

## DAVAMLI DƏRMAN ÇATDIRILMASI ÜÇÜN NANOMƏSAMƏLİ QEYRİ-ÜZVİ MEMBRANLAR VƏ ÖRTÜKLƏR İMPLANTASIYA EDİLƏ BİLƏN VASİTƏLƏR KİMİ

Ş.O. EMİNOV, C.A. QULİYEV, A.X. KƏRİMOVA, S.H. ABDULLAYEVA

*Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi, Fizika İnstitutu,*

*AZ-1143, Bakı şəh., H.Cavid pr. 131*

[ayselkerimova00@mail.ru](mailto:ayselkerimova00@mail.ru)

Biz bu məqalədə implantlarda və ya implantasiya edilə bilən cihazlarda nanoməsaməli qeyri-üzvi örtüklərin xüsusiyyətlərinə baxmışıq. İllüstrativ nümunələrdə alüminium oksidi ( $Al_2O_3$ ) və titan oksidi ( $TiO_2$ ) ən çox istifadə edilən nanoməsaməli materiallar kimi vurğulanır. Bundan əlavə davamlı dərman çatdırılması sistemləri üçün kritik məsələlər və nanoməsaməli örtüklərin elüsyon profilləri nəzərdən keçirilmişdir. Əldə etdiyimiz məlumatlar göstərir ki, bu sistemlər davamlı dərman çatdırılması təbiiqləri üçün effektiv şəkildə istifadə edilə bilər. Onlar əsas biouyğunluq testlərindən keçir, dərman yükləmə tələblərinə və davamlı dərman daşınması profillərinə həftələr ərzində cavab verir və müasir implant texnologiyalarına tam uyğundur. Müxtəlif terapevtik vəziyyətlərdə implantların effektivliyini və uyğunlaşmasını yaxşılaşdırmaq üçün nanoməsaməli qeyri-üzvi örtüklər mükəmməl vasitə hesab olunur.

**Açar sözlər:**  $Al_2O_3$ ,  $TiO_2$ , nanoməsamə, nanoboru, oksid təbəqələr, nazik təbəqələr

**PACs:** 78.20.-e, 73.00.00, 621.378, 826 535.8

### GİRİŞ

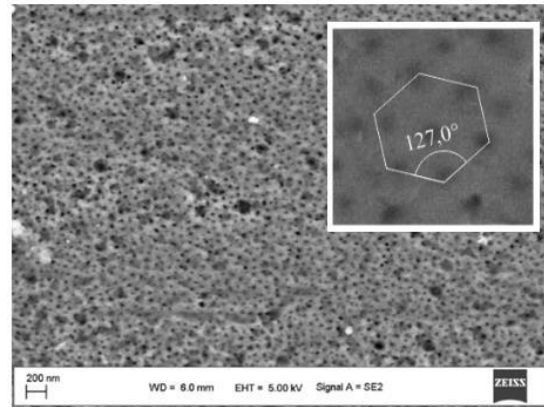
Biotibbi elmlərdə yeni nailiyyətlər, həmçinin qabaqcıl material və texnologiyaların paralel inkişafı, idarə olunan dərman daşınmasının tətbiqi hesabına sürətlə inkişaf edir [22,20]. İdarə olunan dərman daşınmasının məqsədi dərmanı insan bədəninin müəyyən sahələrinə təhlükəsiz və səmərəli şəkildə, lazımi miqdarda çatdırmaq və maksimum terapevtik effekt əldə etməkdir. İdarə olunan dərman daşınma ideyası ilk dəfə 1960-cı illərdə Folkman et al. [14] tərəfindən təklif edilmişdir [3]. Bu məqalədə biz dərman daşınması üçün ən məşhur qeyri-üzvi nanoməsaməli örtüklərdən olan nanoməsaməli alüminium və titan nanoborularını təhlil edirik.

