابتلای بافت‌های مجاور به عفونت می‌شوند.

۹. حامل‌های داروی نانوکامپوزیتی از جنس هیدروژل

هیدروژل‌ها شبکه‌های زنجیره‌ای از بسپارهای اتصال عرضی شده آبدوست هستند که قادرند پایداری، خواص مکانیکی و نیمرخ تخریب را کنترل کنند؛ بنابراین، در انواع کاربردهای پزشکی از توان بالقوه برخوردارند [۷۹]. هیدروژل‌ها به علت دارا بودن مقدار زیاد آب و ساختار الاستیکی، زیست‌سازگاری بسیار خوبی بروز داده‌اند به گونه‌ای که به تازگی، نانوکامپوزیت‌های آنها توجه زیادی را در

4. Montmorillonite
5. Pseudo-Zero-Order Behavior
6. Mechanism

1. Calcium Alginate
2. Porogen Leaching Technique
3. Erythropoietin Proteins

گرما، گرم شدن از راه دور از طریق برقرار کردن میدان مغناطیسی متناوب و نیز رهایش کنترل شده از راه دور دارو دارند. افزایش دما با برقرار کردن میدان مغناطیسی متناوب خارجی، به میزان ذرات اکسید آهن بستگی دارد که وارد سیستم شده است. این نوع مواد زیستی، برای رهایش کنترل شده دارو از راه دور مناسباند، یعنی رهایش پالسی مولکول‌های دارو از سیستم، امکان‌پذیر و قابل کنترل خواهد بود. گروهی از پژوهشگران، تخریب کنترل شده و رهایش دارو از هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی (با قابلیت مغناطیس شدن به واسطه وجود ذرات مغناطیسی) را با ایجاد میدان مغناطیسی بررسی کرده‌اند [۸۸]. حرارت ایجاد شده سبب می‌شود تا سرعت تخریب هیدروژل تخریب پذیر و در عوض سرعت رهایش دارو از سیستم افزایش یابد.

۱۰. نانوکامپوزیت‌های معدنی - معدنی به عنوان حامل‌های دارو

سیمان‌های کلسیم سولفات‌ی نیز از جمله مواد شکل‌پذیرند که به عنوان داربست زیست سازگار با قابلیت زیست تخریب‌پذیری بالا، برای هدایت استخوانی مناسب عمل می‌کند که نیاز به خارج کردن این ماده پس از کاشت در بدن نیست. همچنین، از آن به عنوان پرکننده و حامل داروی آنتی بیوتیک برای درمان ضایعات استخوانی استفاده می‌شود. زمان گیرش مناسب این سیمان‌ها آنها را برای جراحی‌های بالینی مطلوب کرده است. اما از جمله معایب این نوع مواد می‌توان به سمیت گذرا، و سرعت جذب زیاد اشاره کرد که به تشکیل استخوان نابالغ منجر می‌شود. کارهایی که تاکنون برای رفع عیب‌های یادشده انجام شده است، عبارتند از: استفاده از درصد‌های مختلف وزنی نانوذرات هیدروکسی آپاتیت در ماتریس کلسیم سولفات‌ی برای کاهش سرعت تخریب، استفاده از درصد‌های مختلف ذرات شیشه زیست فعال در ماتریس سیمانی به منظور افزایش استحکام مکانیکی سیمان و وارد کردن داروهای آنتی‌بیوتیک به همراه ذرات هیدروکسی آپاتیت با هدف کاهش واکنش‌های التهابی و افزایش استحکام [۹۱-۸۹]. در تحقیقی، رهایش داروی جنتامایسین و ایندومتاسین از فاز زمینه سیمان کلسیم سولفات‌ی بررسی شد که توسط نانوذرات هیدروکسی آپاتیت تقویت شده بود. مطابق نتایج سرعت رهایش داروها از این نوع نانوکامپوزیت نسبت به سیمان کلسیم سولفات تنها، کنترل شده‌تر بود، در حالی که در مورد

