

مروری بر کاربرد نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا به عنوان سامانه حمل دارو

لادن رشیدی*⁺

گروه پژوهشی مواد غذایی، پژوهشکده صنایع غذایی و کشاورزی، پژوهشگاه استاندارد، سازمان ملی استاندارد ایران،
صندوق پستی ۱۳۹ - ۳۱۷۴۵ کرج، ایران

ابراهیم واشقانی فراهانی

گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

چکیده: در سال‌های اخیر پژوهش بر روی مواد مزومتخلخل و روش‌های گوناگون آماده‌سازی و ساخت آن‌ها گسترش یافته است. این مواد رشد سریع و موفقیت آمیزی در کاربردهای گوناگون فرایندهای گوناگون داشته‌اند. در میان مواد مزومتخلخل، مواد مزومتخلخل سیلیکای منظم توجه پژوهشگران بیوتکنولوژی را به خود جلب نموده است. در حقیقت این مواد پرکاربردترین مزومتخلخل‌ها در صنایع و فرایندهای گوناگون هستند. این مواد به عنوان جاذب برای جداسازی مولکول‌های فعال زیستی در مواد غذایی، به عنوان نگه دارنده جامد برای تثبیت آنزیم، به عنوان حامل در سامانه دارویی و به عنوان کاتالیست در صنایع نفت و... به کار می‌روند. سامانه‌های رهایش کنترل شده بر پایه - نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا، قادر به حمل انواع گوناگون مولکول‌های میزبان هستند. به طور معمول، بارگذاری دارو در حدود ۱۰۰ میلی گرم بر گرم از MSN است. از نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکایی برای حمل دارو در مکان خاص و رهایش کنترل شده داروها، ژن‌ها و عامل‌های دیگر درمانی همانند آنتی اکسیدان‌ها می‌توان استفاده کرد. در این مقاله مروری سعی بر آن است تا ساخت نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا، از مواد و روش‌های کنترل ویژگی‌های ساختاری و عامل دارسازی شیمیایی آن‌ها برای کاربردهای زیست دارویی و زیست فناوری، و همچنین برتری‌های کاربرد نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا، زیست سازگاری و ساز و کار دریافت آن‌ها توسط سلول میزبان در شرایط آزمایشگاهی شرح داده شود.

واژه‌های کلیدی: نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا؛ زیست سازگار؛ عامل دار سازی؛ حمل دارو.

KEYWORDS: Mesoporous silica nanoparticles; Biocompatible; Functionalization.

مقدمه

طی سه دهه گذشته پیشرفت شایان توجهی در زمینه سامانه‌های حمل دارو انجام شده است که منجر به پیدایش سامانه‌های جدید حمل دارو (NDDS)^(۱) شد. سامانه‌های حمل دارو بر پایه نانوذره‌ها، نه تنها روش جدیدی برای درمان،

*عهده دار مکاتبات

+E-mail: l.rashidi@standard.ac.ir

(۱) New drug delivery systems

به عنوان جاذب دی بنزوتیوفن به منظور گوگردزدایی از نفت به کار می‌رود [۶]. سیلیکا را می‌توان برای ذخیره‌سازی و رهایش داروهای درمانی مانند پادزیست‌ها به کاربرد [۷]. افزون بر این، سیلیکا را می‌توان برای افزایش زیست‌سازگاری چندین سامانه حمل دارو همانند: نانوذره‌های مغناطیسی [۸]، پلیمرهای زیستی [۹]، و میسل‌ها [۱۰] به کار برد. مواد مزومتخلخل سیلیکا در دانش و فناوری بسیار بااهمیت هستند (شکل ۱). در این مقاله مروری به معرفی انواع مواد مزومتخلخل سیلیکا و روش‌های گوناگون تهیه و عامل‌دارسازی آن‌ها، موارد کاربرد آن‌ها در فرایندهای گوناگون دارورسانی و همچنین برتری‌های کاربرد نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا در سامانه‌های دارورسانی، زیست‌سازگاری و سازوکار دریافت آنها توسط سلول میزبان در شرایط آزمایشگاهی پرداخته شده است.

معرفی مواد مزومتخلخل

در طبقه‌بندی آیوپاک^(۳)، مواد متخلخل بر اساس اندازه‌شان به سه دسته تقسیم شده‌اند، میکروپروس‌ها با قطر روزنه کم‌تر از ۲ نانومتر، ماکروپروس‌ها با قطر روزنه بزرگ‌تر از ۵۰ نانومتر و مزومتخلخل‌ها با قطر روزنه ۲ تا ۵۰ نانومتر [۱۱]. به طور کلی مواد مزومتخلخل از طریق تشکیل سیلیکا به صورت خودآرایی^(۴) میسلی در اطراف یک قالب، و سپس جداسازی قالب توسط روش‌های مناسبی همچون آهکی شدن ساخته می‌شوند (شکل ۲) [۱۲]. مواد مزومتخلخل با ساختاری تعریف‌شده و مناسب، دارای دانسیته بالایی از گروه‌های سیلانول در سطح خود هستند که می‌توانند با بازه‌ی وسیعی از گروه‌های عامل آلی برای تثبیت مولکول‌های زیستی و کاربردهای دیگر تغییر داده شوند [۱۳، ۱۴]. در برخی از موارد، عامل‌دارسازی نانوذره‌های مزومتخلخل منجر به نفوذ گروه‌های عامل اضافی به داخل ساختار نانوذره‌های شده و در نتیجه آن دیواره‌های سیلیکا پر شده و اندازه روزنه و بارگذاری دارو کاهش می‌یابد (علی‌رغم آن که این عمل باعث کنترل رهایش دارو می‌شود). عامل‌دارسازی سطح نانوذره‌ها با انواع گروه‌های عامل می‌تواند موجب ایجاد تغییر در نیروی الکتروستاتیکی، نیروهای آب دوستی یا آب‌گریزی، و واکنش‌های درونی دارو و ماتریس شود. مواد مزومتخلخل سیلیکا به دلیل دارا بودن

بلکه زمینه پژوهشی مناسبی را در فن زیست پزشکی فراهم کرده است [۱]. با استفاده از چنین سامانه‌هایی می‌توان حمل مولکول‌ها را به طور هدفمند به ناحیه‌های گوناگون بدن توسعه داد و با اتصال مواد رنگی به این سامانه‌ها، از چگونگی حمل دارو تصویربرداری کرد. برای یک سامانه مناسب حمل دارو، چندین ویژگی باید در نظر گرفته شود:

(الف) نانوذره‌های حامل باید زیست‌سازگار و زیست‌تخریب پذیر باشند.

(ب) فرایندهای ساده‌ای برای شیمی سطح و خالص‌سازی آن‌ها نیاز باشد.

(پ) ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی بهینه‌شده‌ای داشته باشند.

(ت) قابلیت بارگذاری یا کپسوله کردن بالایی از مولکول‌های دارویی مورد نظر را داشته باشند.

(ث) قابلیت تولید مناسبی در مقیاس بالا داشته باشند.

(ج) قابلیت اختصاصی بودن بر پایه نوع سلول یا بافت و جهت‌یابی مکان (توانایی هدفمند شدن) را داشته باشند.

(چ) امکان رهایش کنترل‌شده مولکول‌های دارو با سرعت مناسب رهایش و غلظت موثر در محل را داشته باشند.

پژوهش‌های اخیر بر پایه توسعه سامانه‌های حمل دارویی است که به لحاظ ساختار پایدار بوده و قادر به انتقال حجم زیاد دارو، بدون مشکل رهایش زودهنگام، به بافت‌های مورد هدف یا حتی اندام‌های کوچک درون سلولی است [۲]. در میان بسیاری از موادی، که به لحاظ ساختار پایدارشان به منظور حمل دارو مورد بررسی قرار گرفته‌اند، مواد سیلیکایی با ساختارهای تعریف شده و ویژگی‌های سطحی معین، زیست‌سازگار شناخته شده‌اند.

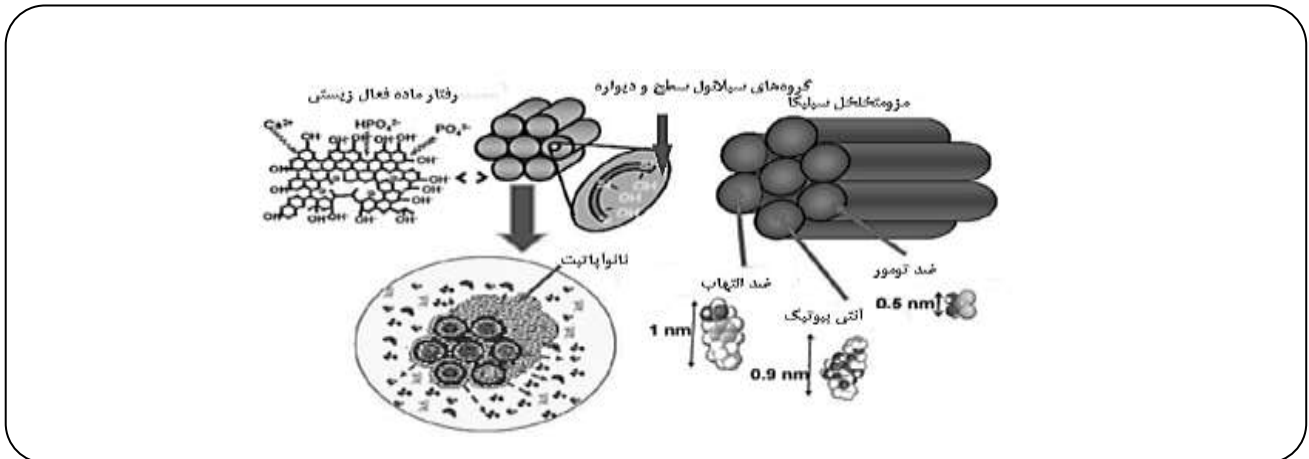
در بسیاری از پژوهش‌های انجام‌شده، سیلیکا به عنوان یک ماده منتخب برای کاربردهای زیستی نانوذره‌های معدنی شناخته شده است [۳]. به طور نمونه: سیلیکای پوشش داده‌شده با نقطه‌های کوانتومی نیمه‌هادی، مانند کادمیم سولفید و سلنید با پایداری بالا، دارای قابلیت تغییر شیمیایی و زیست‌سازگاری بالایی است که برای بسیاری از کاربردهای زیست پزشکی تشخیصی به‌کاربرده می‌شود [۴]. همچنین سیلیکا را به لحاظ خاصیت تشکیل چند سازه^(۱) استخوان، می‌توان در فرمولاسیون کاشتنی‌های^(۲) مصنوعی به کاربرد [۵]. مزومتخلخل سیلیکا

(۱) Composite

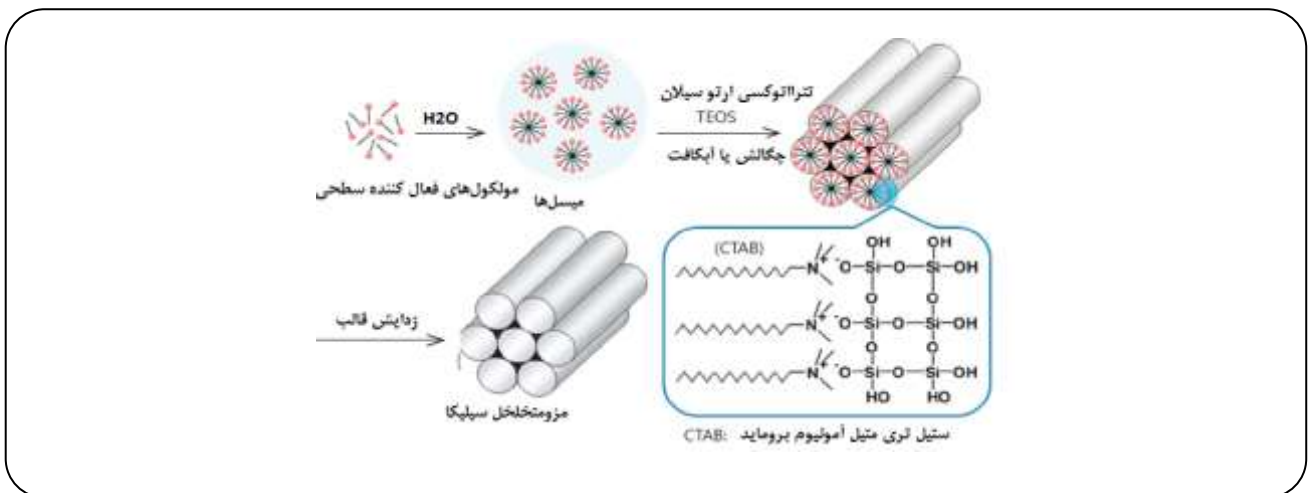
(۲) Implants

(۳) IUPAC

(۴) Self-assembly



شکل ۱- ویژگی‌های مواد مزومتخلخل سیلیکا براساس موارد کاربردشان در زیست فناوری.



شکل ۲- ساخت مواد مزومتخلخل سیلیکا با توجه به ساختار سه بعدی آن‌ها.

ویژگی‌ها و برتری کاربرد مواد مزومتخلخل سیلیکا به عنوان سامانه حمل دارو

به تازگی مواد مزومتخلخل دارای هندسه‌ی باقاعده و منظم، به دلیل توانایی و کارایی گسترده‌اشان، توجه بسیاری از پژوهشگران را به خود جلب کرده‌اند. این مواد کاربردهای گوناگونی، مانند: کاتالیست، جذب سطحی، جداسازی، کاربرد پزشکی، بوم‌شناسی، نانو فناوری، زیست فناوری، صنایع غذایی و دارویی را به خود اختصاص داده‌اند [۱۲]. در سال‌های اخیر استفاده از مزومتخلخل سیلیکا در زمینه دارویی و پزشکی به دلیل دو ویژگی مهم (۱) توانایی بازسازی بافت استخوان [۱۳] و (۲) توانایی‌های حمل دارو [۱۴] بررسی شده است. مواد سیلیکایی مزومتخلخل از طریق

ساختاری منظم، سطح ویژه بزرگ، زیست سازگاری مناسب، اندازه مناسب مزومتخلخل (۲ تا ۵۰ نانومتر) و عامل دارسازی سطح، کاربردهای فراوانی در صنایع غذایی، پزشکی، دارویی و جداسازی و غیره دارند. همچنین گزارش شده است که مزومتخلخل سیلیکا توانایی بارگذاری بیشتر (نسبت به برخی از حامل‌های پلیمری) و رهایش کنترل شده ثابتی دارد [۱۵]. از سوی دیگر، پژوهش‌های انجام شده بیانگر آن است که مواد مزومتخلخل، زیست فعال، زیست سازگار و خاصیت کنترل شده حمل دارو را دارند و از این رو برای رشد سلول و بازسازی استخوان، مناسب هستند. نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا قادر به حمل دارو به طور مستقیم و هدفمند هستند [۱۵].

کنترل شده برخی از داروهای ضد سرطان و ژن‌ها [۲۰، ۲۱] و داروی ضد آلزایمر و پاداکساینده‌ها [۲۲، ۲۳] استفاده شده است.