### 1. NANOMƏSAMƏLİ MEMBRANLAR VƏ ÖRTÜKLƏR

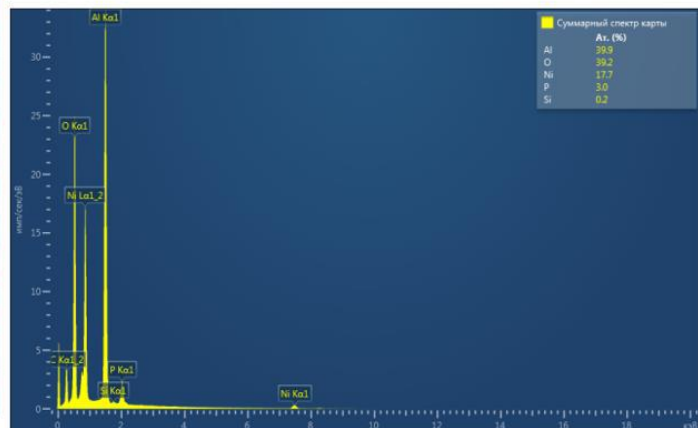
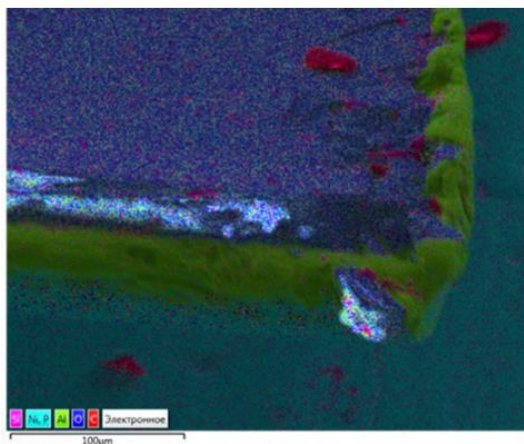
Nanoməsaməli materiallar dedikdə məsamə ölçüsü təxminən 100 nm-dən az olan materiallar nəzərdə tutulur [5]. Yüksək səth sahəsinə malik nanoməsaməli altlıqlar və örtüklər son vaxtlar nanofabrikasiya, enerji yığıcı, inteqral sxemlər, bioloji və ya kimyəvi sensor-

lar və ortopedik implantlar kimi müxtəlif tətbiqlərdə istifadə olunur. Nanoməsaməli materialları istehsal edərkən onların məsamə ölçüsü, paylanması və sıxlığı üzərində idarəsi, bundan əlavə, səthin kimyəvi xüsusiyyətləri də tətbiqə görə tənzimləyə bilər.

#### 1.1. NANOMƏSAMƏLİ ALÜMİNİUM



Şəkil 1. Nanoməsaməli alüminium şablonunun SEM təsviri

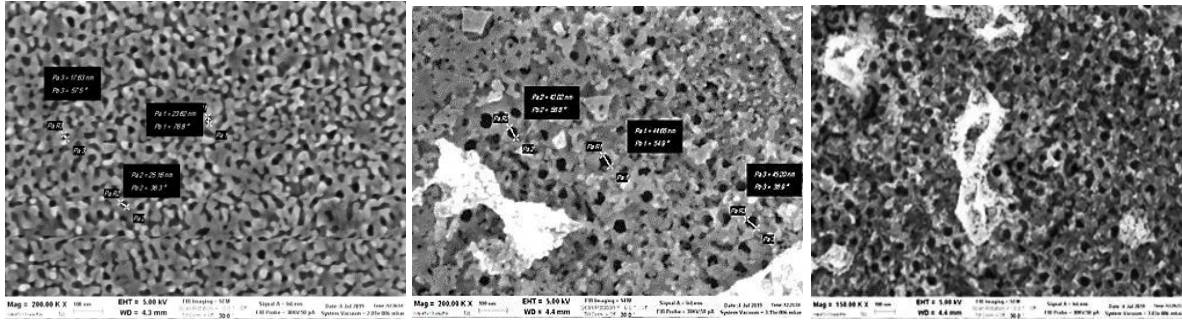


Şəkil 2. AAO nazik təbəqələrinin spektr məlumatlarının RDX görüntüsü.

Anodda oksidləşdirilmiş məsaməli alüminium oksidi elektrik cəhətdən dielektrik, optik cəhətdən şəffaf, kimyəvi cəhətdən sabit və biouyğun materialdır. Müxtəlif elektron, optoelektronik, sensor cihazlarda, həmçinin diş və ortopedik implantlarda geniş istifadə olunur. Məsaməli alüminium oksid nanotəbəqələrinin istehsalı ilə bağlı tədqiqatlar 1960-cı illərə [9] aid edilsə də, Məsuda və digərlərinin işindən sonra tədqiqat və istehsalatda daha geniş yayılmışdır [11]. Nanoməsaməli alüminium oksid şablonları çox geniş ölçü diapazonuna malikdir: məsamə diametri 5 nm ilə 100 nm [16] arasında dəyişir, məsaməduzuluşların qalınlığı isə 1 mkm-dən artıqdır [25]. Şəkil 1-də nanoməsaməli alüminium oksidi şablonunun SEM təsvirini göstərilmişdir. Şəkil 2-də AAO nazik təbəqəsinin çoxqatlı və spektr məlumatlarının EDX spektri (bütün strukturun 5% dəqiqliyi ilə) göstərilmişdir. Al, O və Ni, P və Si daxil olmaqla müəyyən aşqarları ölçülən atom tərkibinin dəyərləri şəkilədəki cədvəldə göstərilmişdir. Həm EDX spektrindən, həm də daxil edilmiş cədvəldən görüldüyü kimi, təbəqədə alüminiumun oksigenlə atom nisbəti adətən 1:1-dir (Al = 39,9%, O = 39,2 at%).