می‌دهد. به علاوه، عملیات روشن و خاموش کردن متوالی دستگاه، نشان می‌دهد که در حالی که پاسخ الکتریکی هیدروژل در غلظت‌های بالاتر مونت موریلونیت کاهش می‌یابد، رفتار ضد خستگی آن به طور چشمگیری بهبود پیدا می‌کند. از دیدگاه هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی، نسبت تورم به منظور متوازن کردن نیمرخ رهایش دارو به کار می‌رود که تحت تأثیر میزان رس وارد شده به فاز زمینه بسیاری است [۸۴ و ۸۳]. نسبت تورم، با افزایش میزان مونت موریلونیت وارد شده درون هیدروژل پلی ایزوپروپیل آکرلامید^۱ به صورت خطی کاهش می‌یابد. بنابراین، هرچند رهایش دارو از هیدروژل با افزودن میزان بالای مونت موریلونیت متوقف می‌شود، اما استحکام مکانیکی بهبود پیدا می‌کند [۸۵]. در مقابل، نسبت تورم هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی بر پایه هم‌بسپارهای پلی آکرلیک اسید و پلی اتیلن گلیکول متیل اتر آکريلات^۲ با افزودن «هیدروتالکیت^۳ (نوعی رس آنیونی) افزایش می‌یابد تا سرعت رهایش دارو کنترل شود [۸۶]. با افزایش مقدار هیدروتالکیت از صفر به ۱۰ درصد مولی، نرخ رهایش دارو و نسبت تورم به طور عمده‌ای افزایش می‌یابد. رفتار رهایش دارو به عوامل مختلف رهایش از جمله نیروی ربایش و رانش الکتروستاتیکی بین ژل و دارو و بین شبکه‌های هیدروژل بستگی دارد. چنانچه بارهای الکتریکی محلول دارو و هیدروژل متفاوت باشند، در نتیجه نوعی نیروی ربایش الکتروستاتیکی بین آنها برقرار و سبب می‌شود دارو بسیار محکم به ژل‌های نانوکامپوزیتی متصل شود و نسبت‌های رهایش کمتر شوند. در مقابل، چنانچه بارهای الکتروستاتیکی محلول‌های دارو و هیدروژل یکسان باشند، سرعت رهایش دارو از هیدروژل بیشتر می‌شود. هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی با نسبت تورم بالاتر سبب می‌شوند محلول‌های داروی بدون بار الکتریکی راحت‌تر از درون ژل رها شوند. استفاده از نانوکامپوزیت‌های بر پایه هیدروژل‌های مغناطیسی و حساس به گرما در حال گسترش‌اند و نسبت به میدان‌های مغناطیسی متناوب پاسخ نشان می‌دهند. استارکار و همکارانش، نانوکامپوزیت‌های هوشمندی از طریق افزودن ذرات اکسید آهن (مگنتیت: Fe_3O_4) به درون هیدروژلی از جنس ایزوپروپیل آکرلامید ساخته‌اند [۸۷]. این هیدروژل‌ها ویژگی‌هایی از جمله: قابلیت متورم شدن حساس به

1. Poly (N-Isopropylacryamide) (NIPAA)
2. Poly[Acrylic Acid-Co-Poly(Ethylene Glycol) Methyl Ether Acrylate] (PEGMEA)
3. Hydrocalcite

یک حامل داروی هوشمند نانوکامپوزیتی آرمانی باید از خواص اصلی زیست سازگاری و سمیت پایین برخوردار باشد؛ به علاوه، این که یک رشته خواص هوشمند از جمله پاسخ به محرک‌ها و توانایی هدف‌گیری موضع مشخص را نیز دنبال کند. متأسفانه، رویکرد و حجم پژوهش‌های مربوط به استفاده از نانومواد صرفاً برای بررسی رهایش دارو متجاوز از تحقیقات داروشناختی و سم‌شناختی آنها و آثاری است که می‌توانند بر محیط‌های زیستی بگذارند. سمیت مواد نانوساختار از جمله نانوذرات بدون بعد، نانوالیاف یک‌بعدی و مواد نانوتخلخل دوعده‌ای که به نانوکامپوزیت‌ها افزوده می‌شوند، باید تحت شرایط واقعی تر در نزد جانوران بازمینی شوند. همچنین، با در نظر گرفتن آثار زیانباری که بر سلامتی می‌گذارند، مطالعات باید بیشتر به سمت شناسایی مواد نانوساختاری که توان بالقوه در ایجاد سرطان دارند، هدایت شوند. در واقع، در حال حاضر، تحقیق در زمینه شناسایی سمیت بالقوه نانومواد عقب‌تر از پژوهش در حوزه کامپوزیت‌های نانوساختاری است. به طور مشخص، با وجود اطلاعات ناکافی از علم داروشناسی و سم‌شناسی مواد نانوساختاری، دشوار است بتوان خطرات حوزه نانوفناوری را ارزیابی کرد. اما، خوشبختانه، در این رابطه در نظر گرفتن ملاحظات ایمنی در کانون توجه است. البته، انجام آزمایش‌های دقیق و اجرای دستورالعمل‌های تأییدکننده کیفیت محصول با هدف کاربرد در رهایش دارو و تولید حجم بالا ضروری است. در مجموع، پیشرفت مداوم و پایدار در سایه شناخت درست و دقیق حامل‌های دارو به منظور وارد کردن دارو در آنها و سازوکار رهایش این نوع مواد هیبریدی در مقایسه با سیستم‌های تک جزئی تحقق می‌یابد.