روش‌های اصلی ساخت مواد مزومتخلخل

روش‌های متنوعی برای ساخت مواد مزومتخلخل گزارش شده‌اند، به طوری که مواد همانندی (به عنوان نمونه: MCM-41، MCM-48، SBA-15، MSU) را می‌توان به وسیله روش‌های گوناگون و فعال‌کننده‌های سطحی گوناگون تهیه کرد. برای هر یک از این روش‌های ساخت، عامل‌هایی را باید تغییر داد [۱۵]. با دانش کافی در مورد روش‌های ساخت، مهندسی اندازه روزنه‌ها، کنترل ریخت‌شناسی و ویژگی‌های ساختاری، می‌توان این مواد را با کیفیت مناسب تولید کرد. افزون بر این، ساخت مواد مزومتخلخل و کنترل آن‌ها را می‌توان با تغییر مجموعه‌ای از عامل‌ها، مانند انواع فعال‌کننده‌های سطحی، سازوکار خاص ساخت و واکنش درونی منبع سیلیکا با مولکول‌های قالب به دست آورد [۲۴]. به عنوان نمونه: مواد M41S، با واکنش درونی مستقیم $S^+ I^-$ ، بین یک یون فعال‌کننده سطحی MOS^(۴) با بار مثبت، و یک منبع سیلیکایی با بار منفی، در محیط پایه ساخته می‌شود. سه نوع سازوکار: قالب بلوری مایع^(۵)، خودآرایی^(۶) و خودآرایی شراکتی^(۷) برای ساخت مواد M41S، بر پایه شرایط ساخت، پیشنهاد شده است [۱۵]. شکل ۳ شمای کلی مسیرهای ممکن برای ساخت MCM-41 را نشان می‌دهد. مواد SBA، با استفاده از فعال‌کننده‌های سطح POS^(۸) (سامانه سازمان یافته بر پایه پلیمر) و از طریق واکنش داخلی غیرمستقیم قالب با منبع سیلیکایی بار مثبت $(S^+ I^-)(X^+ H^+)$ در محیط اسیدی ساخته می‌شوند. از سوی دیگر، واکنش داخلی خنثی بین فعال‌کننده‌های سطح MOS^(۹) و منبع سیلیکای معدنی $(S^0 I^0)$ منجر به ساخت مواد HMS^(۱۰) می‌شود [۱۵]. عامل‌های بسیاری، مانند: pH، بودن یا نبودن مواد افزودنی (به طور نمونه: نمک‌ها، عامل‌های تورم زا، کمک حلال‌ها^(۱۱))، کمک فعال‌کننده‌های سطح^(۱۲) و غیره، غلظت‌ها، منبع سیلیکایی خاص،

مسیر خود آرای ساخته می‌شوند، که در آن ابر-مولکول‌ها، به‌طور عموم فعال‌کننده‌های سطح^(۱)، به عنوان عامل نظارتی^(۲) ساختار ترکیب معدنی عمل می‌کنند. ساختار نهایی مواد مزومتخلخل سیلیکایی بر اساس سازمان‌دهی قالب (فعال‌کننده سطح) طرح‌ریزی شده است و به عامل‌هایی مانند طبیعت شیمیایی، ترکیب فعال‌کننده سطح و شرایط محلول (مانند: غلظت فعال‌کننده سطح، pH، دما، افزودنی‌ها) بستگی دارد [۱۵]. ویژگی‌های مهم مواد مزومتخلخل سیلیکا شامل ساختار پایدار مزومتخلخل، سطح ویژه بزرگ ($1000 \text{ m}^2/\text{g}$)، حجم بزرگ روزنه، اندازه روزنه باقاعده، منظم و قابل تنظیم (۲ تا ۵۰ نانومتر)، ریخت‌شناسی همگن و یکنواخت روزنه، رفتار غیر سمی و زیست سازگار، و قابلیت تغییرپذیری با استفاده از گروه‌های گوناگون مواد شیمیایی آلی در دیواره‌های روزنه، است [۱۶]. تغییر سطح مواد مزومتخلخل با گروه‌های آلی منجر به ایجاد ویژگی‌های بااهمیتی در این مواد می‌شود که آن‌ها را برای کاربرد در سامانه حمل دارو کارآمد می‌سازد. انتخاب و چگونگی عامل‌دار کردن آلی دیواره‌های روزنه به مولکولی که جذب خواهد شد، بستگی دارد [۱۲]. از سوی دیگر این مواد را به دلیل اندازه روزنه باریک و سطح ویژه بزرگ، می‌توان به عنوان جاذب در جداسازی و جذب مولکول‌های فعال زیستی مواد غذایی به کاربرد [۱۷]. مواد مزومتخلخل سیلیکا به دلیل سطح ویژه بزرگ، سطح قابل‌تغییر، و نانو فضاهای محدودشده روزنه، برای تثبیت آنزیم‌ها نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۸]. سامانه‌های رهایش کنترل شده برپایه-نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا^(۳)، قادر به حمل انواع گوناگون مولکول‌های میزبان هستند. در برخی از پژوهش‌ها، ساخت نانوذرهای مزومتخلخل سیلیکا، روش‌های کنترل ویژگی‌های ساختاری و عامل‌داری شیمیایی آن‌ها به منظور کاربردهای زیست دارویی و زیست فناوری مورد بررسی قرار گرفته است، اما پژوهش‌های اندکی درباره برتری‌های کاربرد نانوذرهای مزومتخلخل سیلیکا، زیست سازگاری و سازوکار دریافت آن‌ها توسط سلول میزبان در شرایط آزمایشگاهی انجام شده است [۱]. نانوذرهای مزومتخلخل سیلیکایی برای حمل

(۱) Surfactants

(۲) Regulatory agent

(۳) Mesoporous Silica Nanoparticles (MSN)

(۴) Molecular based organized system

(۵) Liquid crystal templating

(۶) Self-assembly

(۷) Cooperative self-assembly

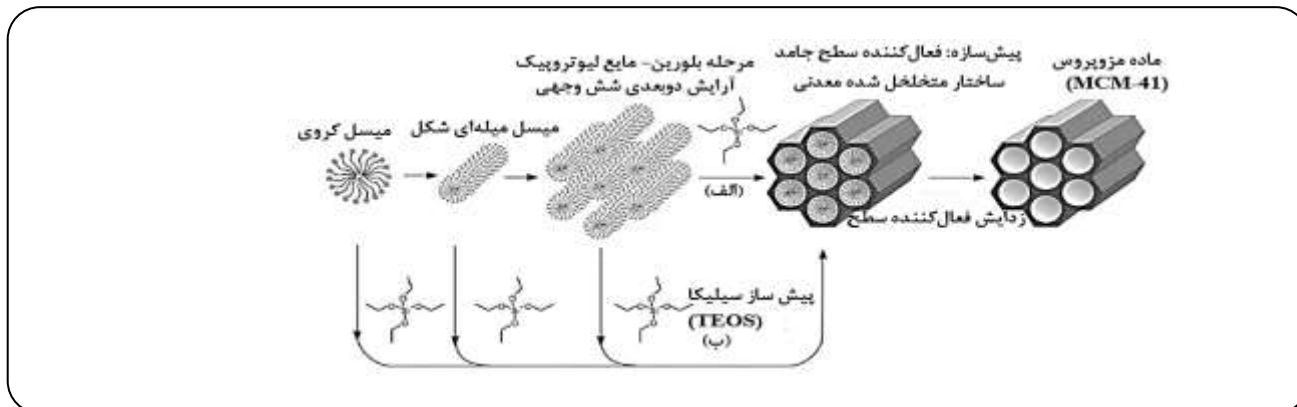
(۸) polymeric based organized systems

(۹) Molecular based organized systems

(۱۰) Hollow mesoporous silica

(۱۱) Co-solvents

(۱۲) Co-surfactant



شکل ۳- شمای کلی مسیرهای امکان‌پذیر برای ساخت MCM-41: الف) مسیر اصلی قالب بلوری مایع و ب) مسیر شراکتی قالب بلوری مایع [۱۵].

آرایش شش وجهی مزومتخلخل استوانه‌ای دارد. ساختار دیواره روزنه‌ها، شامل: یک شبکه نامنظم از پل‌های سیلوکسان و گروه‌های سیلانول است، که به صورت هسته‌های واکنش‌گر در برابر مواد شیمیایی خارجی عمل کرده و بستری مناسب برای جذب کنترل شده و رهایش مولکول‌های آلی است. در جدول ۱ نتیجه‌های به دست آمده از کاربرد سامانه‌های مزومتخلخل دارو/جامد، به طور خلاصه آورده شده است [۱۲].

در این بخش به شرح گروه‌های دیگر مواد مزومتخلخل M41S و SBA که شامل SBA-1، SBA-16، SBA-15، SBA-3، HMS و MSU است، پرداخته می‌شود. این مواد نیز برای حمل دارو استفاده شده‌اند و در جدول ۱ به مواردی از کاربردهای آنها اشاره شده است.

مواد مزومتخلخل بر پایه M41S

اولین بررسی در سامانه‌های حمل دارو، با استفاده از Si-MCM-41 به وسیله والت رگی^(۳) و همکاران در سال ۲۰۰۰ میلادی انجام شد [۱]. کاولارو^(۴) و همکاران مزومتخلخل سیلیکا را برای حمل داروهایی همانند: دیفلونیزال، ایبوپروفن، ایبوپروفن و نمک سدیمش و ناپروکسن به کاربردند [۲۸]. کیو و همکاران یک سامانه مزومتخلخل MCM-41 دارای داروی کاپتوپریل محلول در آب را بررسی کردند [۲۹]. نیزد - کویردو - باربا^(۵) و همکاران MCM-48 و LP-1a3d را برای حمل داروی ایبوپروفن و اریترومايسين

حلال، دما و غیره، در ساخت مزومتخلخل‌ها دخالت دارند [۲۵]. روش کلی آماده‌سازی قالب مواد مزومتخلخل، با انحلال مولکول‌های قالب در حلال (با توجه به pH، افزودنی‌ها، دما و غیره) و افزودن منبع سیلیکا (تترااتوکسی‌ارتوسیلان، متاسیلیکات، سیلیکای گازی و غیره) انجام می‌شود. پس از سپری شدن مدت زمان اختلاط در یک دمای معین، که منجر به آبکافت و پیش چگالش^(۱) می‌شود، دما (برخی زمان‌ها با تیمار گرمایی^(۲)) یا ساخت با استفاده از ریز موج، افزودنی‌ها یا تغییر در pH در فرایند تقطیر مستقیم افزایش خواهد یافت. در مرحله بعد فرآورده‌های بازیافت شده، شستشو و خشک خواهند شد. سرانجام قالب به وسیله روش‌های آهکی کردن و/یا سایر روش‌های استخراج زدوده می‌شود. روش آهکی شدن به دلیل اهمیت محیط زیست و اقتصادی برتری داده می‌شود، اگر چه روش استخراج کاملی نیست [۲۶] و نمی‌توان آن را برای انواع فعال‌کننده‌های سطح و مواد به کاربرد.

سامانه‌های مزومتخلخل سیلیکا برای رهایش انواع داروهای حمل شده

این سامانه‌ها به دلیل پایداری گرمایی و شیمیایی بالا، سطح ویژه بزرگ، و قابلیت سازگاری مناسب با دیگر مواد، کاربرد گسترده‌ای در جذب سطحی، تثبیت آنزیم و حمل دارو دارند [۲۷]. MCM-41 یکی از مواد مزومتخلخل بسیار با اهمیت برای حمل دارو است که

(۱) Precondensation and hydrolysis

(۲) Hydrothermal

(۳) Vallet-Regi

(۴) Cavallaro

(۵) Lz-quierdo-Barba

جدول ۱- مقایسه سامانه‌های متنوع مزومتخلخل حمل دارو - جامد.

| مراجع | بارگذاری (wt%) | دارو | قطر روزنه (Å) | مزومتخلخل جامد |
|-------|----------------|----------------------|---------------|----------------------------------|
| [۲۸] | ۸٫۷ | دیفلونیزال | ۴۳ | AlSi-MCM-41 ^(۱) |
| [۲۸] | ۷٫۳ | ناپروکسن | ۴۳ | AlSi-MCM-41 |
| [۲۸] | ۶٫۴ | ایبوپروفن | ۴۳ | AlSi-MCM-41 |
| [۲۸] | ۶٫۹ | ایبوپروفن - نمک سدیم | ۴۳ | AlSi-MCM-41 |
| [۲۹] | ۳۲٫۵ | کاپتوپریل | ۲۷٫۹ | Si-MCM-41 ^(۲) |
| [۳۰] | ۲٫۹ | ایبوپروفن | ۲۵ | Si-MCM-41-Al |
| [۳۱] | ۳٫۸۸ | آسپرین | ۳۵٫۹ | Si-MCM-41-Al |
| [۳۲] | ۲۰٫۰ | جنتامایسین | ۶۱ | Si-SBA-15 |
| [۳۳] | ۳۴ | اریترومایسین | ۸۸ | Si-SBA-15 |
| [۳۳] | ۱۳ | اریترومایسین | ۸۲ | Si-SBA-15-C8T ^(۳) |
| [۳۳] | ۱۵ | اریترومایسین | ۵۴ | Si-SBA-15-C8T- C18ACE |
| [۳۴] | ۱۴٫۶ | ایبوپروفن | ۸۶ | Si-SBA-15 ^(۴) |
| [۳۴] | ۱۶٫۹ | ایبوپروفن | ۸۶ | Si-SBA-15- APTMS-O |
| [۳۴] | ۲۰٫۶ | ایبوپروفن | ۷۸ | Si-SBA-15- APTMS-P |
| [۳۴] | ۹٫۹ | سرم گاوی-آلبومین | ۸۶ | Si-SBA-15 |
| [۳۴] | ۲۸٫۵ | سرم گاوی-آلبومین | ۸۶ | Si-SBA-15-APTMS-O ^(۵) |
| [۳۴] | ۱٫۱ | سرم گاوی-آلبومین | ۷۸ | Si-SBA-15- APTMS-P |
| [۳۴] | ۲۴ | آموکسی سیلین | ۴۹ | Si-SBA-15 |
| [۳۵] | ۷۴٫۴ | ایبوپروفن | ۲۶٫۷ | MCM-41 |
| [۳۶] | ۳۵٫۹ | ایبوپروفن | - | HMS ^(۶) |
| [۳۷] | ۹۶٫۹ | ایبوپروفن | ۲۷٫۱ | HMS |
| [۳۷] | ۷۶٫۸ | ایبوپروفن | ۲۵٫۲ | HMS-N- TES ^(۷) |
| [۳۷] | ۷۴٫۲ | ایبوپروفن | ۲۴٫۶ | HMS-NN- TES ^(۸) |
| [۳۷] | ۷۰٫۹ | ایبوپروفن | ۲۴٫۷ | HMS-NNN- TES ^(۹) |

(۱) Al Incorporation to the MCM-41 Framework, (۲) Mesoporous Silica MCM-41

(۳) Modified Mesoporous Material by Anchoring Hydrocarbon Chain, (۴) Mesoporous SBA-15 Framework

(۵) Mesoporous SBA-15 Functionalized by 3-Aminopropyl-trimethoxysilane (APTMS), (۶) Hollow Mesoporous Silica (HMS)

(۷) Hollow Mesoporous Silica Spheres using Tris-chelating N-ligands, (۸) Hollow Mesoporous Silica Spheres using Tris-chelating NN-ligands

(۹) Hollow Mesoporous Silica Spheres using Tris-chelating NNN-ligands

ادامه جدول ۱- مقایسه سامانه‌های متنوع مزومتخلخل حمل دارو - جامد.

| مراجع | بارگذاری (wt%) | دارو | قطر روزه (Å) | مزومتخلخل جامد |
|-------|----------------|--------------------------|--------------|----------------------------|
| [۳۸] | - | پنتاپتید | ۴۲ | Si-MSU |
| [۳۹] | ۴۱ | ایوپروفن | ۳۳ | MCM-41 |
| [۳۹] | ۳۳ | ایوپروفن | ۲۶ | SBA-1 |
| [۳۹] | ۲۵ | ایوپروفن | ۱۸ | SBA-3 |
| [۴۰] | ۱۴٫۳ | ZnNIA | ۸۵ | SBA-16 |
| [۴۰] | ۱۸٫۳ | ZnPCB | ۸۵ | SBA-16 |
| [۴۱] | ۲۸٫۷ | ایوپروفن | ۳۶ | MCM-48 |
| [۴۱] | ۲۰٫۱ | ایوپروفن | ۵۷ | LP-Ia3d ^(۱) |
| [۴۱] | ۲۸ | اریترومایسین | ۳۶ | MCM-48 |
| [۴۱] | ۲۸ | اریترومایسین | ۵۷ | LP-Ia3d |
| [۴۲] | ۶۴ | ردامین B | ۲۸ | HMSNP ^(۲) |
| [۴۲] | ۵۲ | ردامین B | ۲۰٫۲ | BMSNP ^(۳) |
| [۴۲] | ۵۰ | ردامین B | ۳۲ | CMSNP ^(۴) |
| [۴۲] | ۱۳ | کلستین | ۲۸ | HMSNP |
| [۴۲] | ۲۲٫۵ | کلستین | ۲۰٫۲ | BMSNP |
| [۴۲] | ۱۸ | کلستین | ۳۲ | CMSNP |
| [۴۳] | ۹۳ | رامپریل | ۸۱٫۴ | SBA-15 |
| [۴۴] | ۷۱ | دوکسوروبیسین | ۳۱٫۲ | F-HMS ^(۵) |
| [۴۵] | ۷ | جمسیتابین ^(۶) | ۷۰٫۶ | SBA-15 nanorods |
| [۴۵] | ۲۱٫۶۵ | جمسیتابین | ۵۴ | NH ₂ -SBA-15 |
| [۴۵] | ۱۹٫۵۸ | جمسیتابین | ۵۴ | N(OH) ₂ -SBA-15 |
| [۴۵] | ۶ | جمسیتابین | ۵۴ | 3N-SBA-15 |
| [۴۶] | ۶۶٫۴ | امودین ^(۷) | ۶۵٫۷ | SBA-15 |
| [۴۷] | - | کاپتوپریل | ۷۵٫۹ | SBA-15 |

(۱) Highly Ordered Three Dimensional La3d Mesoporous, (۲) Hexagonal-symmetry (HMSNP)

(۳) Blackberry-like MSNPs (BMSNP), (۴) Chrysanthemum-like MSNPs (CMSNP)

(۵) Fluorescence Mesoporous Silica Hollow Nanoellipsoids, (۶) Gemcitabin

(۷) Emodin

مزومتخلخل وجود دارند و این گروه‌ها می‌توانند پیوندهای بین مولکولی ضعیف هیدروژنی را با دارو ایجاد کنند. بنابراین گروه‌های عامل روی سطح SBA-15، به منظور ایجاد واکنش داخلی با داروها، برای حمل کنترل شده دارو بسیار با اهمیت هستند [۳۴]. همچنین داودریو^(۶) و همکاران، SBA-15 عامل دار شده را برای بارگذاری داروی اریترومیسین به کار بردند. نتیجه‌ها بیانگر آن بود که میزان بارگذاری داروی اریترومیسین در SBA-15 عامل دار شده، ۱۳ درصد است [۳۳].

سانگ^(۷) و همکاران مواد مزومتخلخل SBA-15 عامل دار شده با گروه‌های عامل آمینی را برای حمل ایبوپروفن و سرم گاوی آلبومین مورد بررسی قرار دادند [۳۴]. نتیجه‌ها بیانگر آن بود که ظرفیت جذب و رفتار رهایش دارو به شدت بستگی به ویژگی‌های گوناگون سطح دارد.