## 1.2 TİTAN NANOBORULARI

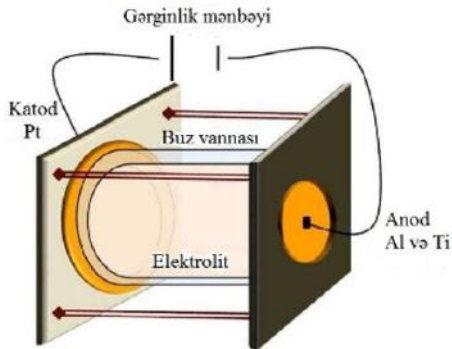
Titan və titan ərintiləri mexaniki gücü və biouyğunluğun unikalılığı səbəbindən ortopediya və diş implantları prosedurlarında geniş şəkildə istifadə edilmişdir. Titan oksigenə məruz qaldıqda onun səthində TiO<sub>2</sub> oksid təbəqəsi əmələ gəlir. Bununla belə, lokallaşdırılmış dərman çatdırılmasını asanlaşdırmaq üçün implant səthində idarə oluna bilən şəkildə TiO<sub>2</sub> təbəqəsini yaratmaq mümkündür. 1970-ci illərdən bəri ortopedik implantlarda Ti və TiO<sub>2</sub> təbəqələri geniş istifadə olunur. Hal-hazırda boru diametri təxminən 150 µm [23] aralığında və boru uzunluğu isə 200 µm [7] aralığında dəyişən titan nanoboru massivlərinə nail olmaq mümkündür. TiO<sub>2</sub> nanoborularının SEM şəklini şəkil 3-də görmək olar. Titan və titan ərintiləri insan orqanizmində ən çox istifadə edilən implant materiallarından biridir və bu implantlara ehtiyac hər il artmaqdadır.



Şəkil 3. Nanoborulu titan şablonunun 10 dəqiqəlik, 20 dəqiqəlik və 30 dəqiqəlik SEM təsvirləri

## 2.1. ALÜMİNİUM OKSİD ŞABLONLARI

İdarə oluna bilən məsamə ölçülərinə görə və səmərəli istehsal texnologiyasına görə alüminium oksid nanoşablonları həm süni tədqiqat sınaqlarında, həm də təbii olaraq bir çox dərman çatdırılmasında istifadə olunur. Onlar sistemli terapiyanın ciddi yan təsirlərə səbəb ola biləcəyi və dərmanın təkrar tətbiqinin riskli və ya sadəcə xoşagəlməz ola biləcəyi müxtəlif şərtlər üçün çox yaxşı dərman çatdırma cihazları kimi xidmət edir.



Şəkil 4. Nanoməsaməli alüminium və titan anodlaşdırılmasında istifadə edilən qurğu

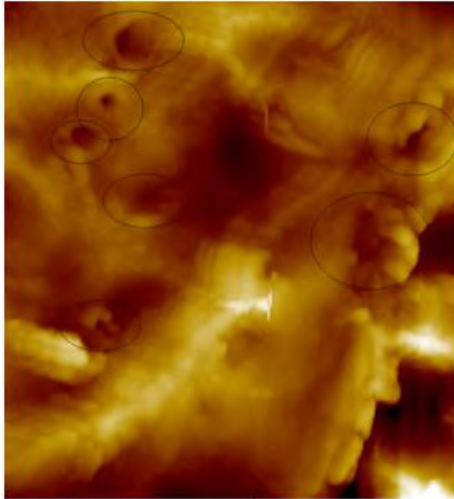
Anodda oksidləşdirilmiş alüminium nanoməsaməli şablon nümunələrinin istehsalı 1960-cı illərdən bəri geniş şəkildə öyrənilmiş və müxtəlif üsullarla hazırlanmışdır [10,15,26]. Oksidləşmiş alüminium təbəqəsinin ümumi istehsal üsulları adətən sulfat (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), oksalik (turşəng, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) və fosfor turşuları (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) və ya bu turşuların birləşmələrinin turşu mühitində oksidləşməsi zamanı başlayır (şəkil 4).