مراجع

- [1] Santos, H. A., Bimbo, L. M., Peltonen, L., Hirvonen, J., "Targeted Drug Delivery: Concepts and Design", Part VI, 1st edition, Springer International Publishing (CRS), Boston, USA, 571-613, (2015).
- [2] Kumar, R., Lal, S., "Synthesis of Organic Nanoparticles and their Applications in Drug Delivery and Food Nanotechnology: A Review", Journal of Nanomaterials and Molecular Nanotechnology, 3, 1-11, (2014).
- [3] Wang, R., Zhang, Y., Lu, D., Ge, J., Liu, Z., Zare R. N., "Functional protein-organic/inorganic hybrid nanomaterials", Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology, 5, 320-28, (2013).

سیمان کلسیم سولفات بدون نانوذرات هیدروکسی آپاتیت رهایش دارو در همان ساعات اولیه انفجاری و غیرقابل کنترل و حدود ۹۷٪ و ۸۰٪، به ترتیب، برای داروی ایندومتاسین و جنتامایسین بود [۹۳ و ۹۲].

۱۱. نتیجه‌گیری کلی

مزیت ساخت حامل‌های دارویی نانوساختاری، کنترل مکانی و زمانی رهایش داروست. ذرات نانوکامپوزیتی با ساختارهای توخالی و هسته-پوسته‌ای به عنوان حامل‌های دارو، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. برتری عمده این نوع حامل‌ها از این قرار است که به دلیل اندازه کوچک خود قادرند ورودشان به داخل سلول‌ها و عبور از موانع فیزیولوژیکی به راحتی امکان‌پذیر شود. نانوالیاف تک‌بعدی و نانودارست‌های سه بعدی حاصل از روش الکتروسیسی نقش مهمی را در بازسازی بافت و رهایش دارو بازی کرده‌اند (در برخی مواقع ترکیب آنها چنین نقشی دارد). این درحالی است که کامپوزیت‌های تقویت شده با سیلیس نانوتخلخل سرعت بارگذاری دارو را به خاطر مساحت سطح و حجم تخلخل بالایشان افزایش می‌دهند. توانایی ترکیب بسیار با نانوکامپوزیت به ایجاد حامل‌های داروی هوشمند منجر می‌شود که نسبت به محرک‌ها پاسخ نشان می‌دهند و این امکان را فراهم می‌آورند تا رهایش دارو به راحتی با تغییر محیط کنترل شود. از سوی دیگر، از نانوذرات کامپوزیتی آلی گوناگونی، به علت دارا بودن زیست سازگاری خوب، زیست تخریب‌پذیری مناسب و راندمان بالای بارگذاری (دارو) استفاده شده است. این نانوذرات شامل ذرات بسپاری، لیپوزوم‌های زیرمیکرون، نانو ذرات لیپیدی جامد، مایسل‌ها و دندیرمها هستند. تا امروز، با وجود آن که طیف گسترده‌ای از مواد، برای افزایش بازده درمانی به کار گرفته شده است، اما در هر یک از آنها، پژوهشگران به بیان مزیت‌های این نوع مواد و داروهای بارگذاری شده در ساختار آنها (بسته به همخوانی ترکیب شیمیایی حامل‌ها با دارو)، اشاره کرده‌اند و هر یک را برای کاربرد در مکانی خاص برای دارو رسانی هدفمند برگزیده و در نظر گرفته‌اند. بنابراین، مقایسه این نوع مواد با یکدیگر از لحاظ تأثیرگذاری، کاری دشوار است. امروزه، با وجود شناخت بسیاری حامل‌های داروی نانوکامپوزیتی که در مرحله مطالعه و تولیدند، باید تحقیقات عملی بیشتری در حوزه‌های داروسازی و مهندسی پزشکی (جدا از مزیت‌های داروها) انجام شود.