زلانک^(۸) و همکاران [۴۰]، دو کمپلکس باکتری کش ZnNIA^(۹) و ZnPCB^(۱۰)، را روی SBA-16 تثبیت کرده و رهایش این دو کمپلکس باکتری کش را از حامل SBA-16 مورد بررسی قرار دادند. رهایش این دو کمپلکس باکتری کش در آب یون‌زدایی شده بررسی شد.

مواد مزومتخلخل HMS

کره‌های مزومتخلخل توخالی HMS، برتری‌های بسیاری در نفوذ جرمی، حمل دارو و کاتالیزور دارند. زاوو^(۱۱) و همکاران مسیر آسانی را برای تهیه HMS گزارش کردند و آن را برای ذخیره و حمل داروی ایبوپروفن به کار بردند. نتیجه‌ها بیانگر آن بود که ظرفیت ذخیره این دارو در HMS از MCM-41 بیش‌تر بود [۳۷]. همچنین بررسی‌های بیشتری روی داروهای دیگری مانند آسپرین و جنتامایسین انجام شد. نتیجه‌ها بیانگر آن بود که دلیل ظرفیت بالای بارگذاری داروی آسپرین در مواد مزومتخلخل MCM-41 و MCM-48، سطح ویژه و حجم بالای روزنه در این حامل‌های دارویی است. فرایند رهایش آسپیرین از هر یک از مزومتخلخل‌های HMS،

مورد بررسی قرار دادند و بررسی‌ها نشان داد که هر دو ماده یاد شده حامل‌های مناسبی برای این داروها هستند [۴۱]. تغییر آلی سیلیکات‌ها منجر به کنترل دقیق ویژگی‌های سطح و اندازه روزنه‌های ذره‌های مزومتخلخل برای کاربردهای خاص و پایداری این مواد نسبت به آبکافت می‌شود [۱۲]. تغییر آلی سطح با استفاده از گروه آمینوپروپیل در دو نوع MCM-41، که دارای اندازه روزنه‌های گوناگونی بودند، منجر به کنترل سرعت حمل ایبوپروفن از مواد مزومتخلخل سیلیکایی شد [۱۲]. زنگ^(۱) و همکاران بررسی همانندی را روی سطح مواد MCM-41 تغییر یافته با گروه‌های آلی آمینوپروپیل به منظور حمل داروی آسپرین انجام دادند. نتیجه‌ها نشان داد که ویژگی‌های رهایش این سامانه حمل دارو، تحت تأثیر مقدار و توزیع گروه‌های آمینوپروپیل موجود در دیواره روزنه و ساختار منظم مواد مزومتخلخل است [۳۱].

مواد مزومتخلخل بر پایه SBA

SBA-15 ماده مزومتخلخل با اهمیت دیگری است که دارای اندازه روزنه بزرگ‌تر، کنترل شده و وضعیت مکانی^(۳) شش ضلعی بسیار منظم است [۳۲]. بنابراین SBA-15 محدودیت کم‌تری برای حمل مولکول‌های بزرگ دارد.

داودریو^(۳) و همکاران مزومتخلخل سیلیکا SBA-15 را به عنوان سامانه‌ای برای حمل داروی جنتامایسین به کار بردند [۳۲]. در این پژوهش، دو روش برای ارزیابی حمل دارو به کار برده شد، یکی روش پودر آهکی شده^(۴) و دیگری روش شکل یافته دیسکی^(۵). نتیجه‌های به دست آمده از این پژوهش نشان داد که تفاوت دارای اهمیتی بین این دو روش نیست. والت رگی و همکاران پادزیست آموکسی‌سیلین را در SBA-15 بارگذاری کردند [۳۵]. شواهد بیانگر این بود که مقدار ورود دارو در درون ماتریس متخلخل SBA-15 به شدت، به حلال، pH و غلظت آموکسی‌سیلین بستگی داشت. در SBA-15 عامل دار نشده، گروه‌های سیلانول تنها در روی سطح دیواره‌های کانال‌های

(۱) Zeng

(۲) Topology

(۳) Daodrio

(۴) Calicined powder

(۵) Disk conformed

(۶) Daodrio

(۷) Song

(۸) Zelenak

(۹) Zn₃(benzoate)₆(nicotinamide)₂(۱۰) Zn (benzoate)₂(3-pyridinemethanol)₂_n

(۱۱) Zhu

مزومتخلخل‌هایی که در سامانه‌های حمل دارو به کار برده می‌شوند، فعالیت زیستی مسئله مهمی برای توانایی کاربرد آن‌ها است. گومز-وگا^(۵) و همکاران برای نخستین بار فعالیت زیستی فیلم‌های مزومتخلخل سیلیکای پوشش داده شده با Ti6Al4V را بررسی کردند. این مواد در سیال مشابه بدن آزمایش شدند، و نتیجه‌ها نشان داد که پوشش‌ها پس از گذشت ۷ روز آپاتیت را ایجاد کردند [۵۱، ۵۰]. در این پژوهش، بررسی فعالیت زیستی روی مواد SBA-15، MCM-41، MCM-48 انجام شد. جدول ۲، ویژگی‌های این سه ماده و فعالیت زیستی آن‌ها را نشان می‌دهد [۵۰].

نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا

دانش نانو، نانو مواد، فن نانو و واژه‌های همانند نانویی، عبارت‌های نانویی هستند که طی دهه گذشته توسعه یافته‌اند. از میان مواد نانویی، نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکایی، توجه بسیاری را به خود جلب کرده است که به دلیل ویژگی‌های خاص آن‌ها، مانند سطح ویژه بزرگ، (بیش از ۱۰۰۰ مترمربع بر گرم)، اندازه قطر روزنه قابل تنظیم، توزیع اندازه روزنه، پایداری گرمایی بالا، حجم روزنه بزرگ، سادگی قابلیت عامل‌داری سطح با ارگانوسیلان‌ها است [۱]. نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا از طریق آبکافت و چگالش ماده پیش‌ساز سیلیکایی (به طور ویژه تتراتوکسی‌سیلان) در محیط بازی یا اسیدی و در حضور عامل‌های تعیین‌کننده ساختار، تهیه می‌شوند. مولکول‌هایی که به عنوان قالب برای ایجاد ساختار مورد نظر به کار می‌روند، به طور معمول فعال‌کننده‌های سطح دارای زنجیره‌های آلی آب‌گریز و گروه‌های سر آب دوست هستند (همانند ستیل‌تری‌متیل‌آمونیم بروماید که به طور ویژه به شکل ساختارهای بسیار پیچیده در آب خود-آرایی می‌شوند). زنجیره‌های این مولکول‌های دوگانه دوست^(۶) در درون ناحیه‌های آب‌گریز تجمع یافته، درحالی‌که گروه‌های سر بر روی حد فاصل جداسازی فاز، در تماس با مولکول‌های آب قرار می‌گیرند. فعال‌کننده‌های سطح با ساختارهای گوناگون در محیط آبی سازش می‌یابند [۱].

ساخت نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا

ساخت نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا بر اساس تشکیل مزوفازهای بلوری مایع از مولکول‌های بی‌شکلی است که

MCM-48 و MCM-41 نشان داد که همه این حامل‌ها قادر به رهایش کنترل شده‌ی داروی آسپرین هستند. همچنین رهایش دارو از این مزومتخلخل‌ها از سازوکار نفوذ قانون فیک پیروی می‌کرد [۱۲].

MSU و دیگر مواد مزومتخلخل

تور-پتیل^(۱) و همکاران MSU را برای ذخیره داروی پنتاپتید به کار بردند [۳۸]. آن‌ها دریافتند که پنتاپتید را می‌توان در مزومتخلخل سیلیکا محبوس کرد و بی‌درنگ با شستشوی ماده مزومتخلخل بارگذاری شده در دی‌متیل‌فرمامید، دارو را آزاد کرد. لتو^(۲) و همکاران ذره‌های میکروسیلیکون مزومتخلخل کربنی زه شده را به عنوان حامل برای دو داروی، ایبوپروفن و آنتی‌پیرین به کار بردند. نتیجه‌های پژوهش نشان داد که میزان بارگذاری این داروها در ذرات میکروسیلیکون، به ترتیب، ۳۳٪ و ۲۸٪ بود [۴۸]. ترویان^(۳) و همکاران [۴۹] با استفاده از روش مایع یونی در دمای اتاق (RTIL)^(۴)، نانوذره‌های سیلیکای مزومتخلخل را در نوع‌های گوناگون ریخت‌شناسی ذره‌ها، شامل کره‌ای، میله‌ای، بیضوی، و لوله‌ای ساختند. آن‌ها گزارش کردند که این مواد را می‌توان به عنوان نانو حامل‌های کنترل‌کننده رهایش دارو به منظور رهایش مایع‌های یونی ضد باکتری علیه *Escherichia coli K12* به کار برد. نتیجه‌های به دست آمده از پژوهش‌های گوناگون نشان می‌دهد که این مواد مزومتخلخل ظرفیت بالایی برای بارگذاری دارو دارند، به طوری که مقدار بارگذاری دارو در این مواد می‌تواند به بیش از ۹۷٪ برسد [۱۲]. عامل‌های گوناگون و مؤثر در بارگذاری دارو، شامل ساختار روزنه، عامل گذاری سطح، ریخت‌شناسی، اندازه مولکول دارو، و حلال مناسب برای بارگذاری دارو است. مواد مزومتخلخل توخالی سیلیکا (HMS)، به دلیل دارا بودن ساختار روزنه‌ای توخالی، بیش‌ترین میزان بارگذاری را برای انواع داروها نشان داده‌اند.

زیست‌سازگاری مزومتخلخل سیلیکا/سامانه دارویی

دو ضرورت اصلی یک سامانه حمل دارو، که می‌تواند امکان کاربردهای جراحی و درمانی یک ماده زیست‌پلیمری را تعیین کند، شامل زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب پذیری است. برای

(۱) Peteilh

(۲) Lehto

(۳) Trewyn

(۴) Room-temperature ionic liquid

(۵) Gomez-Vega

(۶) Zn₃(benzoate)₆(nicotinamide)₂

جدول ۲- رفتار فعالیت زیستی، پارامترهای ترکیبی، و بافتی در نمونه‌های MCM-48، MCM-41، SBA-15.

| مواد | رفتار فعالیت زیستی | SBF ^(۱) (روز) | S _{BET} ^(۲) (m ² /g) | D _p ^(۳) (nm) | V _p ^(۴) (cm ³ /g) | SiOH (mmol/m ²) |
|--------|--------------------|--------------------------|---|------------------------------------|--|-----------------------------|
| SBA-15 | دارد | ۳۰ | ۷۸۷ | ۸٫۸ | ۱٫۰۵ | ۱۲/۷۱×۱۰ ^{-۳} |
| MCM-48 | دارد | ۶۰ | ۱۱۶۶ | ۳٫۶ | ۱٫۰۵ | ۱۲/۸۶×۱۰ ^{-۳} |
| MCM-41 | ندارد | ۶۰ | ۱۱۵۷ | ۳٫۶ | ۰٫۹۸ | ۲/۱۶×۱۰ ^{-۳} |

(۱) Simulated Body Fluid

(۲) Brunauer-Emmett-Teller (BET), سطح ویژه محاسبه شده است و از جذب مولکول‌های گاز توسط سطح جامد محاسبه می‌شود.

(۳) Diameter of pore

(۴) Volum of pore

حجم روزنه ($>0.9 \text{ m}^3/\text{g}$) در نانوذره‌های مزومتخلخل خیلی بزرگ است، که این امر موجب بارگذاری زیاد دارو می‌شود.

- دو سطح عامل‌دار: نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا دارای دو سطح درونی (مانند روزنه‌های سیلندری) و سطح بیرونی (مانند سطح ذره) هستند. این ویژگی موجب عامل‌داری انتخابی سطح‌های بیرونی و درونی نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا با استفاده از دو نوع گروه عامل متفاوت می‌شود.

- ساختار متخلخل یگانه: بسیاری از مواد حامل دارویی، ساختارهای متخلخل متصل به هم دارند، مانند: درخت‌سان‌ها^(۴) که ساختار متخلخل منشعب دارند و لیپوزوم‌ها که دارای یک هسته مرکزی توخالی بزرگ و یک پوسته متخلخل هستند. در این نوع از حامل‌ها، هنگامی که برخی از روزنه‌ها پوشش مناسبی نداشته باشند، مولکول‌های مهمان کپسوله شده می‌توانند از بین تخلخل‌های متصل به هم ماتریس، نشت کنند. نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا در مقایسه با لیپوزوم‌ها و درخت‌سان‌ها، ساختار متخلخل دویعدی، شش وجهی، و شبیه به کندوی عسل دارند. این نانوذره‌ها دارای روزنه‌هایی سیلندری شکلی هستند که از یک انتهای کره به سمت دیگر امتداد یافته‌اند و بین کانال‌های متخلخل و مجزای آن‌ها ارتباط درونی وجود ندارد. در نتیجه هیچ‌گونه نشتی از ماده مزومتخلخل به محیط بیرون رخ نمی‌دهد، مگر آن که پوشش کامل نباشد.

- شکل ذره: نتیجه‌های به دست آمده از پژوهش‌های انجام شده روی نانوذره‌ها نشان می‌دهد که شکل ذره در شرایط آزمایشگاهی بر روی تجمع و پراکنش نانوذره‌های متخلخل تأثیر می‌گذارد. برای بررسی چگونگی تأثیر شکل ذره، روش‌های گوناگونی

به عنوان قالب‌هایی برای پلیمریزاسیون^(۱) در - ج^(۲) ارتوسیلیسیک اسید به کار می‌روند (شکل ۴). ساخت این ماده در هر دو شرایط اسیدی و بازی امکان‌پذیر است. منبع سیلیکایی می‌تواند سیلیکای مذاب، سدیم سیلیکات یا یک تتراالکیل‌اکسایدسیلان باشد. به منظور تجمع مزوفازهای منظم، ساخت نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا در غلظت پایین فعال‌کننده سطح انجام می‌شود، که به شدت به برهم‌کنش بین فعال‌کننده سطح کاتیونی و افزایش اولیگومرهای آنیونی ارتوسیلیسیک اسید بستگی دارد [۱۶]. شکل ۴ شمایی از مرحله‌های ساخت نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا را نشان می‌دهد.

ویژگی‌های منحصربه‌فرد نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا به شرح زیر است [۱]:

- اندازه ذره قابل تنظیم: اندازه ذره‌های نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا از ۵۰ تا ۳۰۰ نانومتر قابل تنظیم است که می‌تواند منجر به فروری^(۳) آسان آن‌ها به وسیله سلول‌های حیوانی و گیاهی شده، بدون آن‌که سمیت چشمگیری ایجاد کند.

- اسکلت محکم و پایدار: در مقایسه با حامل‌های دارویی بر پایه پلیمر، نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا بسیار مقاوم به گرما، تنش مکانیکی، pH و تخریب‌های ناشی از آبکافت هستند.

- اندازه روزنه قابل تنظیم و یکنواخت: توزیع اندازه روزنه نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا خیلی محدود است. همچنین قطر روزنه را می‌توان بین ۲ تا ۶ نانومتر تنظیم کرد. این ویژگی موجب تنظیم مناسب بارگذاری مولکول دارو و بررسی بهتر رهایش آن می‌شود.

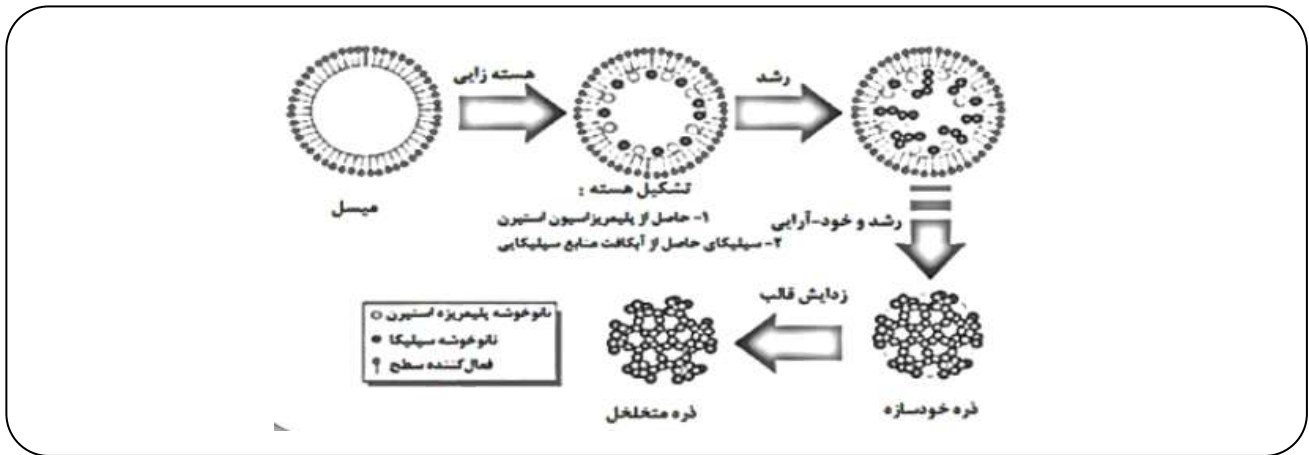
- حجم روزنه و سطح ویژه بزرگ: سطح ویژه کل ($>900 \text{ m}^2/\text{g}$) و

(۱) Polymerization

(۲) In-Situ

(۳) Endocytosis

(۴) Dendrimers



شکل ۴- تصویری از مرحله‌های تشکیل نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا.