Turşu mühitində oksidləşdirmə zamanı metalda oksid təbəqəsi əmələ gəlir. Anodda oksidləşmə zamanı tətbiq olunan gərginlik məsamələrin yaranmasına və oksid təbəqəsinin böyüməsinə səbəb olur. Seçilmiş məhlulun növü və turşuluq dərəcəsi (pH) məsamələr arasında məsafələri təyin edərək, anodda oksidləşmə zamanı tətbiq olunan gərginlik isə şablonların məsamə diametrini təyin edir [1,2]. Ümumiyyətlə, anodda oksidləşmə prosesinin müddəti nə qədər uzun olarsa, nəticədə alınan məsaməli oksid şablon model daha qalın olur. Bununla belə, turşu mühit də oksid təbəqəsinin həllinə səbəb olur; və nəticədə məsamələrin diametrinin genişlənməsi və dağılma nisbətləri bərabər olur. Oksid təbəqəsinin alınmasında digər mühüm amillərdən biri də elektrolitin temperaturudur. Aşağı temperatur oksidləşmə sürətini ləngidir, bu da məsamələrin daha nizamlı əmələ gəlməsinə səbəb olur [4]. Bu metodun universallığı ondan ibarətdir ki, alüminium istə-

nilən metal səthə tətbiq oluna bilər və sonra anodda oksidləşmə prosesi zamanı tamamilə nanoməsaməli alüminium oksidinə çevrilə bilər. Titan implantlarının səthlərinə elektron şüa tozlandırılması üsulundan istifadə etməklə alüminium çökdürülə bilər [8]. Ürək-damar stentləri kimi daha mürəkkəb səthlər üçün alüminiumun çökdürülməsi isə fiziki buxar çökmə prosesi istifadə edilə bilər [12].

## 2.2. TİTAN OKSİD ŞABLONLARI

TiO<sub>2</sub> nanoboru şablonları nanoməsaməli alüminium oksidinə bənzər anodda oksidləşmə üsulundan istifadə etməklə hazırlanır (şəkil 4). Müxtəlif boru diametrlərini əldə etmək üçün müxtəlif elektrolitlər istifadə olunur. TiO<sub>2</sub> nanoşablonlarının istehsalı üçün ən çox istifadə olunan elektrolitlər hidrofluorik turşu [16], üzvi elektrolitlər olan flüor ionu olan vannalar [23] və ya xlor əsaslı elektrolitlərdir [6]. Borunun ölçüsü və titan şablonunun uzunluğu, elektrolitin növü və pH-ı, həmçinin alüminium oksidinə istehsalına bənzər tətbiq olunan gərginliklə idarə oluna bilər. Bu üsulla əmələ gələn TiO<sub>2</sub> səthinin morfologiyası ondan ibarətdir ki, o, öz-özünə nizamlanmış nanoboru massivlərindən ibarətdir. Yaranan nanoborunun diametri, nanoborunun divar qalınlığı və ümumi titan təbəqəsinin qalınlığı eksperimental parametrlər vasitəsilə dəqiq idarə oluna bilər. Membranın mexaniki xassəsini yaxşılaşdırmaqla yanaşı, sintez edilmiş TiO<sub>2</sub> nanoboru massivlərini yüksək temperaturlarda termiki işlənmə etməklə TiO<sub>2</sub> anataz fazasını rutil fazaya çevirmək olur. Nanoborulu titan dioksidin AQM təsviri şəkil 5-də göstərilmişdir.



Şəkil 5. TiO<sub>2</sub> təbəqəsinin AQM təsviri.

## BİOUYĞUNLUQ

İmmunitetin xarici infeksiya bakteriyalara qarşı qorunmasında, alüminium oksidi və səthi dəyişdirilmiş alüminium oksid nümunələri süni tədqiqat sınaqlarında məsaməli alüminium oksid kapsulları heç bir fərq göstərməmişdir [17], lakin təbii şərait tədqiqatları üçün bu kapsullar fərq göstərmişdir. Alüminium oksid şablonunun səthi, kristal qəfəsdəki defektlərlə yüklənir. Bu defektlər bioloji materialların səthə yapışmasına və nəticədə məsamələrin tıxanmasına və səthin çirklənməsinə səbəb olur. Bu defektlərin təsirini araşdırmaq üçün

nanoməsaməli alüminium oksidi şablonlarının səthi polietilen qlikolun (PEQ) kovalent rabitəsi ilə dəyişdirilir. Sulu məhlulda daimi hərəkətdə olan PEQ zəncirləri hər hansı biomolekulların səthə yaxınlaşmasının qarşısını alır [16]. İmplantasiyadan bir həftə sonra təbii şərait tədqiqatlarında PEQ ilə dəyişdirilmiş kapsulları əhatə edən toxumanın orta dərəcədə iltihabı, dəyişdirilməmiş kapsullarda isə daha çox iltihab müşahidə olunur.