- [4] Dizaj, S. M., Jafari, S., Khosroushahi, A. Y., "A sight on the current nanoparticle-based gene delivery vectors", *Nanoscale Research Letters*, 9, 252-60, (2014).
- [5] Gregory, A. E., Titball, R., Williamson, D., "Vaccine delivery using nanoparticles", *Frontiers in Cellular Infection Microbiology*, 3, 1-13, (2013).
- [6] Soppimathmath, K. S., Aminabhavi, T. M., Kulkarni, R. A., Rudzinski, W. E., "Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices", *Journal of Controlled Release*, 70, 1-20, (2001).
- [7] Brigger, I., Dubernet, C., Couvreur, P., "Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 631 - 51, (2001).
- [8] Yuan, F., Leuning, M., Huang, S. K., Berk, D. A., Papahajopoulos, D., Jain, R. K., "Microvascular permeability and interstitial penetration of sterically stabilized (stealth) liposomes in human tumor xenograft", *Cancer Research*, 54, 3352-6, (1994).
- [9] Storm, G., Belliot, S. O., Daemen, T., Lasic, D. D., "Surface modification of nanoparticles to oppose uptake by the mononuclear phagocyte system", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 17, 31-48, (1995).
- [10] Chen, H., Langer, R., "Oral particulate delivery: status and future trends", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 34, 339-50, (1998).
- [11] Desai, M. P., Labhasetwar, V., Walter, E., Levy, R. J., Amidon, G. L., "The mechanism of uptake of biodegradable microparticles in Caco - 2 cells is size dependant", *Pharmaceutical Research*, 14, 1568 -73, (1997).
- [12] Win, K. Y., Feng, S. S., "Effect of particle size and surface coating on cellular uptake of polymeric nanoparticles for oral delivery of anticancer drugs", *Biomaterials*, 26, 2713-22, (2005).
- [13] Jin, C., Bai, L., Wu, H., Song, W., Guo, G., Dou, K., "Cytotoxicity of paclitaxel incorporated in PLGA nanoparticles on hypoxic human tumor cells", *Pharmaceutical Research*, 26, 1776-84, (2009).
- [14] Bhardwaj, V., Hariharan, S., Bala, I., Lamprecht, A., Kumar, N., Panchagnula, R., Kumar, M. N. V. R., "Pharmaceutical aspects of polymeric nanoparticles for oral drug delivery", *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 1, 235-58, (2005).
- [15] Ishihara, T., Takahashi, M., Higaki, M., Takenaga, M., Mizushima, T., Mizushima, Y., "Prolonging the in vivo residence time of prostaglandin E(1) with biodegradable nanoparticles ", *Pharmaceutical Research*, 25(7):1686-95, (2008).
- [16] Kumar, C. S. S. R., "Nanomaterials for the life sciences", 1st edition, Wiley-VCH, Baton Rouge, USA, p.466, (2010).
- [17] Sailaja, A. K., Amareshwar, P., Chakravarty, P., "Different techniques used for the preparation of nanoparticles using natural polymers and their application", *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3, 45-50, (2011).
- [18] Pal, S. L., Jana, U., Manna, P. K., Mohanta, G. P., Manavalan, R., "Nanoparticle: An overview of preparation and characterization", *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 01, 228-34, (2011).
- [19] Salatin, S., Jelvehgari, M., Maleki-Dizaj S., Adibkia, K., "A sight on protein-based nanoparticles as drug/gene delivery systems", *Therapeutic Delivery*, 6, 1017-102, (2015).
- [20] Piao, Y. Z., Kim, J., Na, H., Kim, D., Baek, J. S., Ko, M. K., Lee, J. H., Shokouhimehr, M., Hyeo, T., "Wrap-bake-peel process for nanostructural transformation from beta-FeOOH nanorods to biocompatible iron oxide nanocapsules", *Nature Materials*, 7, 242 -47, (2008).
- [21] Makadia, H. K., Siegel S. J., " Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier", *Polymers (Basel)*, 3, 1377-97, (2011).
- [22] Chan, J. M., Zhang, L., Yuet, K. P., Liao, G., Rhee, J. -W., Langer, R., Farokhzad, O. C., "PLGA-lecithin-PEG core-shell nanoparticles for controlled drug delivery", *Biomaterials*, 30, 1627-34, (2009).
- [23] Liu, J., Zhang, S. M., Chen, P. P., Cheng, L., Zhou, W., Tang, W. X., Chen , Z. W., Ke, C. M., "Controlled release of insulin from PLGA "nanoparticles embedded within PVA hydrogels", *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 18, 2205-10, (2009).
- [24] Sriraman, S. K., Torchilin, V. P., " Advanced Biomaterials and Biodevices: Recent Advances with Liposomes as Drug Carriers", 1st edition, Scrivener Publishing LLC, Boston, USA, 79-120, (2014).
- [25] Akbarzadeh, A., Rezaei-Sadabady, R., Davaran, S., Sang, W. J., Zarghami, N., Hanifehpour, Y., Samiei, M., Kouhi, M., Nejati-Koshki, K., "Liposome: classification, preparation, and applications", *Nanoscale Research Letters*, 8, 102, (2013).
- [26] Anwekar, H., Patel, S., Singhai, A. K., "Liposome- as drug carriers", *International Journal of Pharmacy and Life Sciences*, 2, 945-51, (2011).
- [27] Allen, T. M., Cullis, P. R., "Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65, 36-48, (2013).
- [28] Kang, M. H., Yoo, H. J., Kwon, Y. H., Yoon, H. Y., Lee, S. G., Kim, S. R., Yeom, D. W., Kang, M. J., Choi, Y. W., "Design of Multifunctional Liposomal Nanocarriers for Folate Receptor-Specific Intracellular Drug Delivery", *Molecular Pharmaceutics*, 12, 4200-13, (2015).
- [29] Yuan, M., Qiu, Y., Zhang, L., Gao, H., He, Q., "Targeted delivery of transferrin and TAT co-modified liposomes encapsulating both paclitaxel and