گسترده‌ای دارند. سطح آن‌ها از گروه‌های سیلانولی پوشیده شده است که موجب شده تا عامل‌داری سطح روزنه مواد مزومتخلخل قابل تنظیم باشد. عامل‌داری سطح مواد مزومتخلخل سیلیکا، ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی این مواد را به طور چشمگیری تغییر می‌دهد. به طور مثال، سطح مواد مزومتخلخل می‌تواند با گروه‌های سولفونیک اسید حاصل از گروه‌های مرکاپتولی اکسید شده، تغییر داده شود (شکل ۵ (a و a')). همچنین مواد مزومتخلخل سیلیکای تغییر یافته با گروه عامل آلدئیدی را می‌توان به وسیله واکنش مزومتخلخل سیلیکای عامل‌دار شده با گروه عامل آمینی، و گلوٹارآلدئید (شکل ۵ (b)) به دست آورد. از این رو ویژگی‌های گروه‌های عامل می‌تواند واکنش‌های داخلی گوناگونی مانند پیوند هیدروژنی، جذب الکتروستاتیک، یا پیوند کووالانسی را با مولکول‌های میزبان ایجاد نماید. همان‌گونه که در شکل ۵ دیده می‌شود، یک ارگانوآلکوکسی سیلان با گروه سیانولی موجود در سطح مزومتخلخل تغییر داده شد، و گروه‌های تغییر یافته در حضور سولفوریک اسید، به عنوان کاتالیست، طی آبکافت توسط گروه‌های اسیدی تغییر داده شدند (مرحله b و b'). همچنین مرحله c و c' شکل ۵، روش دیگر آبکافت را نشان می‌دهد که با تغییر پیوندهای استری موجود در استر سیلان‌ها به وسیله گروه‌های اسیدی صورت می‌گیرد. گروه‌های عامل کربوکسیلاتی برای اتصال به آنزیم‌هایی که به طور مثبت باردار شده‌اند، سودمند هستند (شکل ۵). مرحله d و d' شکل ۵، گروه‌های اپوکسیدی را در واکنش با گروه‌های آمینی مولکول‌های یک آنزیم نشان می‌دهد، به طوری که در اتصال آنزیم حلقه اپوکسید باز شده است.

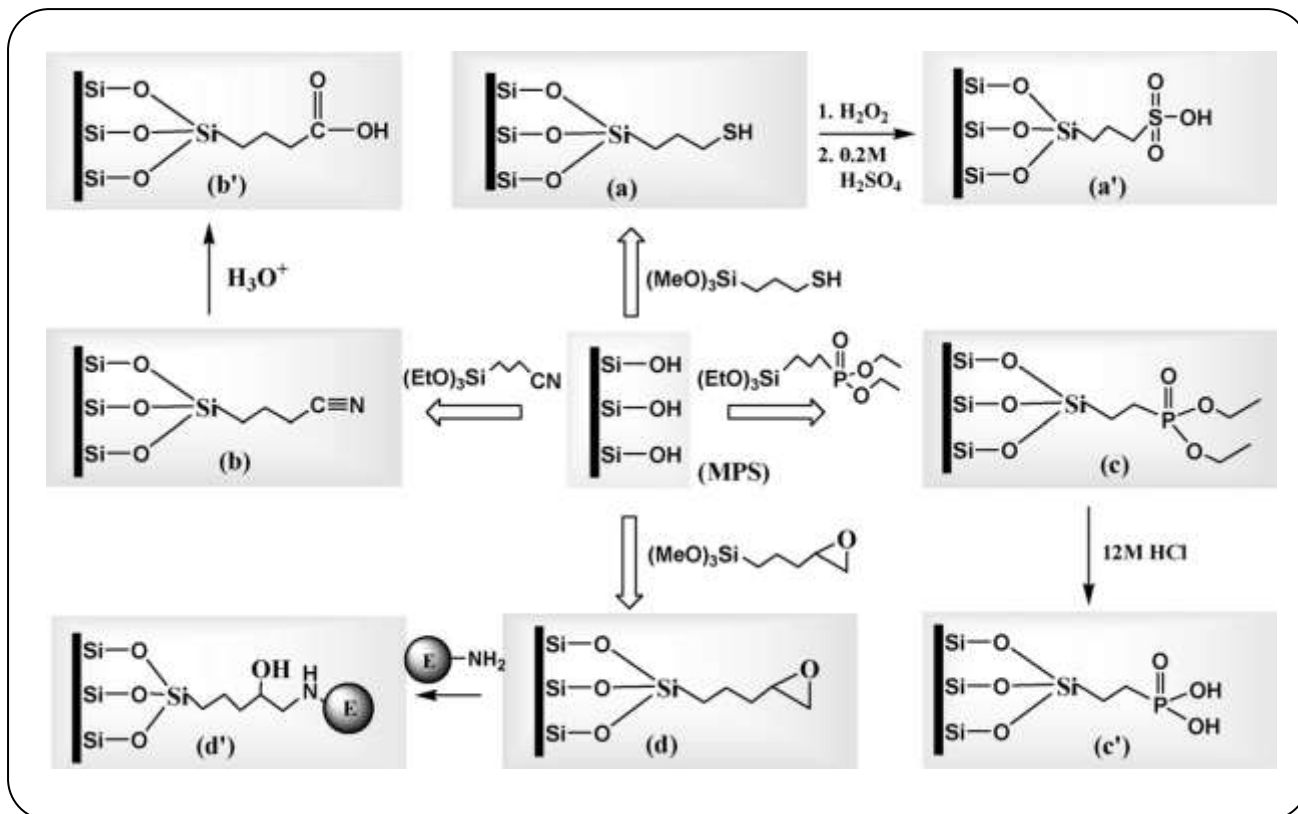
برای تنظیم شکل ذره در مواد مزومتخلخل سیلیکایی انجام شد و دیده شد که فعالیت ضد میکروبی نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا از شکل نانوذره تأثیر می‌پذیرد.

برتری‌ها و کمبودهای نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا

نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا سامانه‌های حمل مناسبی برای انواع داروهای آب دوست یا آب گریز شناخته شده‌اند و فرصت‌های شایان توجهی برای درمان سرطان و سایر بیماری‌های چالش برانگیز ایجاد کرده‌اند. برای این نانوذره‌های سیلیکایی برتری‌های فراوانی از جمله چندکاربردی بودن، بدون سمیت، زیست سازگاری، زیست تخریب‌پذیری، سطح ویژه بزرگ، حجم روزنه مناسب، توزیع یکنواخت مولکول‌های مهمان در فضای تخلخل، توانایی کنترل بار سطح، و توزیع مناسب در سراسر بدن گزارش شده است. نقص اصلی نانوذره‌های سیلیکا به تراکم گروه‌های سیلانول موجود در سطح این نانوذره‌ها نسبت داده شده است که با سطح فسفولیپیدهای غشاهای گلبول قرمز خون واکنش داده و منجر به همولیز می‌شوند. نقص دیگر این نانوذره‌ها در ارتباط با تغییرهای متابولیکی (سوخت و ساز) است که به وسیله نانوذره‌های سیلیکای متخلخل ایجاد شده و منجر به ایجاد و افزایش ملانوم می‌شود [۵۲].

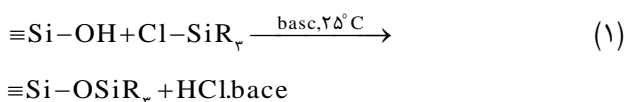
عامل‌داری نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا

عامل‌داری سطح نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا به منظور افزایش ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی آن‌ها انجام می‌شود. همان‌گونه که اشاره شد، مواد مزومتخلخل سیلیکا سطح ویژه



شکل ۵ - تغییر سطح مواد مزومتخلخل با گروه‌های عامل گوناگون (۱) مواد مزومتخلخل با گروه‌های سولفونیک اسید به دست آمده از اکسیداسیون گروه‌های مرکابتو (۲ (a' و a) گروه‌های کربوکسیلیک به دست آمده از آبکافت گروه‌های سیانو (b و b') (۳) گروه‌های فسفریک اسید به دست آمده از آبکافت دی اتیل استرسیلان‌ها (c و c') و (۴) گروه‌های اپوکسید در واکنش با گروه‌های آمینی مولکول‌های یک آنزیم از طریق واکنش باز کردن حلقه اپوکسید (d و d').

در این روش پس از بین بردن یا زدودن فعال‌کننده سطح، ارگانوسیلان‌ها را می‌توان با استفاده از تری کلرو- یا تری آلکوکسی - ارگانوسیلان‌ها به گروه‌های سیلانول موجود در سطح مزومتخلخل (به وسیله بازروانی) متصل کرد. مجموعه‌ای از ارگانوسیلان‌ها شامل آمین، تیول، کلراید، سیانو، استر، آلدئید، اپوکسی، انیدرید، ایزوسیاناتو، فسفو، ایمیدازول، آمونیوم، آکریل، آلکیل، و فنیل برای کاربرد در روش پیوندزنی، به طور تجاری در دسترس هستند. عامل‌داری سازی سطح به روش پیوندزنی با واکنش سیلیله سازی انجام می‌شود. این واکنش به وسیله یکی از سه روش زیر صورت می‌گیرد (معادله‌های (۱) تا (۳)):



دو روش اصلی برای عامل‌داری سازی سطح مواد مزومتخلخل سیلیکایی به وسیله گروه‌های عامل آلی وجود دارد که روش پیوندزنی پس از - ساخت^(۱) و چگالش - هم‌زمان^(۲) نام‌گذاری شده است [۲].

روش پیوندزنی^(۳)

پیوندزنی یک نوع روش پس از - ساخت است که به منظور تغییر سطح ماده مزومتخلخل سیلیکایی از پیش ساخته شده، به کار برده می‌شود. در این روش، اتصال گروه‌های عامل به سطح ماده مزومتخلخل پس از بین بردن فعال‌کننده سطح انجام می‌شود. در این فرایند گروه‌های سیلانول فراوان موجود در سطح ماده مزومتخلخل سیلیکا به عنوان نقطه‌های اتصال مناسب برای عامل‌داری سازی با گروه‌های عامل آلی به کار می‌روند (شکل ۶).

(۱) Post-synthesis grafting

(۳) Grafting methods

(۲) Co-condensation

پیوندزنی انتخابی - درجا^(۱) امکان‌پذیر است [۲]. به این ترتیب که در مرحله اول روش پیوندزنی انتخابی - درجا، روزنه‌ها با فعال‌کننده سطح پر می‌شوند و از طریق مجاورت مزومتخلخل دارای فعال‌کننده سطح (به عنوان قالب) با یک محلول تری‌متیل‌سیلیل کلرید، عامل‌دارسازی سطح خارجی انجام می‌شود. سپس قالب یا همان فعال‌کننده سطح استخراج شده و سرانجام سطوح داخلی روزنه به وسیله فنیل‌پروپیل‌دی‌متیل‌کرو سیلان عامل‌دار می‌شوند.

روش چگالش - هم‌زمان

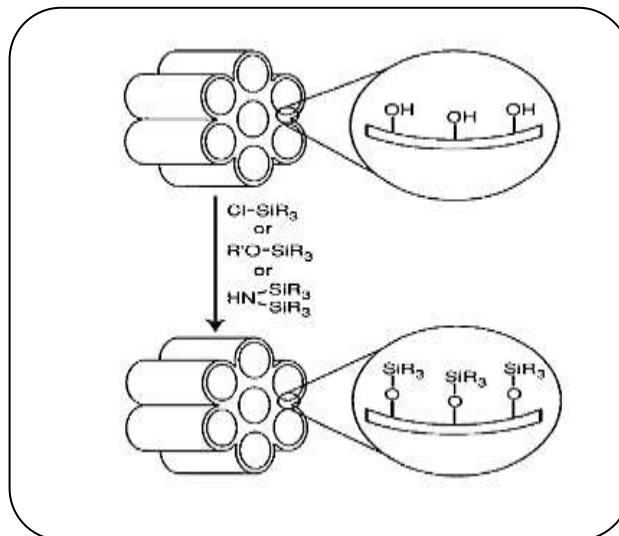
روش دیگر عامل‌دارسازی، روش چگالش - هم‌زمان است. این روش در حقیقت، شیمی سل - ژل بین تترآلکوکسی سیلان و یک یا بیش‌تر ارگانوآلکوکسی سیلان‌ها با پیوندهای Si-C است (شکل ۷) [۲]. در فرایند عامل‌دارسازی مستقیم با استفاده از روش چگالش - هم‌زمان، پیش ماده سیلیکا همراه با یک پیش ماده ارگانوتتری آلکوکسی سیلان (F-Si(OR)_۳) در شرایط بازی، خنثی، و اسیدی قرار می‌گیرد. در این فرایند پیش ماده ارگانو سیلان دو نقش مهم را ایفاء می‌کند: ۱- مشارکت در تشکیل اسکلتی بر پایه سیلیکا و ۲- اتصال یک گروه آلی به اسکلت.

در این روش، به دلیل وجود گروه‌های عامل آلی در نانوذره‌ها ساخته شده، زدودن فعال‌کننده سطح باید تحت شرایط مناسب از نظر دما و pH انجام شود. استفاده از برخی از گروه‌های عامل آلی در عامل‌دارسازی، به دمای ملایمی برای زدایش مولکول‌های فعال‌کننده سطح نیاز دارد. به طور کلی در روش چگالش - هم‌زمان استفاده از روش استخراج شیمیایی برای زدایش مولکول‌های فعال‌کننده سطح ترجیح داده می‌شود. بسته به طبیعت مولکول فعال‌کننده سطح و فرایند ساخت، استخراج شیمیایی مولکول‌های فعال‌کننده سطح به وسیله بازروانی اتانول یا اتانول دارای هیدروکلریک اسید (EtOH/HCl یا EtOH)، با استفاده از دستگاه سوکسله یا در شرایط به شدت اسیدی H_۲SO_۴، انجام می‌شود [۲].

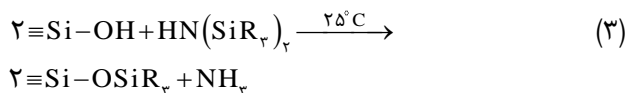
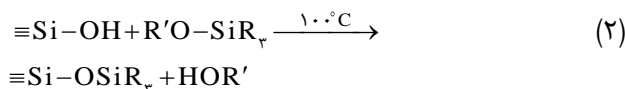
همچنین، به منظور دستیابی به مزومتخلخل سیلیکای منظم عامل دار شده با گروه‌های آلی و دارای روزنه‌های بزرگ، از عامل‌های تورم‌زایی مانند پلی پروپیلن گلیکول، تری‌متیل بنزن و تترادکان، استفاده می‌شود.

برتری‌های روش چگالش - هم‌زمان شامل موارد زیر است:

(الف) قابل به‌کارگیری برای گستره وسیعی از ارگانوآلکوکسی سیلان‌ها،



شکل ۶ - عامل‌دارسازی مزومتخلخل سیلیکا به وسیله روش پیوندزنی.