Sümük implantlarının istifadəsi üçün alüminium oksidin osteoblast hüceyrələrinə təsirini öyrənmək də vacibdir. Nanoməsaməli matrislər şəklində olan alüminium oksidi 9 gündən sonra ilkin alüminium membran kütləsinin təxminən 0,03%-ni təşkil edən alüminium ionlarının sızması ilə insan osteoblast hüceyrələrinin hüceyrə fəaliyyətinə mənfi təsir göstərmir [18]. Alüminium oksidi osteoblast hüceyrələrinin böyüməsi, yayılması və səthə yapışması üçün uyğun bir səth təmin edir. Aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, 4 saat hüceyrə yetişdirmədən sonar dənəcik ölçüsü 49 nm-dən az olan alüminium oksidinə osteoblastların yapışması, dənəcik ölçüsü 67 nm-dən çox olan alüminium oksidinə nisbətən 52% daha yüksəkdir [24]. Nanoməsaməli alüminium oksid şablonlarının başqa bir xüsusiyyəti odur ki, anodda oksidləşmə prosesi üçün fosfor turşusu istifadə edilərsə, nanoməsamələrin divarlarında qalıq fosfat ionları qalır. Bu şablonlardan ortopedik proseslər zamanı istifadə etdikdə, məsamələrdə qalıq fosfat ionlarının olması implantın mineralaşma və toxumaya uyğunlaşma proseslərini asanlaşdırır.



Şəkil 6. Nanoməsaməli alüminium kapsulun təsviri.

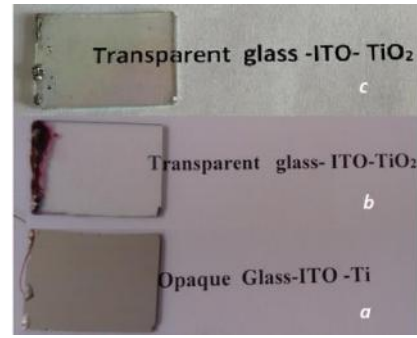
Məsaməli alüminium oksidi membranları yarım-keçirici filtrlər kimi. Məlumdur ki, tibbdə katalaza, vitamin C və endostatin daxil olmaqla oftalmik preparatlar üçün məsaməli alüminium oksidindən istifadə edilir. Təcrübələr nəticəsində məlum olmuşdur ki, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-ni emal edən bir antioksidan ferment, katalaza nanoməsaməli alüminium oksidi vasitəsilə yeridildikdə, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-nin fəaliyyəti bloklanır və hüceyrələr bir təbəqəyə qədər sağ qalır. Nanoməsaməli alüminium oksidi öz-özünə filtr kimi istifadə edildikdə emal zamanı kövrək ola bilər, lakin onun mexaniki möhkəmliyini artırmaq olar. Nanoməsaməli alüminium oksidi kapsullarının mexaniki möhkəmliyini alüminium borusunun içəridən xaricə doğru anodda oksidləşdirilməsi ilə əldə etmək olar (şəkil 6). Yaranan məsaməli alüminium oksidi boru membranı borunun hər iki ucunu möhürləməklə biofiltrasiya kapsuluna çevrilə bilər. Kapsullar müxtəlif molekulyar çəkirlərə malik iki fərqli model preparatı, flüoresan izotiosiyonat (FITC) və dekstran konjuqatları ilə doldurula bilər. Molekulyar daşınma membranının məsamə ölçüsünün müvafiq seçimi ilə idarə oluna bilər.

Belə ki, hissəcik ölçüsü nə qədər kiçik olsa, buraxılma sürəti də bir o qədər yüksəkdir. Həmçinin şəkərli diabetin müalicəsi üçün də alternativ enkapsulyasiya strategiyası kimi məsaməli alüminium oksid membranlarından istifadə imkanları araşdırılmışdır.