- doxorubicin for melanoma", *Drug Delivery*, 23, 1171-83, (2016).
- [30] Chang, D. K., Li, P. C., Lu, R. M., Jane, W. N., Wu, H.C., "Peptide-Mediated Liposomal Doxorubicin Enhances Drug Delivery Efficiency and Therapeutic Efficacy in Animal Models", *PLOS One*, 8, 1-12, (2013).
- [31] Smith, B., Lyakhov, I., Loomis, K., Needle, D., Baxa, U., Yavlovich, A., Capala, J., Blumenthal, R., Puri, A., "Hyperthermia-triggered intracellular delivery of anticancer agent to HER2+ cells by HER2-specific affibody (ZHER2-GS-Cys)-conjugated thermosensitive liposomes (HER2+ affisomes)", *Journal of Controlled Release*, 153, 187-94, (2011).
- [32] Liu, X., Huang, G., "Formation strategies, mechanism of intracellular delivery and potential clinical applications of pH-sensitive liposomes", *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8, 6319-328, (2013).
- [33] Van Elk, M., Deckers, R., Oerlemans, C., Shi, Y., Storm, G., Vermonden, T., Hennink, W. E., "Triggered release of doxorubicin from temperature-sensitive poly(N-(2-hydroxypropyl)-methacrylamide mono/dilactate) grafted liposomes", *Biomacromolecules*, 15, 1002-1009, (2014).
- [34] Avitabile, C., Accardo, A., Ringhieri, P., Morelli, G., Saviano, M., Montagner, G., Fabbri, E., Gallerani, E., Gambari, R., Romanelli, A., "Incorporation of Naked Peptide Nucleic Acids into Liposomes Leads to Fast and Efficient Delivery", *Bioconjugate Chemistry*, 26, 1533-41, (2015).
- [35] Kadajji, V. G., Betageri, G. V., "Water Soluble Polymers for Pharmaceutical Applications", *Polymers*, 3, 1972-2009, (2011).
- [36] Radovic-Moreno, A. F., Lu, T. K., Puscasu, V. A., Yoon, C. J., Langer, R., Farokhzad, O. C., "Surface Charge-Switching Polymeric Nanoparticles for Bacterial Cell Wall-Targeted Delivery of Antibiotics", *ACS Nano*, 6, 4279-87, (2012).
- [37] Nie, S., Hsiao, W. L. W., Pan, W., Yang, Z., "Thermoreversible Pluronic F127-based hydrogel containing liposomes for the controlled delivery of paclitaxel: in vitro drug release, cell cytotoxicity, and uptake studies", *International Journal Nanomedicine*, 6, 151-166, (2011).
- [38] Anirudhan, T. S., Parvathy, J, Nair, A. S., "A novel composite matrix based on polymeric micelle and hydrogel as a drug carrier for the controlled release of dual drugs", *Carbohydrate Polymers*, 136, 1118-27, (2016).
- [39] Wang, X. H., Tian, Q., Wang, W., Zhang, C. N., Wang, P., Yuan, Z., "In vitro evaluation of polymeric micelles based on hydrophobically-modified sulfated chitosan as a carrier of doxorubicin", *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 23, 1663-74, (2012).
- [40] Madaan, K., Kumar, S., Poonia, N., Lather, V., Pandita, D., "Dendrimers in drug delivery and targeting: Drug-dendrimer interactions and toxicity issues", *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 6, 139-150, (2014).
- [41] Khandare, J. J., Jayant, S., Singh, A., Chandna, P., Wang, Y., Vorsa, N., Minko, T., "Dendrimer versus linear conjugate: Influence of polymeric architecture on the delivery and anticancer effect of paclitaxel", *Bioconjugate Chemistry*, 17, 1464-72, (2006).
- [42] Gurdag, S., Khandare, J., Stapels, S., Matherly, L. H., Kannan, R. M., "Activity of dendrimer-methotrexate conjugates on methotrexate-sensitive and-resistant cell lines", *Bioconjugate Chemistry*, 17, 275-83, (2006).
- [43] Kaminskis, L. M., McLeod, V. M., Kelly, B. D., Sberna, G., Boyd, B. J., Williamson, M., Owen, D. J., Porter, C. J., "A comparison of changes to doxorubicin pharmacokinetics, antitumor activity, and toxicity mediated by PEGylated dendrimer and PEGylated liposome drug delivery systems", *Nanomedicine*, 8, 103-11, (2012).
- [44] Gupta, U., Agashe, H. B., Jain, N. K., "Polypropylene imine dendrimer mediated solubility enhancement: Effect of pH and functional groups of hydrophobes", *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 10, 358-67, (2007).
- [45] Cheng, Y., Man, N., Xu, T., Fu, R., Wang, X., Wang, X., Wen, L., "Transdermal delivery of nonsteroidal anti-inflammatory drugs mediated by polyamidoamine (PAMAM) dendrimers", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7, 595-602, (2007).
- [46] Najlah, M., Freeman, S., Attwood, D., D'Emanuele, A., "In vitro evaluation of dendrimer prodrugs for oral drug delivery", *International Journal of Pharmaceutics*, 336, 183-90, (2007).
- [47] Bosnjakovic, A., Mishra, M. K., Ren, W., Kurtoglu, Y. E., Shi, T., Fan, D., Kannan, R. M., "Poly (amidoamine) dendrimer-erythromycin conjugates for drug delivery to macrophages involved in periprosthetic inflammation", *Nanomedicine*, 7, 284-94, (2011).
- [48] Nayak, R., Padhye, R., Kyrtziz, I. L., Truong, Y. B., Arnold, L., "Recent advances in nanofibre fabrication Techniques", *Textile Research Journal*, 82, 129-47, (2011).
- [49] Nezafati, N., Zamanian, A., "Effect of Silane-Coupling Agent Concentration on Morphology and In Vitro Bioactivity of Gelatin-Based Nanofibrous Scaffolds Fabricated by Electrospinning Method", *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*, 5, 78-86, (2015).
- [50] Goonoo, N., Bhaw-Luximon, A., Jhurry, D., "Drug loading and release from electrospun biodegradable nanofibers", *J Biomedical Nanotechnology*, 10, 2173-99, (2014).