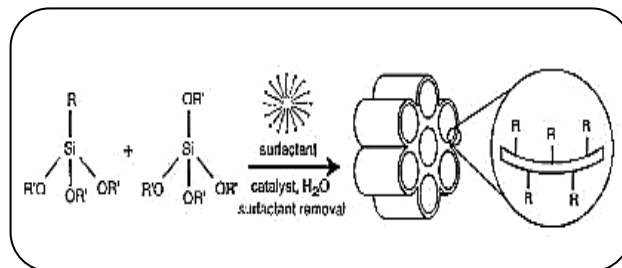


واکنش سیلیله‌سازی روی گروه‌های سیلانولی آزاد ($\text{Si}-\text{OH} \equiv$) و متصل ($\equiv\text{Si}-\text{OH}$) انجام می‌شود. برای ایجاد تغییر در سطح یا دیواره‌های روزنه نانوذره‌های، گروه‌های سیلانولی متصل شده به هیدروژن دسترسی اندکی دارند، زیرا آن‌ها شبکه‌های آب‌دوستی را در بین خودشان تشکیل می‌دهند. شایان ذکر است که ساختار اصلی مزومتخلخل پس از اعمال روش پیوندزنی دست نخورده باقی می‌ماند [۲]. مواد مزومتخلخل سیلیکا دو سطح گوناگون درونی و بیرونی دارند. در روش پیوندزنی، سطح بیرونی بیش‌تر در دسترس است و در نتیجه عامل‌دارسازی سطح بیرونی نسبت به سطح داخلی غالب خواهد بود. همچنین گروه‌های عامل روی سطح خارجی در واکنش‌های بعدی قابل دسترس‌تر خواهند بود، اما حضور این گروه‌های عامل در سطح نانوذره‌ها منجر به کاهش بهره‌گیری از فضای روزنه می‌شود. برای کمینه‌سازی مانع‌های سطح بیرونی در فرایند واکنش و بهینه‌سازی گزینشی، ممکن است پیش از این‌که عامل‌دارسازی سطح داخلی انجام شود، سطح بیرونی به منظور کاهش واکنش شیمیایی پوشش داده شود. عامل‌دارسازی دو سطح به صورت کنترل شده، به روش

(۱) Site-selective grafting methods

نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا به عنوان سامانه‌های حمل کنترل شده دارو در محل

نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا، ویژگی‌های ساختاری یگانه و شبکه سیلیکایی نامشخصی دارند. این مواد می‌توانند به عنوان سامانه‌های حمل کنترل شده دارو در محل به کار برده شوند. استفاده از سامانه‌های حمل کنترل شده دارو در محل، مانند مواد مزومتخلخل، به معنای: نخست، رهایش دارو یا ماده فعال زیستی در محل مورد نظر است و دوم، کنترل یکنواخت غلظت دارو در پلاسما، همراه با برتری‌های آشکار است [۵۲]. تخلخل کافی و مناسب این مواد برای میزبانی دارو، از ویژگی خاص مواد مزومتخلخل سیلیکا است. نوع این نانوذره‌ها باید انتخاب شده، یا بسته به ماده‌ای که باید درون روزه آن شود، طراحی شود که این ماده می‌تواند دارو یا ماده ضدالتهاب، ضدسرطان یا ماده فعال زیستی دیگر باشد. برای ورود مولکول‌های فعال زیستی در روزه‌ها، باید از روش‌هایی مانند فرایند بارگذاری استفاده کرد [۵۲]. بارگذاری دارو به وسیله قراردادن نانوذره‌ها در داخل محلول غلیظی از دارو یا ماده فعال زیستی که باید جذب شود، انجام می‌شود. نوع حلال مورد استفاده بستگی به نوع و حلالیت دارو یا ماده مورد نظر دارد. هر نوع مولکولی که باید محبوس شود، حلال بهینه خودش را دارد و همچنین نسبت معین بهینه‌ای برای دستیابی به بیشترین مقدار جذب دارو توسط سامانه وجود دارد. طی فرایند بارگذاری، محلول به طور مغناطیسی هم زده می‌شود تا به وسیله آن ورود محلول غلیظ دارای دارو به داخل روزه‌های مزومتخلخل افزایش یابد. ویژگی‌های رهایش و جذب سطحی هر ماده متخلخل بستگی به ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی آن ماده دارد. تأثیر برخی از ویژگی‌های بافتی، مانند: حجم روزه، قطر روزه و سطح ویژه، باید در بسیاری از این سامانه‌های رهایش بررسی شود. همچنین روش شناختی^(۱) این مواد پس از بارگذاری آن‌ها توسط مولکول دلخواه نیز باید مورد مطالعه قرار گیرد [۵۲]. به طور نمونه، به منظور بارگذاری ایوپروفرن در MCM-41 مرحله‌های زیر انجام می‌شود. مرحله اول کنترل کردن ساختار مزوی ماده بارگذاری شده طی فرایند بارگذاری است. ارزیابی این مرحله به وسیله پراش پرتو ایکس زاویه - پایش و پس از بارگذاری مولکول باید انجام شود. بیشینه شکست ساختار شش وجهی نمونه، باید در هر دو الگو وجود داشته باشد. باید اطمینان به دست آید که فرایند بارگذاری ساختار مزوی را تحت تأثیر قرار نداده است.



شکل ۷ - چگالش - هم‌زمان بین تتراآلکوکسی سیلان و یک یا بیش‌تر ارگانوآلکوکسی سیلان‌ها با پیوندهای Si-C، به منظور تهیه هیبرید مزومتخلخل سیلیکاهای آلی - غیر آلی [۲].

(ب) مناسب برای بازه‌ی گسترده‌ای از شرایط واکنش،
 (پ) پوشش گروه‌های عامل همگن است،
 (ت) بارگذاری بالای گروه‌های عامل، بدون تأثیر چشمگیر بر روی ساختار منظم روزه‌ها،
 همچنین از طریق روش چگالش - هم‌زمان دو ارگانوآلکوکسی سیلان می‌توان هر دو گروه‌های عامل اسیدی و بازی را در MSN ایجاد کرد که در نتیجه کاربردهای جدیدی از این نانوذره‌ها را منجر خواهد شد.

مقایسه بین روش‌های پیوندزنی و چگالش - هم‌زمان اغلب اوقات، توزیع گروه‌های عامل در روش پیوندزنی یکنواخت نیست، در حالی که در روش چگالش - هم‌زمان توزیع یکنواختی از گروه‌های آلی روی سطوح داخلی روزه‌ها رخ می‌دهد و تاکنون هیچ نوع گرفتگی و چروک خوردگی روزه گزارش نشده است. با وجود این که بیش‌تر اوقات مواد متشکله پیش‌ساز ارگانوآلکوکسی سیلان در ویژگی‌های بافت اصلی سامانه ایجاد اختلال می‌کنند، روش‌های جدیدی برای آرایش موثر دیواره سطح توسعه یافته است که ساختار مزومتخلخل را حفظ می‌کند [۴۸، ۴۹]. برتری دیگر روش چگالش - هم‌زمان در کنترل ریخت‌شناسی نهایی نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا است [۵۱، ۵۰] که به فرایند معدنی‌سازی زیستی در طبیعت، به طور مثال: شکل‌های گوناگون دیاتومه‌ها، نزدیک است [۵۲]. به هر حال هر دو روش عامل‌داری برتری‌های خاص خود را دارند. اگر پوشش یکنواخت سطح با گروه‌های آلی مدنظر باشد، روش مستقیم چگالش - هم‌زمان، انتخاب مناسبی خواهد بود، ضمن آن که کنترل بهتری بر روی میزان گروه‌های آلی در ساختار نهایی به دست خواهد آمد [۵۱].

(۱) Methodology

ابزارهای هدفمند عمل کنند. در فرایند هدفمندسازی رسانش دارو، اندازه ذره‌ها و تغییر سطح نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا به شدت بر توزیع زیستی و رسانش دارویی^(۳) تأثیر می‌گذارد [۵۵، ۵۶]. کاربازو و همکاران گزارش کردند که سرعت رهایش دارو با افزایش محتوای دارو کاهش می‌یابد، زیرا حلال‌ها به دشواری به درون کانال‌های نانوذره‌های نفوذ کرده و از این‌رو از نشت دارو به بیرون از حامل‌ها جلوگیری می‌کنند [۵۷]. هنگامی که هدف افزایش بازده هدفمندسازی رساندن دارو باشد، این پارامترها باید مورد توجه قرار گیرند، زیرا این پارامترها به طور مستقیم بر پایداری، زمان گردش در جریان خون، انباشتگی در تومور، دریافت سلولی و اثر درمانی نانوذره‌های حامل دارو تأثیرگذار هستند [۵۶]. داروها نمی‌توانند از حامل‌های دارویی به بیرون نشت کنند، مگر آن‌که سامانه حمل دارو در معرض محرک‌های خارجی مانند pH، پتانسیل ردوکس^(۴)، دما، پرتوافشانی نوری^(۵)، یا آنزیم قرار گیرد، به روشی که منجر به زدودن حفاظت‌کننده‌های مدخل (دهانه ورودی)^(۶) روزنه شود [۵۸، ۵۹].

در جدول ۳ مجموعه‌ی به نسبت کاملی از فعالیت‌های انجام شده در زمینه کاربرد نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکای عامل‌دار شده/ یا نشده، در حمل هدفمند و/یا غیرهدفمند، دارو یا مواد فعال زیستی موردنیاز برای بدن در محل، گردآوری شده است.

نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا: عملکرد دوگانه، فعالیت زیستی و سامانه رهایش

نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا دو نقش مهم را بازی می‌کنند: یکی به عنوان سامانه‌های زیست دسترس‌پذیر و دیگری به شکل سامانه‌هایی برای رهایش کنترل شده مولکول‌های فعال زیستی. همچنین از ادغام این دو عملکرد طراحی سرامیک‌های زیستی جدید امکان‌پذیر می‌شود. اگر این مواد در مهندسی بافت به کار گرفته شوند، نقش اصلی به وسیله سلول‌های زنده ایفا می‌شود. قطر روزنه مواد مزومتخلخل بسیار کوچک است، بنابراین اندازه‌های میکرومتری مواد مزومتخلخل برای مهندسی بافت مورد نیاز است [۱۰۶]. به طور مثال: مواد ماکروپوروس که در آن‌ها اندازه‌های روزنه در مقیاس میکرون است، برای کاربرد به عنوان داربست‌ها در مهندسی بافت مناسب هستند. هدف در مهندسی بافت،

دو روش گوناگون تجزیه پراش پرتو ایکس و میکروسکوپ الکترونی عبوری، ابزار مهمی برای تأیید حفظ ساختار پس از بارگذاری دارو هستند. مرحله بعدی باید تعیین کند که آیا داروی بارگذاری شده در درون روزنه مزومتخلخل محبوس است یا تنها روی سطح بیرونی آن بارگذاری شده است. ابزار بهینه برای تعیین بارگذاری دارو در سطح یا درون روزنه، تجزیه جذب سطحی نیتروژن است که هم‌دماهای جذب و واجذب نیتروژن نمونه و توزیع اندازه را مشخص می‌کند. همچنین، طیف‌سنجی فروسرخ تبدیل فوری، به طور کیفی بارگذاری را تأیید می‌کند. مقایسه طیف ماتریسی پیش و پس از بارگذاری MCM-41 با ایوپورفن، پیوندهای نوسانی جدید مربوط به حضور گروه‌های C-H، با C=O، و پیوندهای C-C و C-H را آشکار می‌کند. برای تعیین مقدار داروی بارگذاری شده در روزنه‌ها، می‌توان تجزیه وزن‌سنجی گرمایی را به کار برد. عامل‌های گوناگونی ظرفیت بارگذاری مولکول‌های فعال‌زیستی را کنترل می‌کنند، که شامل ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی یگانه ماده، از قبیل: قطر روزنه، سطح ویژه، و حجم روزنه هستند [۵۲]. از میان آن‌ها، قطر روزنه، سطح ویژه و عامل‌دارسازی، عامل‌های مهمی هستند که ظرفیت جذب دارو را افزایش می‌دهند. تغییرهای آلی دیواره‌های سیلیکا، عامل بسیار مهمی در ویژگی‌های رهایش و جذب نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا است. فرایند عامل‌دارسازی بر اساس تغلیظ‌سازی (چگالش) گروه‌های سیلانول یک آلکوکسی‌سیلان با گروه عامل دلخواه در انتهای دیگر است [۴۸]. تأیید عامل‌دارسازی با استفاده از دستگاه طیف‌سنجی فروسرخ تبدیل فوری امکان‌پذیر است. تجزیه وزن‌سنجی گرمایی نیز مقدار واکنشگرهای متصل شده به نانوذره‌ها را مشخص می‌کند.

رهایش هدفمند دارو در محل تعیین شده، از کاربردهای بسیار مهم نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا است. این نانوذره‌ها به دلیل اندازه نانومتری‌اشان می‌توانند با افزایش اثر نفوذ و بازداری^(۱) در بافت‌های تومور انباشته شوند. افزون بر این حمل داروی خاص با طراحی نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا با لیگاند‌های هدفمندسازی، مانند فولات یا EGF^(۲)، قابل دستیابی است [۵۳، ۵۴]. پپتیدها، پادتن‌ها و مواد مغناطیسی نیز می‌توانند به سطح نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا متصل شده و به عنوان

(۱) Permeation and retention effect (EPR)

(۲) Epidermal growth factor (EGF)

(۳) Pharmacokinetics

(۴) Redox Potential

(۵) Photoirradiation

(۶) Gatekeepers

جدول ۳ - انواع سامانه‌های نانوذرات مزومتخلخل سیلیکا برای حمل داروها یا مواد فعال زیستی و کاربرد آن‌ها.

| مرجع | بارگذاری (درصد وزنی) | بررسی و تحقیق | دارو | پوشش یا عامل دار شده با | نانوذرات مزومتخلخل سیلیکا (MSNs) |
|------|----------------------|--|----------------------------|--|--|
| [۶۰] | ۷٫۴ | بررسی روی موش در شرایط <i>In Vivo</i> | دکسوروبیسین ^(۱) | پوشش ژلاتین | MSNs@Gel |
| [۶۰] | ۶٫۵ | تعیین میزان بارگذاری | دکسوروبیسین | - | MSN |
| [۶۱] | ۴۳ | بررسی رهائش در SIF- SCF-SGF | ایوپروفن | سیلسسکویکسان با گروه های آزو ^(۲) | MSN - silsesquioxane with azo groups |
| [۶۲] | - | حسگرهای ایمنی - نشانگر تومور | - | پلی دوپامین - ایندیوم تین اکسید | MSN-ITO-PDA |
| [۶۳] | ۷۱ و ۷۸ | تعیین میزان بارگذاری | ایوپروفن | ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی ارتو سیلان | MSN _{POST} و MSN _{CO} |
| [۶۴] | ۵۹٫۴ و ۳۰٫۲ و ۴۳٫۸ | سلول های MCF-7 | کاپتوپریل | - | MSN تهیه شده با فعال کننده سطح های مختلف (Surf@MSNs): MSN-CTAB و MSN-Triton X و MSN-SDBS |
| [۶۵] | - | سلول های MCF-7/ADR | دکسوروبیسین | - | DOX@CTAB@MSNs |
| [۵۷] | ۲۲٫۳ و ۲۱٫۹ | سلول های MCF-7/ADR | دکسوروبیسین | فلوئورسین ایزوتیوسیانات -۳-آمینوپروپیل ارتو سیلان -پپتید TAT | MSNs-TAT و MSN |
| [۶۶] | - | افزایش پایداری و عملکرد مناسب روی غشاء نانو کامپوزیت های لایه نازک | - | تری آمینوپروپیل ارتو سیلان - پوشش با پلی آمید | (mMSN)/polyamide (PA) Thin Film Nanocomposite (TFN) membranes |
| [۶۷] | ۱۲ الی ۲۱ | MCF | پکلی تاکسل ^(۳) | - | MSN |
| [۶۸] | ۲٫۱۱ | بررسی رهائش در PBS | سالیروساید ^(۴) | پلی آکرلیک اسید | MSNs-PAA |
| [۶۹] | ۲۵ | بررسی رهائش در PBS | ردامین B | عامل دار سازی با مرکاپتو و ایجاد کمپلکس با zinc (II)-BTZ | (RhB0.65-(BTZ)xZn@MSN) or Fluorescent-MSN |
| [۷۰] | ۱۲٫۵ | سلول های HepG2 | دکسوروبیسین | پلی اتیلن گلیکول - گالاکتوز | DOX@MSNs-P/G |
| [۷۱] | ۳۹ | بررسی رهائش در pH ۱٫۲ و ۶٫۸ و بر روی سلول های gastric mucosal | ایندومتاسین ^(۵) | ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان پوشش داده شده با کاربویل | MSN |
| [۷۲] | ۲۷٫۲ | بررسی رهائش در pH های ۵ و ۷٫۴ | دکسوروبیسین | پوشش پلی الکترولیت و عامل دار سازی با دکسوروبیسین | MSN-DOx/PAA |
| [۷۳] | - | بررسی سمیت با استفاده از MTT سلول - های human mesenchymal stem (hMSCs) و سلول های 3T3-L1 | - | ان - تری متوکسی سیلیل پروپیل - ان و ان وان تری متیل آمونیوم کلراید ^(۶) و ردامین B | MSN-RITC |

(۱) Doxorubicin, (۲) Silsesquioxane with azo groups, (۳) Paclitaxel, (۴) Solidroside

(۵) Indomethacin, (۶) N-trimethoxysilylpropyl-N,N,N-trimethylammonium chloride

ادامه جدول ۳ - انواع سامانه‌های نانوذرات مزومتخلخل سیلیکا برای حمل داروها یا مواد فعال زیستی و کاربرد آن‌ها.

| | | | | | |
|------|-------------------|--|---|---|--|
| [۷۴] | - | بررسی فرورده A549 | - | فلوئورسین ایزوتیوسیانات | MSNs |
| [۷۵] | - | human sarcoma cell line (HT-1080) 3T3-J2 Fibroblast cells | دکسوربیسین | ۳-آمینوپروپیل متا آکریل آمیدهیدروکلراید و ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان- پلی ایتلن گلیکول | HD- PEG-MSNs |
| [۷۶] | - | مطالعه به عنوان حسگر زیستی | - | ۳-آمینومتوکسی سیلان- برچسب گذاری با آنتی بادی و horseradish peroxidase (HRP) | MSN-TH-HRP-Ab ₂ |
| [۷۷] | ۴,۶۶ و ۳,۵۱ | بررسی رهائش در SIF و SGF | رنگ Orange II و سولفوسالازین | تری متیل آمونیوم | MSN-TA |
| [۷۸] | ۲۰ | بررسی رهائش در بافر استات در pHهای ۵/۵ و ۴/۵ و بافر فسفات در pHهای ۷/۴ و ۶/۵ | کلروکوپن همراه با SiRNA و DNA | پلی اتیلن گلیکول (PEG) | PEG-MSN |
| [۷۸] | ۲۹ | بررسی رهائش در بافر استات در pHهای ۵/۵ و ۴/۵ و بافر فسفات در pHهای ۷/۴ و ۶/۵ | کلروکوپن همراه با SiRNA و DNA | پلی دی متیل آمینو اتیلن متا اکریلات (PDEAEMA) | PDEAEMA-MSN |
| [۷۹] | - | تاندون های آشیل موش | DNA | ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان انیدرید سوکسینیک | MSN MSN-NH ₂ MSN-COOH |
| [۸۰] | - | MRI | - | ^(۱) Gd-DTTA | Gd-Si-DTTA-MSNs |
| [۸۱] | - | بررسی سمیت با استفاده از MTT human cervical cancer cells (HeLa) | gluconic acid- modified insulin (G-Ins) cyclic adenosine monophosphate (AMP) | اولیگو نوکلئوتید | PAP-LPMSN و AP-PAP-MSN |
| [۸۲] | - | بررسی رهائش در pH ۶/۸ | تلمیسارتان ^(۲) | ۳-آمینوتری اتوکسی سیلان | MSNs |
| [۸۳] | - | بررسی سمیت با استفاده از MTT سلول های فیبروبلاست 3T3-L1 MRI | - | فلوئورسین ایزوتیوسیانات | MSNs |
| [۸۴] | - | بررسی رهائش در pHهای ۷/۴ و ۶/۵ phosphate buffer, | ردامین B ۷-دی اتیل آمینو - ۳ و ۴-مال ایمیدوفنیل-۴-متیل کومارین | ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان و انیدرید سوکسینیک DNA | MSN-NH ₂ و MSN-DNA |