Restenoz problemini həll etmək üçün ürək-damar stentlərində də örtük kimi dərmanla örtülmüş məsaməli alüminium oksidindən istifadə olunur. İltihab meyarları baxımından keramika ilə örtülmüş stentlər örtülməmiş stentlərlə müqayisədə daha yumşaq damar reaksiyası göstərmişdir. Dərman yüklü stentlər, dərman yüklənməsindən asılı olmayaraq daha az iltihab göstəricisinə malikdir. Nəticədə, nanoməsaməli alüminium oksidinin ürək-damar stentləri üzərində dərman sızdıran örtük kimi uyğun olduğu öz təsdiqini tapmışdır.

Titan və titan ərintiləri mexaniki möhkəmlikli, aşağı sıxlıqlı, korroziyaya qarşı müqavimətli və sitotoksik təsirlərin olmaması səbəbindən ortopedik implantlarda istifadə edilən əsas materiallardan biridir [19, 21, 13]. Titan kifayət qədər reaktiv metaldir və oksigenə məruz qaldıqda dərhal oksid təbəqəsi əmələ gətirir. Bir çox tədqiqat göstərdi ki,  $TiO_2$  nanoboru örtükləri adı titanla müqayisədə təkcə biouyğun deyil, hətta sümük böyüməsinə də köməklik edir. Anodda oksidləşdirilməmiş nümunələrlə müqayisədə anodda oksidləşdirilmiş titan nümunələri osteoblast (sümük toxumalarının cavan hüceyrələri) yapışmasının artmasını təmin edir.

Ortopedik implant əməliyyatlarından sonra yaranan kəskin və ya xroniki infeksiyaya davamlı dərman daşması kimi  $TiO_2$  nanoboru şablonlarının təsiri öyrənilmişdir. İnfeksiya üçün hal-hazırda istifadə edilən üsullar venadaxili olaraq əməliyyatdan sonra nekrotik və ya avaskulyar toxuma səbəbindən sümük toxumasında infeksiya yerinə dərman çatdırılmasında tam effektivli deyil. Bakterial yapışmanın qarşısını almaq və həmçinin nanostrukturlu səthin osseointegrativ xüsusiyyətlərini qorumaq üçün, idarə oluna bilən antibiotik buraxılmasında  $TiO_2$  şablonlarından istifadəsi araşdırılmışdır. Bakteriyalar səthə yapışa bilmədiyi halda onlar immunitet sistemi tərəfindən asanlıqla öldürülür. 4 saatlıq inkubasiyadan sonar, dərman çatdırılma nanoşablonlarının heç bir antibiotiki olmayan titan və ya  $TiO_2$  nanoşablonları ilə müqayisəsində bakteriya toplusunun təxminən 70% azalması müşahidə olunur. Həmçinin antibiotikli və ya antibiotiksiz nanostrukturlu səthlərin 3 həftəlik inkubasiyadan sonra osteoblast hüceyrələrinin daha yaxşı yapışması və böyüməsi nümayiş etdirdiyini müşahidə edilir. Bu da nanoborulu səthlərin osteoblastların differensiasiyası və matris istehsalı üçün daha effektiv platformalar təklif etdiyini sübut edir.



Şəkil 7. Strukturun optik təsvirləri. (a) oksidləşmədən əvvəl, (b) oksidləşmədən sonra və (c) termiki işlənmədən sonra

Şəkil 7-də anodda oksidləşmədən əvvəl, sonra və eləcə də termiki işlənmədən sonrakı Ti-örtüklü süşə/ITO strukturunun görünüşünün dəyişməsi göstərilmişdir. Şəkildən göründüyü kimi anodda oksidləşmə prosesi zamanı ilkin qeyri-şəffaf Ti təbəqəsi (a) tədricən  $TiO_2$ -yə çevrilir və şəffaf olur (b).  $450^\circ C$ -də sonrakı termiki işlənmə zamanı nümunələrin optik ötürülməsi və şəffaflığı termiki işlənilməyənlərə nisbətən artır.