- [51] Gupta, K. C., Haider, A., Choi, Y., Kang, I. K., "Nanofibrous scaffolds in biomedical applications", *Biomaterials Research*, 18, 1-11, (2014).
- [52] Wade, R. J., Burdick, J. A., "Advances in nanofibrous scaffolds for biomedical applications: From electrospinning to self-assembly", *Nano Today*, 9, 722-42, (2014).
- [53] Yuan, Z., Pan, Y., Cheng, R., Sheng, L., Wu, W., Pan, G., Feng, Q., Cui, W., "Doxorubicin-loaded mesoporous silica nanoparticle composite nanofibers for long-term adjustments of tumor apoptosis", *Nanotechnology*, 27, 1-11, (2016).
- [54] Shtrichman, R., Zeevi-Levin, N., Zaid, R., Barak, E., Fishman, B., Ziskind, A., Shulman, R., Novak, A., Avrahami, R., Livne, E., Lowenstein, L., Zussman, E., Itskovitz-Eldor, J., "The generation of hybrid electrospun nanofiber layer with extracellular matrix derived from human pluripotent stem cells, for regenerative medicine applications", *Tissue Engineering Part A*, 20, 2756-67, (2014).
- [55] Li, H., Wang, Williams, M. G. R., Wu, J., Sun, X., Lva, Y., Zhu, L. M., "Electrospun gelatin nanofibers loaded with vitamins A and E as antibacterial wound dressing materials", *RSC Advances*, 6, 50267-77, (2016).
- [56] El-Aassar, M. R., "Functionalized electrospun nanofibers from poly (AN-co-MMA) for enzyme immobilization", *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 85-86, 140-48, (2013).
- [57] Kresge, C. T., Leonowicz, M. E., Roth, W. J., Vartuli, J. C., Beck, J. S., "Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid - crystal template mechanism", *Nature*, 359, 710-12, (1992).
- [58] Zhao, L., Qin, H., Wu, R., Zou, H., "Recent advances of mesoporous materials in sample preparation", *Journal of Chromatography A*, 1228, 193-204, (2012).
- [59] Wang, S., "Ordered mesoporous materials for drug delivery", *Microporous and Mesoporous Materials*, 117, 1-9, (2009).
- [60] Izquierdo-Barba, I., Ruiz-Gonzalez, L., Doadrio, J. C., Gonzalez- Calbet, J. M., Vallet-Regi, M., "Tissue regeneration: a new property of mesoporous materials", *Solid State Science*, 7, 983-9, (2005).
- [61] Vallet-Regi, M., Ramila, A., del Real, R. P., Pariente, J. P., "A new property of MCM-41: drug delivery system", *Chemistry of Materials*, 13, 308-11, (2001).
- [62] Qu, F. Y., Zhu, G. S., Huang, S. Y., Li, S. G., Qiu, S. L., "Effective controlled release of captopril by silylation of mesoporous MCM-41", *Chem Phys Chem*, 7, 400-6, (2006).
- [63] Tang, Q. L., Xu, Y., Wu, D., Sun, Y. H., Wang, J. Q., Xu, J., Deng, F., "Studies on a new carrier of trimethylsilyl-modified mesoporous material for controlled drug delivery", *Journal of Controlled Release*, 114, 41-6, (2006).