(۱) Gadolinium, (۲) Telmisartan

ادامه جدول ۳ - انواع سامانه‌های نانوذرات مزومتخلخل سیلیکا برای حمل داروها یا مواد فعال زیستی و کاربرد آن‌ها.

| | | | | | |
|------|------------|--|--|--|---------------------------|
| [۸۵] | - | تاندون های آشیل موش ^(۱) | Basic fibroblast growth factor (bFGF) | - | MSNs |
| [۸۶] | - | بررسی سمیت با استفاده از MTT Human pancreatic cancer cell line, PANC-1, and hepatoma cell line, Hepa-1 | پکلی تاکسیل ^(۲) | فلوئورسین ایزوتیوسیانات | MSNs |
| [۸۷] | ۳٫۶ و ۲٫۳۸ | بررسی رهائش در pH ۷٫۴ neonatal (P ₀ to P ₃) rat cerebral cortex | ونکومایسین ^(۳) و ATP ^(۴) | عامل دارسازی با ۲-پروپیل دی سولفونیل-اتیل آمین پوشش داده شده با نانوذرات CdS | MSNs |
| [۸۸] | - | Hela سلول های و بررسی رهائش در pH ۷٫۴ | - | Plasmid DNA (pDNA) | MSNs |
| [۸۹] | - | بررسی رهائش در pH های ۲ و ۴ و ۸ | ردامین B | ^(۵) PDEAEMA و رنگ ۵- carboxytetramethylrhodamine (TAMRA) | MSNs و (MMSN-23) |
| [۹۰] | - | siRNA و بررسی سمیت با استفاده از MTT روی سلول های HeLa | - | ۳-آمینوپروپیل (AP) ان-۲- آمینو اتیل-۳-آمینوپروپیل - ان-۱-گوانیدین اتیل گوانیدیدوپروپیل | MSNs |
| [۹۱] | - | بررسی رهائش در pH ۷٫۴ | SiRNA | پلی اتیلن ایمین (PEI) | MSNs |
| [۹۲] | - | بررسی میزان انباشتگی نانوذره در کبد، کلیه، شش، جریان خون در موش | - | پلی اتیلن گلیکول | MSNs |
| [۹۳] | - | human red blood cells (HRBCs), human THP-1 monocytic leukemia cell line-derived macrophages | - | PEG دانسیته (۰٫۰۵٪ تا ۳٫۷۵٪) | MSNs |
| [۹۴] | - | بررسی سمیت با استفاده از تست MTT بر روی سلول های Hella | - | - | MSNs |
| [۹۵] | - | حمل سیتوکروم سی ^(۶) در سلول های Hella و بررسی رهائش در pH ۷٫۴ | سیتوکروم سی | Citraconic Amide | MSNs |
| [۹۶] | ۷٫۸ | HT-29 colon cell line | سولفوسالازین | acetylhydrazide trimethylammonium | MSNs |
| [۹۷] | - | بررسی رهائش در SGIF و SBF و SIF و SGF | گالیک اسید | - | MSNs |
| [۹۸] | - | بررسی سمیت با استفاده از تست MTT و فلوسیتومتری روی سلول های CaCO ₂ | گالیک اسید | - | MSNs |
| [۹۹] | ۱٫۴۴ و ۹٫۵ | بررسی رهائش در SGIF و SBF و SIF و SGF | کورکومین | APTES | MSNs MSNs-NH ₂ |

(۱) Tendons achills in rats, (۲) Paclitaxel, (۳) Vancomycin

(۴) Adenosine triphosphate, (۵) poly(2-(diethylamino)ethyl methacrylate), (۶) Cytochrome C

ادامه جدول ۳ - انواع سامانه‌های نانوذرات مزومتخلخل سیلیکا برای حمل داروها یا مواد فعال زیستی و کاربرد آن‌ها.

| | | | | | |
|-------|------|---|--------------------------------------|---|-------------|
| [۲۳] | ۴۶ | بهبود سازی بارگذاری | گالیک اسید | APTES | MSNs |
| [۲۲] | ۲۰/۸ | بررسی رهایش در SBF و SIF و SGF | ریواستیگمین هیدروژن تازنارات | - | MSNs |
| [۱۰۰] | ۵۰ | بررسی رهایش در pH ۷/۴ و سمیت با استفاده از MTT و تاثیر ورود سلول‌های سرطانی سینه (MCF) سلول‌های سرطان سینه موش (4T1) سلول‌های اپی‌تلیال پستاندار (MCF10A) | کورکومین | پلی اتیلن گلیکول گوانیدین KIT (Gu@PEGylated - KIT) | MSNs |
| [۱۰۱] | ۳۳/۵ | تاثیر روی فیبرلاسیون آلفا سینوکلئین | کورکومین | APTES | MSNs |
| [۱۰۲] | ۸ | رهایش در محلول سدیم لوریل سولفات بررسی سمیت با استفاده از MTT و روی سلول‌های MDA-MB-231 و فرورده سلول | کورکومین | کربوکسی متیل سلولز (CMC) | MSNs-CMC |
| [۱۰۲] | ۱۰/۷ | رهایش در محلول سدیم لوریل سولفات بررسی سمیت با استفاده از MTT و روی سلول‌های MDA-MB-231 و فرورده سلول | کورکومین | ۱-اتیل-۳-(۳-دی متیل آمینوپروپیل) کاربودی آمید (EDC) | MSNs-NH2 |
| [۱۰۳] | ۱۰ | بررسی رهایش در pHهای ۴ و ۷/۴ | ایبوپروفن | کیتوسان | MCM-41-P-Cs |
| [۱۰۳] | ۲۵ | بررسی رهایش در pHهای ۴ و ۷/۴ | ایبوپروفن | تری هیدروکسی سیلیل پروپیل متیل فسفونات | MCM-41-PO3 |
| [۱۰۴] | ۳۵ | بررسی زیست سازگاری و سمیت در سلول bMSCs بررسی رهایش در pHهای ۶ و ۷/۴ | دگزامتازون | کیتوسان | MSNs-Cs |
| [۱۰۴] | ۲۴/۸ | بررسی زیست سازگاری و سمیت در سلول bMSCs بررسی رهایش در pHهای ۶ و ۷/۴ | Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) | کیتوسان | MSNs-Cs |
| [۱۰۴] | ۱۲ | بررسی زیست سازگاری و سمیت در سلول bMSCs بررسی رهایش در pHهای ۶ و ۷/۴ | Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) | - | MSNs |
| [۱۰۴] | ۲۹ | بررسی زیست سازگاری و سمیت در سلول bMSCs بررسی رهایش در pHهای ۶ و ۷/۴ | دگزامتازون | - | MSNs |
| [۱۰۵] | ۱۲/۵ | بررسی خواص فیزیکی نوری - بررسی سمیت روی سلول‌های HeLa و فرورده سلول | سیس پلاتین | | MSNs |

سلول سرطانی (Hela، CHO، شش، PANC-1)، سلول‌های غیرسرطانی (کبد، اندوتلیال و سلول‌های عصبی)، درشت‌خوارها^(۴)، سلول‌های بنیادین (مزنشیمال، 3TL3) جذب می‌شوند. نتیجه‌های به دست آمده از پژوهش‌های انجام شده نشان می‌دهد که جذب و دریافت نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا سریع است (شکل ۸) [۱۱۰ - ۱۰۷].

زیست‌سازگاری نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا

به منظور استفاده از ترکیب‌های آلی در داخل یک موجود زنده، تعیین زیست‌سازگاری و زیست‌پراکنش نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا امری ضروری است. زیست‌سازگاری نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا به وسیله آزمایش‌های بسیاری ثابت شده است. مطالعه‌های انجام شده بر روی قابلیت حیات و تکثیر انواع سلول‌های پستانداران بیانگر زیست‌سازگاری این مواد در غلظت‌های کم‌تر از ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر در ازای ۱۰^۵ سلول بود. همچنین نتیجه‌ها نشان داد که یکپارچگی غشای سلولی، پس از دریافت نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا حفظ شد. آنالیز میکروسکوپی شکل طبیعی سلول را به محض دریافت نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا نشان می‌دهد.

فعالیت میتوکندری در سطح طبیعی خود باقی می‌ماند و سرعت رشد سلول به محض دریافت نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا به‌طور کامل شبیه به حالت عادی رشد سلول بدون آن است [۱۱۱]. غلظت سیلیکای مزومتخلخل منظم، پارامتر کلیدی در تعیین سمیت آزمایشگاهی آن‌ها است. آن‌ها سمیت اندکی را در غلظت‌های پایین نشان می‌دهند و در غلظت‌های بالا سمیت زیادی را از خود نشان دادند [۱۱۱].

همچنین اندازه و غلظت نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا بر قابلیت حیات سلول‌ها و دریافتشان توسط سلول‌ها تأثیر می‌گذارد. اگر هدف حمل درون سلولی در سامانه‌های زیستی است، بسیار با اهمیت است که اندازه ذره مزومتخلخل سیلیکا تا حد نانومتر کمینه شود [۲۰]. سطح ویژه، پارامتر با اهمیت دیگری است که می‌تواند متجر به مرگ سلولی شود. در شرایط درون‌تنی، سمیت مواد مزومتخلخل سیلیکا در غلظت‌های بالا، در سلول‌های مزنشیمال دیده شد [۱۱۱].

زمانی که تزریق زیر پوستی مواد مزومتخلخل گوناگون،

طراحی موادی است که به انسان کمک کند تا جنبه‌های بازسازی بدن را نه تنها در بهبود ساختار بافت آسیب دیده، بلکه در عملکردش، افزایش دهد [۱۰۶]. نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا به دلیل دارا بودن تخلخل و ویژگی‌های سطح عالی، به عنوان مواد زیستی، کاندیدای مناسبی برای بازسازی استخوان هستند. گروه‌های سیلانول روی سطح نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا با سیال‌های بدن واکنش می‌دهد و آپاتیت کربنیزه فعال را در اندازه نانو تولید می‌کند که می‌تواند به استخوان طبیعی متصل شود. این ماده فعال زیستی (منظور نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکای تشکیل آپاتیت داده) به صورت یکنواخت به استخوان پیوند یا متصل می‌شود [۵۳]. بنابراین ویژگی‌های بافتی و ساختاری نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا، پارامترهای با اهمیتی هستند که روی رفتار ماده فعال زیستی، و سرعت تشکیل آپاتیت تأثیر می‌گذارند. همچنین سرعت تشکیل آپاتیت از طریق ترکیب فسفر با نانوذره‌های سیلیکا یا افزودن مقدار اندکی از سایر مواد افزودنی فعال زیستی، گسترش یافته و تنظیم می‌شود. افزون بر این، نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا می‌توانند عامل‌های ژنتیکی استخوان را کپسوله کرده، به طوری که ساخت استخوان تازه در بدن را تحریک کند [۵۳].

دریافت درون سلولی نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا

برای آن که ماده‌ای به طور موثر به وسیله سلول و با عملکرد غیربیگانه‌خواری^(۱) جذب شود، اندازه ذره ماده باید در مقیاس زیر میکرون باشد. حامل دارو باید دارای ویژگی‌های سطح مناسبی باشد که بتواند واکنش متقابل مطلوبی با دارو داشته باشد تا به بارگذاری مناسب و بالای دارو برسد. این خاصیت منجر به ره‌ایش دارو با غلظت‌های زیاد در محل مورد نظر و در درون سلول می‌شود. اندازه ذره‌ها و خاصیت سطح نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا را می‌توان برای ره‌ایش کنترل‌شده دارو به درون سلول تنظیم کرد. دریافت سلولی مولکول‌ها، اغلب به وسیله اتصال خاص بین این اقلام و گیرنده‌های اتصال - غشایی (به عنوان نمونه: LDL یا گیرنده‌های ترانس فرین^(۲)) تسهیل می‌شود. ذره‌های سیلیکا، تمایل زیادی برای جذب شدن در سطح سلول دارند که سرانجام فرورده^(۳) می‌شوند. این نانوذره‌ها در شرایط آزمایشگاهی به طور موثری به وسیله انواع سلول‌های پستانداران، همانند:

(۱) Phagocytosis

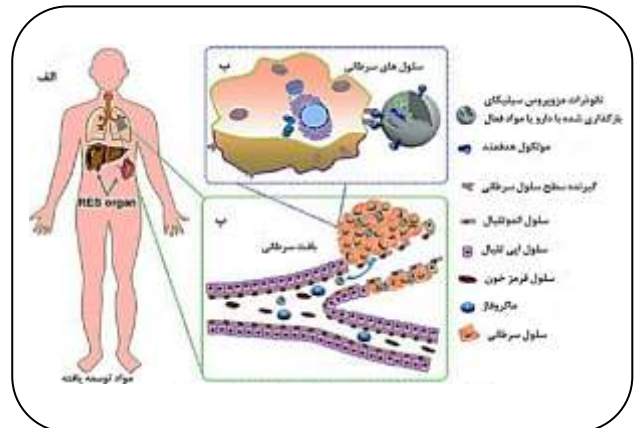
(۲) Endocytosis

(۳) Teransferrin

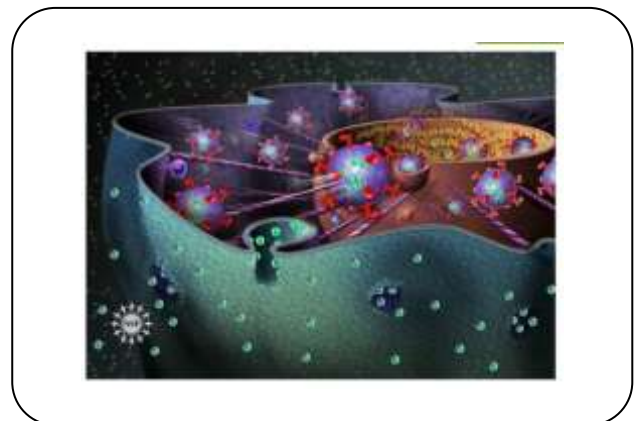
(۴) Macrophages

فلوسایتومتتری، میکروسکوپ الکترونی عبوری و میکروسکوپ فلوتورسانس هم‌کانون استفاده می‌شود. در فلوسایتومتتری، شستشوی کافی سلول‌ها هم‌زمان با به کارگیری خاموشگرهای فلوتورسانس خارج سلولی، مانند تریپان بلو^(۱)، می‌تواند به تشخیص نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکای فرورده شده توسط غشا سلولی کمک نماید. دریافت و جذب نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا با استفاده از بازدارنده‌های سوخت و ساز و پس از آن جذب در دماهای پایین، بسته به - انرژی انجام می‌شود. حتی اگر هیچ نوع گیرنده سلولی شناخته شده‌ای برای سیلیکا وجود نداشته باشد، دریافت نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا اصولاً به روش فروری^(۲) انجام می‌شود. همچنین برای برخی از نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکای عامل‌دار شده، به طور خاص، ساز و کار جذب نانوذرها به وسیله سلول با قطره‌خواری^(۳) صورت می‌گیرد (شکل ۹). همچنین دیده شده است که آرایش سطح خارجی نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا با گروه‌های عامل گوناگون، می‌تواند کارایی دریافت نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا و نیز توانایی آن‌ها را برای فرار از قسمت‌های اندوزومی سلول کنترل کند. همچنین نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکایی که دارای سطح یونی با بارهای زیاد هستند، می‌توانند به سادگی از تله اندوزومی سلول فرار کنند [۱۱۱]. این پدیده می‌تواند به فشار اسمزی ایجاد شده، ناشی از دانسیته‌ی بالای یون‌های احاطه‌کننده سطح نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکای به شدت باردار شده، نسبت داده شود. همچنین غلظت کارآمد (دریافت) (EC₅₀) برای بازه‌ای از نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا، از ۱ تا ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر در یک میلیون سلول، به طبیعت شیمیایی گروه‌های عامل موجود بر روی سطح نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا بستگی دارد.