## NƏTİCƏLƏR

Dərmanların sərbəst buraxılması üçün nanoməsaməli materialların istifadəsi, xüsusən polimer örtüklərlə müqayisədə yeni inkişaf mərhələsindədir. Bu materialların kliniki tətbiqi geniş vüsət alsada, onların tam potensialı şəkildə həyata keçirilməsində hələ də çoxlu araşdırmalara və sınaqlara ehtiyac var. Bu məqalədəki nümunələr hal-hazırda tədqiq olunan materialların və metodların yalnız bəzilərini əks etdirir. Müasir texnologiyaların daha da inkişafı nəticəsində "ağıllı" implantlar kimi bir çox yeni tətbiqlərin və ya cihazların ortaya çıxması nəzərdə tutulmuşdur. Bizim apardığımız araşdırmalar göstərir ki, nanoməsaməli örtüklər və ya cihazlar üzərində aparılan təcrübələr bu sistemlərin mütləq sadə xaric olunma prosesi üçün effektivdir. Onlar əsas biouyğunluq testlərindən keçir, dərman yükləmə tələblərinə və müasir implant texnologiyalarına uyğundur. Hal-hazırda qarşıda duran həll etməli olduğumuz, gələcək problemlərin əsasını nanoməsaməli örtüklərin tətbiqdən asılı olaraq dərman buraxılma sürəti və miqdarına nəzarəti təkmilləşdirməkdən ibarətdir. Apardığımız araşdırmaların effektivliyini qiymətləndirmək üçün bu təcrübələr süni sınaq tədqiqatlarından əlavə təbii sınaq şəraitlərində də tədqiqatlar aparılması planlaşdırılmışdır.

- [1] A.L. Friedman, D. Brittain, L. Menon. Roles of pH and acid type in the anodic growth of porous alumina, Journal of Chemical Physics, 127 (15), 2007, 154717.
- [2] A.P. Li, F. Muller, A. Birner, K. Nielsch, U. Gosele. Hexagonal pore arrays with a 50– 420 nminterpore distance formed by self-organization

in anodic alumina, Journal of Applied Physics 84 11, 1998, 6023–6026.

- [3] A.S. Hoffman. The origins and evolution of “controlled” drug delivery systems, Journal of Controlled Release, 132, 3, 2008, 153–163.
- [4] B. Long, L. Wei Sang. Influence of anodizing conditions on the ordered pore formation in

- anodic alumina, *Journal of Physics. D. Applied Physics*, 20, 2000, 2527.
- [5] B. Roszek, W.H.d. Jong, R.E. Geertsma. Nanotechnology in medical applications: state-of-the-art in materials and devices, Department of Pharmaceutical Affairs and Medical Technology of the Dutch Ministry of Health, Welfare and Sports, 2005.
- [6] C. Richter, Z. Wu, E. Panaitescu, R.J. Willey, L. Menon. Ultra-high-aspect-ratio titania nanotubes, *Advanced Materials* 19, 7, 2007, 946–948.
- [7] C.A. Grimes. Synthesis and application of highly ordered arrays of TiO<sub>2</sub> nanotubes, *Journal of Materials Chemistry* 17,15, 2007, 1451–1457.
- [8] E.P. Briggs, A.R. Walpole, P.R. Wilshaw, M. Karlsson, E. Palsgard. Formation of highly adherent nano-porous alumina on Ti-based substrates: a novel bone implant coating, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 15, 9, 2004, 1021–1029.
- [9] G.C. Wood, J.P.O. Sullivan, B. Vaszko. The direct observation of barrier layers in porous anodic oxide films, *Journal of The Electrochemical Society* 115, 6, 1968, 618–620.
- [10] H. Masuda, H. Asoh, M. Watanabe, K. Nishio, M. Nakao, T. Tamamura. Square and triangular nanohole array architectures in anodic alumina, *Advanced Materials* 13, 3, 2001, 189–192.
- [11] H. Masuda, K. Fukuda. Ordered metal nanohole arrays made by a two-step replication of honeycomb structures of anodic alumina, *Science* 268, 5216, 1995, 1466–1468.
- [12] H. Wieneke, O. Dirsch, T. Sawitowski, Y.L. Gu, H. Brauer, U. Dahmen, A. Fischer, S. Wnendt, R. Erbel. Synergistic effects of a novel nanoporous stent coating and tacrolimus on intima proliferation in rabbits, *Catheter Cardiovasc Interv*, 60, 3, 2003, 399–407.
- [13] H.L. Freese, M.G. Volas, C.R. Wood, M. Textor, in: K.H.J.C. Buschow, W. Robert, Merton C. Flemings, Bernhard Ilchner, Edward J. Kramer, Subhash Mahajan. Patrick Veyssière, Subhash Mahajan, Patrick Veyssière (Eds.), *Encyclopedia of Materials: Science and Technology*, Informa Health Care, New York, 2003.
- [14] J. Folkman, D.M. Long Jr., R. Rosenbaum. Silicone rubber: a new diffusion property useful for general anesthesia, *Science* 154, 745, 1966, 148–149.
- [15] K. Nielsch, J. Choi, K. Schwirn, R.B. Wehrspohn, U. Gosele. Self-ordering regimes of porous alumina: the 10 porosity rule, *Nano Letters* 2, 7, 2002, 677–680.
- [16] K.C. Popat, G. Mor, C.A. Grimes, T.A. Desai. Surface modification of nanoporous alumina surfaces with poly(ethylene glycol), *Langmuir* 20, 19, 2004, 8035–8041.
- [17] K.E. La Flamme, K.C. Popat, L. Leoni, E. Markiewicz, T.J. La Tempa, B.B. Roman, C.A. Grimes, T.A. Desai. Biocompatibility of nanoporous aluminium membranes for immunoisolation, *Biomaterials* 28, 16, 2007, 2638–2645.
- [18] M. Karlsson, E. Pålsgård, P.R. Wilshaw, L. Di Silvio. Initial in vitro interaction of osteoblasts with nano-porous alumina, *Biomaterials* 24, 18, 2003, 3039–3046.
- [19] M. Long, H.J. Rack. Titanium alloys in total joint replacement—a materials science perspective, *Biomaterials* 19, 18, 1998, 1621–1639.
- [20] M. Staples, K. Daniel, M. Cima, R. Langer. Application of micro- and nanoelectromechanical devices to drug delivery, *Pharmaceutical Research* 23, 5, 2006, 847–863.
- [21] M.N. Helmus, D.F. Gibbons, D. Cebon. Biocompatibility: meeting a key functional requirement of next-generation medical devices, *Toxicologic Pathology* 36, 1, 2008, 70–80.
- [22] R. Langer, N.A. Peppas. Advances in biomaterials, drug delivery, and bionanotechnology, *AIChE Journal* 49, 2, 2003, 2990–3006.
- [23] S. Karthik, K.M. Gopal, E.P. Haripriya, Y. Sorachon, P. Maggie, K.V. Oomman, A.G. Craig. Highly-ordered TiO<sub>2</sub> nanotube arrays up to 220 µm in length: use in water photoelectrolysis and dye-sensitized solar cells, *Nanotechnology*, 6, 2007, 065707.
- [24] T.J. Webster, R.W. Siegel, R. Bizios. Osteoblast adhesion on nanophase ceramics, *Biomaterials*, 20, 13, 1999, 1221–1227.
- [25] W. Lee, R. Ji, U. Gosele, K. Nielsch. Fast fabrication of long-range ordered porous alumina membranes by hard anodization, *Nature Materials*, 5, 9, 2006, 741–747.
- [26] Y. Zhao, M. Chen, Y. Zhang, T. Xu, W. Liu. A facile approach to formation of through-hole porous anodic aluminum oxide film, *Materials Letters*, 59, 1, 2005, 40–43.