- [64] Yang, Q., Wang, S. H., Fan, P. W., Wang, L. F., Di, Y., Lin, K. F., Xiao, F. S., "pH - responsive carrier system based on carboxylic acid modified mesoporous silica and polyelectrolyte for drug delivery", *Chemistry of Materials*, 17, 5999-6003, (2005).
- [65] Zhang, L., Qiao, S., Jin, Y., Cheng, L., Yan, Z., Lu, G. Q., "Hydrophobic functional group initiated helical mesostructured silica for controlled drug release", *Advanced Functional Materials*, 18, 3834-42, (2008).
- [66] Shen, S., Chow, P. S., Chen, F., Tan, R. B. H., "Submicron particles of SBA-15 modified with MgO as carriers for controlled drug delivery", *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 55, 985-91, (2007).
- [67] Wei, G., Jin, Q., Giannobile, W. V., Ma, P. X., "Nano - fibrous scaffold for controlled delivery of recombinant human PDGF - BB", *Journal of Controlled Release*, 112, 103-10, (2006).
- [68] Wei, G. B., Ma, P. X., "Macro-porous and nano-fibrous polymer scaffolds and polymer/bone - like apatite composite scaffolds generated by sugar spheres", *Journal of Biomedical Materials Research*, 78A, 306-15, (2006).
- [69] Nie, H., Soh, B. W., Fu, Y. -C., Wang, C. -H., "Three - dimensional fibrous PLGA/HAp composite scaffold for BMP-2 delivery", *Biotechnology and Bioengineering*, 99, 223-34, (2007).
- [70] Wei, G., Jin, Q., Giannobile, W. V., Ma, P. X., "Nano - fibrous scaffold for controlled delivery of recombinant human PDGF-BB", *Journal of Controlled Release*, 112, 103-10, (2006).
- [71] Yun, H. -S., Kim, S. - E., Hyeon, Y. - T., "Design and preparation of bioactive glasses with hierarchical pore networks", *Chemical Communications*, 2, 2139-42, (2007).
- [72] Zhu, Y., Wu, C., Ramaswamy, Y., Kockrick, E., Simon, P., Kaskel, S., Zreiqat, H., "Preparation, characterization, and in vitro, bioactivity of mesoporous bioactive glasses (MBGs) scaffolds for bone tissue engineering", *Microporous and Mesoporous Materials*, 112, 494-503, (2008).
- [73] Sun, L., Zhou, S., Wang, W., Li, X., Wang, J., Weng, J., "Preparation and characterization of porous biodegradable microspheres used for controlled protein delivery", *Colloids and Surfaces A*, 345, 173-81, (2009).
- [74] El-Ayoubi, R., Eliopoulos, N., Diraddo, R., Galipeau, J., Yousefi, A. -M. Design and fabrication of 3D porous scaffolds to facilitate cell-based gene therapy", *Tissue Engineering Part A*, 14, 1037-48, (2008).
- [75] Lim, H. N., Kassim, A., Huang, N. M., Khiew, P. S., Chiu, W. S., "Three-dimensional flower-like brushite crystals prepared from high internal phase emulsion for drug delivery application", *Colloids and Surfaces A*, 345, 211-18, (2009).