همچنین افزایش چشمگیر بازده دریافت نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا توسط سلول‌های سرطانی، با اتصال فولیک اسید روی سطح نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا دیده شد. همان‌گونه که در بالا شرح داده شد، عامل‌داری نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا بر روی مسیر ورودی آن‌ها به درون سلول تأثیر می‌گذارد که به وسیله فلوسایتومتتری تعیین می‌شود [۱۰۶]. در پژوهشی دیگر، سطح نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکایی با پیوند کووالانسی PEGxk-silanes، با وزن‌های مولکولی گوناگون،



شکل ۸ - تمرکز در نقطه‌های خاص زیستی نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکای بارگذاری شده [۱۰۶].



شکل ۹- تصویر فروری نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا به وسیله سلول [۱۱۱]

مانند: MCM-41 و MCF و MCM-48 در عصب استاتیک موش‌ها انجام شد، زیست‌سازگاری مناسبی در تمام نقاط دیده شد. اگر چه تزریق‌های درون سه فاق و درون وریدی موجب مرگ یا اتانازی در موش شد. حقیقت آن است که هیچ نوع سمیتی در تزریق زیرپوستی ذره‌های همانند دیده نشد. این مورد بیانگر آن است که سمیت این نوع از مواد مزومتخلخل سیلیکایی به شدت بستگی به مسیر تصفیه خون در بدن موجود زنده دارد [۱۱۱].

ساز و کار جذب نانوذرها توسط سلولی

برای اندازه‌گیری دریافت و جذب سلول، و تعیین ساز و کار جذب نانوذرها توسط سلول، از فناوری‌های طیف‌سنجی شامل

(۱) Trypan blue

(۲) Endocytosis

(۳) Pinocytosis

نتیجه‌گیری

سامانه نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکایی ویژگی‌های یگانه‌ای را به عنوان سامانه حمل داروها، مواد فعال زیستی و آنتی‌اکسیدان‌ها، با ویژگی‌های فیزیکی شیمیایی پایدار یا ناپایدار، آب‌گریز یا آب‌دوست، و بار مثبت یا بار منفی، داشته است. این نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا قادر به حمل دارو یا ماده فعال زیستی به شکل هدفمند یا غیر هدفمند هستند و از این رو می‌توان آن‌ها را به‌عنوان سامانه حمل مناسب انواع داروها پیشنهاد کرد. این نانو مواد بر پایه سیلیکا راهکاری غیرسمی، زیست سازگار و پایدار هستند.

پگیله شدند. نتیجه‌های به دست آمده از پژوهش نشان داد که وزن‌های مولکولی و دانسیته‌های زنجیره‌های پگیله بر پیوند غیراختصاصی MSNs-PEGylated به پروتئین سرم خون (HAS) و همچنین بیگانه‌خواری درشت‌خوارهای THP-1 و همولیز سلول‌های قرمز خون (HRBCs) تاثیر گذاشت. از طریق پگیلاسیون نانوذره‌های مزومتخلخل سیلیکا، قابلیت حفظ و نگهداری آن‌ها در سامانه گردش خون افزایش داده شد و موجب شد تا توسط سامانه دفاعی بدن پس‌زده نشده و از مرحله نخست سوخت و ساز عبور کنند [۱۱۱].

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۶؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۴/۱۹

مراجع

- [1] Vallet-Regi M., Balas F., Arcos D., [Mesoporous Materials for Drug Delivery](#), *Angew. Chem. Int.* **46**: 7548-7558 (2007).
- [2] Christie Sonia Mary M., Sasikumar S., [Sodium Alginate/Starch Blends Loaded with Ciprofloxacin Hydrochloride as a Floating Drug Delivery System In Vitro Evaluation](#), *Iran. J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **34**(2): 25-31 (2015).
- [3] Gerion D., Herberg J., Bok R., Gjersing E., Ramon E., Maxwell R., Kurhanewicz J., Budinger T.F., Gray J.W., Shuman M.A., Chen F.F., [Paramagnetic Silica-Coated Nanocrystals as an Advanced MRI Contrast Agent](#), *J. Phys. Chem. C.*, **111**: 12542-12551 (2007).
- [4] Sun R., Wang W., Wen Y., Zhang X., [Recent Advance on Mesoporous Silica Nanoparticles-Based Controlled Release System: Intelligent Switches Open up New Horizon](#), *J. nanomaterials*, **5**: 2019-2053 (2015).
- [5] Urbanski W., Marycz K., Krzak J., Pezowicz C., Dragan S.F., [Cytokine Induction of Sol-Gel-Derived TiO₂ and SiO₂ Coatings on Metallic Substrates after Implantation to Rat Femur](#), *Int. J. Nanomedicine.*, **12**: 1639-1645 (2017).
- [6] Ahmadi Nasab N., Hassani Kumleh H., [Application of Spherical Mesoporous Silica MCM - 41 for Adsorption of Dibenzothiophene \(A Sulfur Containing Compound\) from Model Oil](#), *Iran. J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **33** (3): 38-42 (2014).
- [7] Mosselhy D.A., Ge Y., Gasik M., Nordström K., Natri O., Hannula S-P., [Silica-Gentamicin Nanohybrids: Synthesis and Antimicrobial Action](#), *J. Materials.*, **9**: 170-186 (2016).
- [8] Sahoo B., Devi K.S.P., Dutta S., Maiti T.K., Pramanik P., Dhara D., [Biocompatible Mesoporous Silica-Coated Superparamagnetic Manganese Ferrite Nanoparticles for Targeted Drug Delivery and MR Imaging Applications](#), *J. Colloid Inter Sci.*, **26**: 31-41 (2014).

- [9] Allouche J., Chanéac C., Brayner R., Boissière M., Coradin T., [Design of Magnetic Gelatine/Silica Nanocomposites by Nanoemulsification: Encapsulation versus in Situ Growth of Iron Oxide Colloids](#), *J. Nanomaterials.*, **4**: 612–627 (2014).
- [10] Lu C., Yoganathan R.B., Kociolek M., Allen C., [Hydrogel Containing Silica Shell Cross-Linked Micelles for Ocular Drug Delivery](#), *J. Pharm. Sci.*, **102**: 627-637 (2013).
- [11] Vallet-Regí M., [Mesoporous Silica Nanoparticles: Their Projection in Nanomedicine](#), *Int. Scholar Res. Net.*, **2012**: 1-12 (2012).
- [12] Wang SH., [Ordered Mesoporous Materials for Drug Delivery](#), *Micropor. Mesopor. Mat.*, **117**: 1-9 (2009).
- [13] Di'az A., Lo'pez T., Manjarrez J., Basaldella E., Marti'nez-Blanes J.M., Odriozola J.A., [Growth of Hydroxyapatite in a Biocompatible Mesoporous Ordered Silica.](#), *Acta Biomaterialia*, **2**: 173-179 (2006).
- [14] Karimi M., Mirshekari H., Aliakbari M., Sahandi-Zangabad P., Hamblin M.R., [Smart Mesoporous Silica Nanoparticles for Controlled-Release Drug Delivery.](#), *Nanotech. Rev.*, **5**: 195-221 (2016).
- [15] Meynen V., Cool P., Cool Vansant P., [Verified Syntheses of Mesoporous Materials](#), *Micropor. Mesopor. Mat.*, **125**: 170–223 (2009).
- [16] Vazquez N.I., Gonzalez Z., Ferrari B., Castro Y., [Synthesis of Mesoporous Silica Nanoparticles by Sol–Gel as Nanocontainer for Future Drug Delivery Applications](#), *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*. In press (2017).
- [17] Brady R., Woonton B., Gee M.L., O'Connor A.J. [Hierarchical Mesoporous Silica Materials for Separation of Functional Food Ingredients - A Review](#), *Innov. Food. Sci. Emerg. Tech.*, **9**: 243-248 (2008).
- [18] Popat A., Hartono S.B., Stahr F., Liu J., Qiao S.Z., Lu GQM., [Mesoporous Silica Nanoparticles for Bioadsorption, Enzyme Immobilisation, and Delivery Carriers](#), *Nanoscale*, **3**: 2801-2818 (2011).
- [19] Gonzalez G., Sagarzazu A., Zoltan T., [Influence of Microstructure in Drug Release Behavior of Silica Nanocapsules](#). *J. Drug. Del.*, **2013**: 1-8 (2013).
- [20] Bouchoucha M., Côté M.F., C.-Gaudreault R., Fortin M.A., Kleitz F., [Size-Controlled Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles for Tunable Drug Release and Enhanced Anti-Tumoral Activity](#). *Chem. Mater.*, **28** (12): 4243–4258 (2016).
- [21] Chen Z., Wu C., Yang Y., Shi J., Hu J., Yang Z., Chen Z., [Synthesis and Drug Delivery of Mesoporous Silica nanoparticles for Cancer Therapy](#), *Euro. J. Biomed. Res.*, **1**: 30-36 (2015).
- [22] Karimzadeh M., Rashidi L., Ganji F., Tahmasebi-Enferadi, S., [Application of Mesoporous Silica Nanoparticles as a Drug Delivery for Rivastigmine Hydrogen Tartarate](#), *Iran. J. Biomed. Eng.*, **8**: 386-399 (2015).

- [23] Iraj S., Rashidi L., Ganji F., [Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles as a Novel Antioxidant Delivery System](#), *Iran J Chem Eng.*, **12**:93-100 (2015).
- [24] Wang X., Zhang Y., Luo W., Elzatahry A.A., Cheng X., Alghamdi A., Abdullah A.M., Deng Y., Zhao D., [Synthesis of Ordered Mesoporous Silica with Tunable Morphologies and Pore Sizes via a Nonpolar Solvent-Assisted Stöber Method](#), *Chem. Mater.*, **28** (7): 2356–2362 (2016).
- [25] Zhao D., Sun J., Li Q., Stucky G.D. [Morphological Control of Highly Ordered Mesoporous Silica SBA-15](#), *Chem. Mater.*, **12**: 275-279 (2000).
- [26] Kim J.M., Han Y.J., Chmelka B.F., Stucky G.D., [One-Step Synthesis of Ordered Mesocomposites with Non-Ionic Amphiphilic Block Copolymers: Implications of Isoelectric Point, Hydrolysis Rate and Fluoride](#), *Chem. Commun.*, **1**: 2437-2438 (2000).
- [27] Sun R., Wang W., Wen Y., Zhang X., [Recent Advance on Mesoporous Silica Nanoparticles-Based Controlled Release System: Intelligent Switches Open up New Horizon, and biosensor systems](#). *Nanomaterials*, **5**: 2019-2053 (2015).
- [28] Cavallaro G., Pierro P., Palumbo F.S., Testa F., Pasqua L., Aiello R., [Drug Delivery Devices Based on Mesoporous Silicate](#), *Drug Deliv.*, **11**: 41–46 (2004).
- [29] 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](#), *Chemphys Chem.*, **7**: 400–406 (2006).
- [30] Munoz B., Ramila A., Perez-Pariente J., Diaz I., Vallet-Regi M. [MCM-41 Organic Modification as Drug Delivery Rate Regulator](#), *Chem. Mater.*, **15**: 500–503 (2003).
- [31] Zeng W., Qian X.F., Zhang Y.B., Yin J., Zhu Z.K. [Organic Modified Mesoporous MCM-41 Through Solvothermal Process as Drug Delivery System](#), *Mater. Res. Bull.*, **40**: 766-772 (2005).
- [32] Doadrio A.L., Sousa E.M.B., Doadrio J.C., Pariente J.P., Izquierdo-Barba I., Vallet-Regi M., [Mesoporous SBA-15 HPLC Evaluation for Controlled](#), *J. Control Release*, **97**: 125-132 (2004).
- [33] Doadrio J.C., Sousa E.M.B., Izquierdo-Barba I., Doadrio A.L., Perez-Pariente J., Vallet-Regi M., [Functionalization of Mesoporous Materials with Long Alkyl Chains as a Strategy for Controlling Drug Delivery Pattern](#), *J. Mater. Chem.*, **16**: 462–466 (2006).
- [34] Song S.W., Hidajat K., Kawi S., [Functionalized SBA-15 Materials as Carriers for Controlled Drug Delivery: Influence of Surface Properties on Matrix–Drug Interactions](#), *Langmuir*, **21**: 9568-9575 (2005).
- [35] Vallet-Regi M., Doadrio J.C., Doadrio A.L., Izquierdo-Barba I., Perez-Pariente J., [Hexagonal Ordered Mesoporous Material as a Matrix for the Controlled Release of Amoxicillin](#), *Solid State Ionics*, **172**: 435–439 (2004).
- [36] Zhu Y.F., Shi J.L., Chen H.R., Shen W.H., Dong X.P. [A Facile Method to Synthesize Novel Hollow Mesoporous Silica Spheres and Advanced Storage Property](#), *Turret Mat.*, **84**: 218–222 (2004).

- [37] Zhu Y.F., Shi J.L., Shen W.H., Chen H.R., Dong X.P., Ruan M.L., [Preparation of Novel Hollow Mesoporous Silica Spheres and Their Sustained-Release Property](#), *Nanotechnol.*, **16**: 2633–2638 (2005).
- [38] Tourne-Peteilh C., Lerner D.A., Charnay C., Nicole L., Begu S., Devoisselle J.M. [Preparation of Novel Hollow Mesoporous Silica Spheres and Their Sustained-Release Property](#), *Chem phys Chem.*, **4**: 281–286 (2003).
- [39] Manzanoa M., Ainaa V., Areánb C.O., Balasa F., Cauda V., [Studies on MCM-41 Mesoporous Silica for Drug Delivery: Effect of Particle Morphology and Amine Functionalization](#), *Chem. Eng. J.*, **137**: 30-37 (2008).
- [40] Zelenak V., Hornebecq V., Llewellyn P., [Zinc\(II\)-Benzoato Complexes Immobilised in Mesoporous Silica Host](#), *Micropor. Mesopor. Mat.*, **83**: 125–135 (2005).
- [41] Izquierdo-Barba I., Martinez A., Doadrio A.L., Perez-Pariente J., Vallet-Regi M., [Release Evaluation of Drugs from Ordered Three-Dimensional Silica Structures](#), *J. Pharm. Sci.*, **26**: 365–373 (2005).
- [42] Huang X., Young N.P., Townley H.E., [Characterization and Comparison of Mesoporous Silica Particles for Optimized Drug Delivery](#), *J.Nanomater. Nanotech.*, **4**: 1–15 (2014).
- [43] Zhai Q-Z., Wu Y-Y., Wang X-H., [Synthesis, Characterization and Sustaining Controlled Release Effect of Mesoporous SBA-15/Ramipril Composite Drug](#), *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **77**:113-120.
- [44] Singh R.K., Kim T-H., Mahapatra C., Patel K-D., Kim H-W., [Preparation of Self-Activated Fluorescence Mesoporous Silica Hollow Nanoellipsoids for Theranostics](#). *Langmuir*, **31** (41): 11344–11352 (2015).
- [45] Bahrami Z., Badieli A., Surface F., [Functionalization of SBA-15 Nanorods for Anticancer Drug Delivery](#), *Chem. Eng. Res. Des.*, **92**: 1296-1303 (2014).
- [46] Tao J., Xu Y., Zhou G.Z., Wu C., Song H., Wang Ch., [Ordered Mesoporous SBA-15 for Controlled Release of Water-Insoluble Drug.](#), *Adv. Mat. Res.*, **236-238**: 1873-1876 (2011).
- [47] Popovici R.F., Seftel E.M., Mihai G.D., Popovici E., Voicu V.A., [Controlled Drug Delivery System Based on Ordered Mesoporous Ordered Mesoporous Silica Matrices of Captopril as Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Drug.](#), *J. Pharm. Sci.*, **100**: 704-714 (2011).
- [48] Lehto V.P., Vaha-Heikkila K., Paski J., Salonen J., [Use of Thermoanalytical Methods in Quantification of Drug Load in Mesoporous Silicon Microparticles](#), *J. Therm. Anal. Calori.*, **80**: 393–397 (2005).
- [49] Trewyn B.G., Whitman C.M., Lin V.S.Y. [Morphological Control of Room-Temperature Ionic Liquid Templated Mesoporous Silica Nanoparticles for Controlled Release of Antibacterial Agents](#), *Nano Lett.*, **4**: 2139–2143 (2004).
- [50] Gomez-Vega J.M., Hozumi A., Sugimura H., Takai O., [Ordered Mesoporous Silica Coatings That Induce Apatite Formation In Vitro](#), *Adv. Mater.*, **13**:822–825 (2001).