**Sh.O. Eminov, J.A. Guliyev, A.Kh. Karimova, S.H. Abdullayeva**

### **INORGANIC MEMBRANES AND COATINGS AS IMPLANTABLE DEVICES FOR SUSTAINED DRUG DELIVERY USING NANOPARTICLES**

The characteristics of nanoporous inorganic coatings on implants or on implantable devices are reviewed. The commonly used nanoporous materials, such as aluminum oxide (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) and titanium oxide (TiO<sub>2</sub>) are highlighted with illustrative examples. The critical issues for sustained release systems are examined and the elution profiles of nanoporous coatings are discussed. The available data shows that these systems can be used effectively for sustained release applications. They satisfy the basic biocompatibility tests, meet the requirements of drug loading and sustained release profiles extending to several weeks and also are compatible with current implant technologies. Nanoporous inorganic coatings are well suited to provide improved efficacy and integration of implants in a variety of therapeutic situations.

**НЕОРГАНИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ И ПОКРЫТИЯ КАК ИМПЛАНТАЦИОННЫЕ  
УСТРОЙСТВА ДЛЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАНОЧАСТИЦ**

Рассмотрены характеристики нанопористых неорганических покрытий на имплантатах или имплантируемых устройствах. Наиболее часто используемые нанопористые материалы, такие как оксид алюминия ( $Al_2O_3$ ) и оксид титана ( $TiO_2$ ) выделены иллюстративными примерами. Рассмотрены критические проблемы для систем с замедленным высвобождением и обсуждены профили элюирования нанопористых покрытий. Имеющиеся данные показывают, что эти системы можно эффективно использовать для приложений с устойчивым высвобождением. Они проходят основные тесты на биосовместимость, отвечают требованиям по загрузке препарата и профилям замедленного высвобождения в течение нескольких недель, а также совместимы с современными технологиями имплантации. Нанопористые неорганические покрытия хорошо подходят для повышения эффективности и интеграции имплантатов в различных терапевтических ситуациях.