- [76] Tsang, V. L., Bhatia, S. N. "Three-dimensional tissue fabrication", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, 1635–47, (2004).
- [77] Borenstein, J. T., Weinberg, E. J., Orrick, B. K., Sundback, C., Kaazempur-Mofrad, M.R. and Vacanti, J., "Microfabrication of three-dimensional engineered scaffolds", *Tissue Engineering*, 13, 1837–44, (2007).
- [78] Schaefermeier, P. K., Szymanski, D., Weiss, F., Fu, P., Lueth, T., Schmitz, C., Meiser, B. M., Reichart, B., Sodian, R., "Design and fabrication of three-dimensional scaffolds for tissue engineering of human heart valves", *European Surgical Research*, 42, 49–53, (2009).
- [79] Knipe, J. M., Peppas, N. A., "Multi-responsive hydrogels for drug delivery and tissue engineering applications", *Regenerative Biomaterials*, 1, 57-65, (2014).
- [80] Vashist, A., Ahmad, S., "Hydrogels: smart materials for drug delivery", *Oriental Journal of Chemistry*, 29, 861-70, (2013).
- [81] Kevadiya, B. D., Joshi, G. V., Mody, H. M., Bajaj, H. C., "Biopolymer-clay hydrogel composites as drug carrier: Host-guest intercalation and in vitro release study of lidocaine hydrochloride", *Applied Clay Science*, 52, 364–67, (2011).
- [82] Liu, K. -H., Liu, T. -Y., Chen, S. -Y., Liu, D. M., "Drug release behavior of chitosan-montmorillonite nanocomposite hydrogels following electrostimulation", *Acta Biomaterialia*, 4, 1038–45, (2008).
- [83] Xiang, Y., Peng, Z., Chen, D., "A new polymer/clay nano – composite hydrogel with improved response rate and tensile mechanical properties", *European Polymer Journal*, 42, 2125–32, (2006).
- [84] Ma, J., Xu, Y., Fan, B., Liang, B., "Preparation and characterization of sodium carboxymethylcellulose/poly(N-isopropylacrylamide)/clay semi-IPN nanocomposite hydrogels", *European Polymer Journal*, 43, 2221–8, (2007).
- [85] Lee, W. – F., Fu, Y. -T., "Effect of montmorillonite on the swelling behavior and drug - release behavior of nanocomposite hydrogels", *Journal of Applied Polymer Science*, 89, 3652–60, (2003).
- [86] Lee, W. –F., Chen, Y. -C., "Effect of hydrotalcite on the physical properties and drug - release behavior of nanocomposite hydrogels based on poly[acrylic acid-co-poly(ethylene glycol) methyl ether acrylate] gels", *Journal of Applied Polymer Science*, 94, 692–9, (2004).
- [87] Starkar, N. S., Hilt, J. Z., "Hydrogel nanocomposites as remote- controlled biomaterials", *Acta Biomaterialia*, 4, 11–16, (2008).
- [88] Hawkins, A. S., Starkar, N. S., Hilt, J. Z., "Nanocomposite degradable hydrogels: demonstration of remote controlled degradation and drug release ", *Pharmaceutical Research*, 26, 667–73, (2009).
- [89] Romanò, C. L., Logoluso, N., Meani, E., Romanò, D., De Vecchi, E., Vassena, C., Drago, L. "A comparative study of the use of bioactive glass S53P4 and antibiotic-loaded calcium-based bone substitutes in the treatment of chronic osteomyelitis", *The Bone and Joint Journal*, 96-B, 845–50, (2014).
- [90] Goh, Y. F., Ammar, M. A., Alshemary, Z., Hussain, R., "Synthesis, characterization and in vitro study of magnetic biphasic calcium sulfate-bioactive glass", *Materials Science and Engineering: C*, 53, 29–35, (2015).
- [91] Jia, W. T., Fu, Q., Huang, W. H., Zhang, C. Q., Rahaman M. N., "Comparison of Borate Bioactive Glass and Calcium Sulfate as Implants for the Local Delivery of Teicoplanin in the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus-Induced Osteomyelitis in a Rabbit Model", *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 59, 7571-80, (2015).
- [92] Hesaraki, S., Moztarzadeh, F., Nemati, R., Nezafati, N., "Preparation and Characterization of Calcium Sulfate-Biomimetic Apatite Nanocomposites for Controlled Release of Antibiotics", *Journal of Biomedical Materials Research: B*, 91B: 651–661, (2009).
- [93] Hesaraki, S., Moztarzadeh, F., Nezafati, N., "Evaluation of a bioceramic-based nanocomposite material for controlled delivery of a non-steroidal anti-inflammatory drug", *Journal of Medical Engineering & Physics*, 31, 1205–1213, (2009).