- [51] Gomez-Vega J.M., Hozumi A., Saiz E., Tomsia A.P., Sugimura H., Takai O., [Bioactive Glass-Mesoporous Silica Coatings on Ti6Al4V Through Enameling and Triblock-Copolymer-Templated Sol-Gel Processing](#), *J. Biomed. Mater. Res.*, **56**: 382–389 (2001).
- [52] Bharti C., Nagaich U., Kumar P.A., Gulati N., [Mesoporous Silica Nanoparticles in Target Drug Delivery System: A Review](#), *Int. J. Pharm. Investig.*, **5**(3): 124–133 (2015).
- [53] Wang Y., Zhao Q., Han N., Bai L., Li J., Liu J., Che E., Hu L., Zhang Q., Jiang T., Wang S., [Mesoporous Silica Nanoparticles in Drug Delivery and Biomedical Applications](#), *Nanomed. Nanotech. Biol. Med.*, **11**:313-327 (2015).
- [54] Kralj S., Rojnik M., Kos J., Makovec D., [Targeting EGFR-Overexpressed A431 Cells with EGF-Labeled Silica-Coated Magnetic Nanoparticles](#), *J. Nanopar. Res.*, **15**:1-11 (2013).
- [55] Huang X., Li L., Liu T., Hao N., Liu H., Chen D., [The Shape Effect of Mesoporous Silica Nanoparticles on Biodistribution, Clearance, and Biocompatibility in Vivo](#), *ACS Nano.*, **5**:5390-5399 (2011).
- [56] Tang L., Gabrielson N.P., Uckun F.M., Fan T.M., Cheng J., [Size-Dependent Tumor Penetration and in Vivo Efficacy of Monodisperse Drug-Silica Nanoconjugates](#), *Molecul. Pharm.*, **10**: 883-92 (2013).
- [57] Pan L., He Q., Liu J., Chen Y., Ma M., Zhang L., Shi J., [Nuclear-Targeted Drug Delivery of TAT Peptide-Conjugated Monodisperse Mesoporous Silica Nanoparticles](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **134**:5722-5725 (2012).
- [58] He D., He X., Wang K., Cao J., Zhao Y., [A Light-Responsive Reversible Molecule-Gated System Using Thymine-Modified Mesoporous Silica Nanoparticles](#), *Langmuir*, **28**:4003-8 (2012).
- [59] Vallet-Regí M., [Nanostructured Mesoporous Silica Matrices in Nanomedicine](#), *J. Int. Med.*, **267**(1): 22–43 (2010).
- [60] Xu J.H., Gao F.P., Li L.L., Ma H.L., Fan Y.S., Liu W., Guo S.S., Zhao X.Z., Wang H., [Gelatin-Mesoporous Silica Nanoparticles as Matrix Metalloproteinases-Degradable Drug Delivery Systems in Vivo](#), *Micropor. Mesopor. Mat.*, **182**: 165–172 (2013).
- [61] Li X., Tang T., Zhou Y., Zhang Y., Sun Y., [Applicability of Enzyme-Responsive Mesoporous Silica Supports Capped with Bridged Silsesquioxane for Colon-Specific Drug Delivery](#), *Micropor. Mesopor. Mat.*, **184**: 83-89 (2014).
- [62] Wang X., Miao J., Xia Q., Yang K., Huang X., Zhao W., Shen J., [A High-Sensitivity Immunosensor for Detection of Tumor Marker Based on Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles](#), *Electrochimica Acta.*, **112**: 473- 479 (2013).
- [63] Kamarudin N.H.N., Jali A.A., Triwahyono S., Salleh N.F.M., Karim A.H., Mukti R.R., Hameed B.H., Ahmad A., [Role of 3-Aminopropyltriethoxysilane in the Preparation of Mesoporous Silica Nanoparticles for Ibuprofen Delivery: Effect on Physicochemical Properties](#), *Micropor. Mesopor. Mat.*, **180**: 235–241 (2013).

- [64] He Q., Shi J., Chen F., Zhu M., Zhang L., [An Anticancer Drug Delivery System Based on Surfactant-Templated Mesoporous Silica Nanoparticles](#), *Biomaterials.*, **31**: 3335–3346 (2010).
- [65] He Q., Gao Y., Zhang L., Zhang Z., Gao F., Ji X., Li Y., Shi J., [A pH-Responsive Mesoporous Silica Nanoparticles-Based Multi-Drug Delivery System for Overcoming Multi-Drug Resistance](#), *Biomaterials.*, **32**: 7711-7720 (2011).
- [66] Wu H., Tang B., Wu P., [Optimizing Polyamide Thin Film Composite Membrane Covalently Bonded with Modified Mesoporous Silica Nanoparticles](#), *J. Membr. Sci.*, **428**: 341–348 (2013).
- [67] Jia L., Shen J., Li Z., Zhang D., Zhang Q., Duan C., Liu G., Zheng D., Liu Y., Tian X., [Successfully Tailoring the Pore Size of Mesoporous Silica Nanoparticles: Exploitation of Delivery Systems for Poorly Water-Soluble Drugs](#), *Int. J. Pharm.*, **439**: 81–91 (2012).
- [68] Peng H., Dong R., Wang S., Zhang Z., Luo M., Bai C., Zhao Q., Li J., Chen L., Xiong H., [A pH-Responsive Nano-Carrier with Mesoporous Silica Nanoparticles Cores and Poly\(acrylic acid\) Shell-Layers: Fabrication, Characterization and Properties for Controlled Release of Salidroside](#), *Int. J. Pharm.* **446**: 153–159 (2013).
- [69] Qu Y., Feng L., Liu B., Tong C., Changli L., [A Facile strategy for Synthesis of Nearly White Light Emitting Mesoporous Silica Nanoparticles](#), *Colloid. Surface A.*, **441**: 565-571 (2014).
- [70] Gu J., Su S., Zhu M., Li Y., Zhao W., Duan Y., Shi J., [Targeted Doxorubicin Delivery to Liver Cancer Cells by PEGylated Mesoporous silica Nanoparticles with a pH-Dependent Release Profile](#), *Micropor. Mesopor. Mat.*, **161**: 160–167 (2012).
- [71] Tzankov B., Yoncheva K., Popova M., Szegedi A., Momekov G., Mihály J., Lambov N., [Indometacin Loading and in Vitro Release Properties from Novel Carbopol Coated Spherical Mesoporous Silica Nanoparticles](#), *Micropor. Mesopor. Mat.*, **171**: 131–138 (2013).
- [72] Minati L., Antonini V., Dalla Serra M., Speranza G., Enrichi F., Riello P., [pH-Activated Doxorubicin Release from Polyelectrolyte Complex Layer Coated Mesoporous Silica Nanoparticles](#), *Micropor. Mesopor. Mat.*, **180**: 86–91 (2013).
- [73] Chung T.H., Wu S.H., Yao M., Lu C.W., Lin Y.S., Hung Y., Mou C.Y. Chen Y.C., Dong-Ming Huang, [The Effect of Surface Charge on the Uptake and Biological Function of Mesoporous Silica Nanoparticles in 3T3-L1 Cells and Human Mesenchymal Stem Cells](#), *Biomaterial.*, **28**: 2959–2966 (2007).
- [74] Sun W., Fang N., Trewyn B.G., Tsunoda M., Slowing I.I., Lin V.S.Y., Yeung E.S., [Endocytosis of a Single Mesoporous Silica Nanoparticle into a Human Lung Cancer Cell Observed by Differential Interference Contrast Microscopy](#), *Anal. Bioanal. Chem.*, **391**: 2119–2125 (2008).
- [75] Singh N., Karambelkar A., Gu L., Lin K., Miller J.S., Chen C.S., Sailor M.J., Bhatia S.N., [Bioresponsive Mesoporous Silica Nanoparticles for Triggered Drug Release](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **133**(49): 19582–19585 (2011).

- [76] Yang M., Li H., Javadi A., Gong S., Multifunctional Mesoporous Silica Nanoparticles as Labels for the Preparation of Ultrasensitive Electrochemical Immunosensors, *Biomaterials*, **31**: 3281–3286 (2010).
- [77] Lee C.H., Lo L.W., Mou C.Y., Yang C.S., Synthesis and Characterization of Positive-Charge Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles for Oral Drug Delivery of an Anti-Inflammatory Drug, *Adv. Funct. Mater.*, **18**: 3283–3292 (2008).
- [78] Bhattarai S.R., Muthuswamy E., Wani A., Brichacek M., Castañeda A.L., Brock S.L., Oupicky D., Enhanced Gene and siRNA Delivery by Polycation-Modified Mesoporous Silica Nanoparticles Loaded with Chloroquine, *Pharm Res.*, **27**: 2556–2568 (2010).
- [79] Suwalski A., Dabboue H., Delalande A., Bensamoun S.F., Canon F., Midoux P., Saillant G., Klatzmann D., Salvetat J.P., Pichon C., Accelerated Achilles Tendon Healing by PDGF Gene Delivery with Mesoporous Silica Nanoparticles, *Biomaterials.*, **31**: 5237-5245 (2010).
- [80] Taylor K.M.L., Kim J.S., Rieter W.J., An H., Lin W., Lin W., Mesoporous Silica Nanospheres as Highly Efficient MRI Contrast Agents, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**: 2154-2155 (2008).
- [81] Vivero-Escoto J.L., Slowing I.I., Lin V.S.Y., Tuning the Cellular Uptake and Cytotoxicity Properties of Oligonucleotide Intercalator-Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles with Human Cervical Cancer Cells HeLa, *Biomaterials.*, **31**: 1325-1333 (2010).
- [82] Zhang Y., Zhi Z., Jiang T., Zhang J., Wang Z., Wang S., Spherical Mesoporous Silica Nanoparticles for Loading and Release of the Poorly Water-Soluble Drug Telmisartan, *J. Controll. Release.*, **145**: 257–263 (2010).
- [83] Lin Y.S., Tsai C.P., Huang H.Y., Kuo C.T., Hung Y., Huang D.M., Chen Y.C., Mou C.Y., Well-Ordered Mesoporous Silica Nanoparticles as Cell Markers. *Chem. Mater.*, **17**: 4570-457 (2005).
- [84] Chen C., Pu F., Huang Z., Liu Z., Ren J., Qu X., Stimuli-Responsive Controlled-Release System Using Quadruplex DNA-Capped Silica Nanocontainers, *Nucleic Acids Res.*, **39**: 1638-1644 (2011).
- [85] Zhang J., Postovit L.M., Wang D., Gardiner R.B., Harris R., Abdul M.M., Thomas A.A., In Situ Loading of Basic Fibroblast Growth Factor Within Porous Silica Nanoparticles for a Prolonged Release, *Nanoscale Res Lett.*, **4**: 1297–1302 (2009).
- [86] Lu J., Liong M., Sherman S., Xia T., Kovochich M., Nel A.E., Zink J.I., Tamanoi F., Mesoporous Silica Nanoparticles for Cancer Therapy: Energy-Dependent Cellular Uptake and Delivery of Paclitaxel to Cancer Cells, *Nanobiotechnol.*, **3**: 89–95 (2007).
- [87] Lai C.Y., Trewyn B.G., Jeftinija D.M., Jeftinija K., Xu S., Jeftinija S., Lin V.S.Y., 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.*, **125**: 4451-4459 (2003).

- [88] Kim M.H., Na H.K., Kim Y.K., Ryoo S.R., Cho H.S., Lee K.E., Jeon H., Ryoo R., Min D.H., [Facile Synthesis of Monodispersed Mesoporous Silica Nanoparticles with Ultralarge Pores and Their Application in Gene Delivery](#), *ACS Nano.*, **5**: 3568–3576 (2011).
- [89] Sun J.T., Hong C.Y., Pan C.Y., [Fabrication of PDEAEMA-Coated Mesoporous Silica Nanoparticles and pH-Responsive Controlled Release](#), *J. Phys. Chem. C.*, **114**: 12481-12486 (2010).
- [90] Slowing I.I., Trewyn B.G., Lin V.S.Y., [Mesoporous Silica Nanoparticles for Intracellular Delivery of Membrane-Impermeable Proteins](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **129**: 8845-8849 (2007).
- [91] Hom C., Lu J., Liang M., Luo H., Li Z., Zink J.I., Tamanoi F., [Mesoporous Silica Nanoparticles Facilitate Delivery of siRNA to Shutdown Signaling Pathways in Mammalian Cells](#), *Small.*, **11**: 1185–1190 (2010).
- [92] He Q., Zhang Z., Gao F., Li Y., Shi J., [In Vivo Biodistribution and Urinary Excretion of Mesoporous Silica Nanoparticles: Effects of Particle Size and PEGylation](#), *Small.*, **7**: 271–280 (2011).
- [93] He Q., Zhang J., Shi J., Zhu Z., Zhang L., Bu W., Guo L., Chen Y., [The Effect of PEGylation of Mesoporous Silica Nanoparticles on Nonspecific Binding of Serum Proteins and Cellular Responses](#), *Biomaterials.*, **31**: 1085–1092 (2010).
- [94] Fisichella M., Dabboue H., Bhattacharyya S., Saboungi M.L., Salvetat J.P., Hevor T., Guerin M., [Mesoporous Silica Nanoparticles Enhance MTT Formazan Exocytosis in HeLa Cells and Astrocytes](#), *Toxicol. In Vitro.*, **23**: 697–703 (2009).
- [95] Park H.S., Kim C.W., Lee H.J., Choi J.H., Lee S.G., Yun Y.P., Kwon I.C., Lee S.J., Jeong S.Y., Lee S.C., [A Mesoporous Silica Nanoparticle with Charge-Convertible Pore Walls for Efficient Intracellular Protein Delivery](#), *Nanotechnol.*, **21**: 225101-9 (2010).
- [96] Cheng S.H., Liao W.N., Chen L.M., Lee C.H., [pH-Controllable Release Using Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles as an Oral Drug Delivery System](#), *J. Mater. Chem.*, **21**: 7130–7137 (2011).
- [97] Rashidi L., Vasheghani-Farahani E., Rostami K., Gangi F., Fallahpour M., [Mesoporous Silica Nanoparticles as a Nanocarrier for Delivery of Vitamin C](#), *Iran. J. Biotech.*, **11**(4): 209-13 (2013).
- [98] Rashidi L., Vasheghani-Farahani E., Soleimani M., Atashi A., Rostami K., Gangi F., Fallahpour M., Tahouri M.T. [A Cellular Uptake and Cytotoxicity Properties Study of gallic Acid-Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles on Caco-2 Cells](#), *J Nanopart Res.*, **16**:2285 (2014).
- [99] Bolouki A., Rashidi L., Vasheghani-Farahani E., Piravi-Vanak Z., [Study of Mesoporous Silica Nanoparticles as Nanocarriers for Sustained Release of Curcumin](#), *Int. J. Nanosci. Nanotechnol.*, **11**:139-146 (2015).

- [100] Ma'mani L., Nikzad S., Kheiri-manjili H., al-Musawi S., Saeedi M., Askarlou S., Foroumadi A., Sha A., [Curcumin-Loaded Guanidine Functionalized PEGylated I3ad Mesoporous Silica Nanoparticles KIT-6: Practical Strategy for the Breast Cancer Therapy](#), *Europe. J. Med. Chem.*, **83** : 646-654 (2014).
- [101] Taebnia N., Morshedi D., Yaghmaei S., Aliakbari F., Rahimi F., Arpanaei A., [Curcumin-Loaded Amine-Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles Inhibit \$\alpha\$ -Synuclein Fibrillation and Reduce Its Cytotoxicity-Associated Effects.](#), *Langmuir*, **32**: 13394–13402 (2016).
- [102] Tiwari N., Nawale L., Sarkar D., Badiger M.V., [Carboxymethyl Cellulose-Grafted Mesoporous Silica Hybrid Nanogels for Enhanced Cellular Uptake and Release of Curcumin.](#), *Gels*, **3**: 8-23 (2017).
- [103] Popat A, Liu J, Lu GQ, Qiao SZ. [A pH-Responsive Drug Delivery System Based on Chitosan Coated Mesoporous Silica Nanoparticles](#), *J Mater Chem.*, **22**:11173–11178 (2012).
- [104] Gan Q., Zhu J., Yuan Y., Liu H., Qian J., Li Y., Liu C., [A Dual-Delivery System of pH-Responsive Chitosan-Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles Bearing BMP-2 and Dexamethasone for Enhanced Bone Regeneration](#), *J. Mat. Chem. B.*, DOI: 10.1039/C4TB01897D, Online published, 1-11 (2014).
- [105] Vivero-Escoto J.L., Elnagheeb M., [Mesoporous Silica Nanoparticles Loaded with Cisplatin and Phthalocyanine for Combination Chemotherapy and Photodynamic Therapy in Vitro](#), *Nanomaterials*, **5**: 2302-2316 (2015).
- [106] Slowing I.I., Vivero-Escoto J.L., Wu C.W., Lin V.S.Y., [Mesoporous Silica Nanoparticles as Controlled Release Drug Delivery and Gene Transfection Carriers](#), *Adv. Drug Del. Rev.*, **60**: 1278–1288 (2008).
- [107] Colilla M., Vallet-Regi M., [Novel Insights into Ordered Mesoporous Materials for Biomedical Applications](#). In: Kossler W, Fuchs J, (Eds.) *Bioceramics*, "Properties, Preparation and Applications", New York: Nova Science Publishers, Inc., (2009).
- [108] Slowing I.I., Trewyn B.G., Lin V.S.Y., [Effect of Surface Functionalization of MCM-41-Type Mesoporous Silica Nanoparticles on the Endocytosis by Human Cancer Cells](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **128**: 14792–14793 (2006).
- [109] Lu J., Liong M., Zink J.I., Tammanoi F., [Mesoporous Silica Nanoparticles as a Delivery System for Hydrophobic Anticancer Drugs](#), *Small.*, **3**: 1341–1346 (2007).
- [110] Giri S., Trewyn B.G., Stellmaker M.P., Lin V.S.Y., [Stimuli-Responsive Controlled Release Delivery System Based on Mesoporous Silica Nanorods Capped with Magnetic Nanoparticles](#), *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**: 5038–5044 (2005).
- [111] Hudson S.P., Padera R.F., Langer R., Kohane D.S., [The Biocompatibility of Mesoporous Silicates](#), *Biomaterials*, **29**: 4045–55 (2008).