Available in: http://jips.ippi.ac.ir

Iran. J. Polym. Sci. Technol.
(Persian),
Vol. 29, No. 3, 201-229
August-September 2016
ISSN: 1016-3255
Online ISSN: 2008-0883

An Overview on Synthesis Methods and Functionalization of Mesoporous Silica and Its Application in Drug Delivery

Sepideh Khoee* and Reza Bafkary

Polymer Chemistry Group, Department of Chemistry, Faculty of Science, Tehran University,
P.O. Box: 144155-6455, Tehran, Iran

Received: 4 Septamber 2015, accepted: 17 January 2016

ABSTRACT

Nanotechnology has a prominent potential in biomedical and biomedicine applications. Especially, owing to their exclusive characteristics, hybrid nanocompounds have been recently considered as promising systems for imaging and therapeutic usages. Study on silica-based mesoporous silica materials as drug delivery systems has been considerably developed over the recent few years due to the excellent versatility and stability of these mesoporous materials. In this review, the advanced developments in synthesis, functionalization and application of mesoporous silica in drug delivery are introduced. The first section consists of three main methods, grafting, co-condensation, and periodic mesoporous organosilicates. In the next part, new approaches for functionalization of mesoporous silica in order to control drug delivery are explained. The superiority of mesoporous nannoparticles for numerous drug delivery applications are also summarized. Different mesoporous silica structures can be designed by various chemical methods to meet the drug delivery requirements. The accessible channels in mesoporous which may act as reservoirs for storing drugs can be opened and closed by different systems and create stimuli-responsive release carriers. This review focuses on intelligent nanomaterials based on mesoporous silica which can be stimulated by chemical or biological signals, such as pH, temperature, light, magnetic field and enzymes.

Keywords:
mesoporos silica,
co-condensation,
periodic mesoporous
organosilicate,
drug delivery,
stimuli-responsive

(*)To whom correspondence should be addressed.
E-mail: khoee@khayam.ut.ac.ir

Please cite this article using:
Khoee S. and Bafkar R., An Overview on Synthesis Methods and Functionalization of Mesoporous Silica and Its Application in Drug Delivery, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **29**, 201-229, 2016.

قابل دسترس در نشانی: http://jips.ippi.ac.ir

مجله علوم و تکنولوژی پلیمر،
سال بیست و نهم، شماره ۳،
صفحه ۲۲۹-۲۰۱، ۱۳۹۵
ISSN: 1016-3255
Online ISSN: 2008-0883

مروری بر روش‌های سنتز، عامل‌دارشدن و کاربرد مزومتخلخل‌های سیلیسی در دارورسانی

سپیده خویی*، رضا بافکاری

تهران، دانشگاه تهران، پردیس علوم، دانشکده شیمی، گروه شیمی پلیمر، صندوق پستی ۶۴۵۵-۱۴۴۱۵۵

دریافت: ۱۳۹۴/۹/۱۳، پذیرش: ۱۳۹۴/۱۰/۲۷

چکیده

نانوفناوری قابلیت زیادی برای کاربردهای زیست‌پزشکی و زیست‌داروها دارد. به‌ویژه، نانوترکیبات هیبریدی به علت مشخصه‌های منحصر به‌فرد، به‌تازگی به‌عنوان سامانه‌های امیدبخش برای کاربردهای عکس‌برداری و دارودرمانی بررسی شده‌اند. مطالعه ترکیبات مزومتخلخل سیلیسی به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی، به‌علت تنوع و پایداری عالی آن‌ها به‌طور چشمگیر در چند سال گذشته رشد کرده است. در این مقاله، پیشرفت‌های اخیر در سنتز، عامل‌دارکردن و کاربرد مزومتخلخل‌های سیلیسی در دارورسانی مرور شده است. در بخش‌های نخست، چگونگی سنتز به سه روش اصلی پیوندزنی، هم‌تراکمی و تهیه مزومتخلخل‌های سیلیکاتی آلی تناوبی بررسی شده است. در بخش‌های بعدی، رویکردهای جدید در عامل‌دارکردن مزومتخلخل‌های سیلیکاتی در دارورسانی هوشمند توضیح داده شده است. در ادامه، مزایای استفاده از نانوذرات مزومتخلخل برای کاربردهای دارورسانی متفاوت به‌طور خلاصه ارائه شده است. مزومتخلخل‌های سیلیسی می‌توانند با توجه به نیازهای دارویی و بالینی با روش‌های شیمیایی متفاوت طراحی و ساخته شوند. کانال‌های موجود در مزومتخلخل‌ها می‌تواند به‌عنوان محفظه ذخیره داروها عمل کرده و با سامانه‌های مختلف باز و بسته شوند و حامل‌هایی پاسخ‌گو به عوامل چندگانه را به‌وجود آورند. ترکیبات هوشمند، به‌وسیله عوامل شیمیایی یا زیستی، مانند pH، دما، نور، میدان مغناطیسی و آنزیم تحریک می‌شوند که در این مقاله مروری، تمرکز روی نانومواد برپایه مزومتخلخل‌های سیلیسی پاسخ‌گو به این نوع عوامل است. چنین سامانه‌هایی باعث بهبود اثر درمانی در مقایسه با سامانه‌های مرسوم پیوسته می‌شوند. مزومتخلخل‌های سیلیسی با توجه به تنوع‌پذیری خود در دارورسانی خوراکی و موضعی و سایر بخش‌های درمانی استفاده می‌شوند.

واژه‌های کلیدی

مزومتخلخل سیلیسی،
هم‌تراکمی،
سیلیکات آلی مزومتخلخل تناوبی،
دارورسانی،
پاسخ‌گو به محرک

* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:
khoee@khayam.ut.ac.ir

فهرست مطالب

ترکیبات نانومتخلخل ۲۰۳
مواد نانومتخلخل سیلیسی ۲۰۳
میکرومتخلخل ها ۲۰۴
ماکرومتخلخل ها ۲۰۴
مزومتخلخل ها ۲۰۴
سازوکار سنتز مزومتخلخل ها ۲۰۴
تاریخچه مواد مزومتخلخل ۲۰۵
پارامترهای مؤثر بر سنتز مزومتخلخل ها ۲۰۶
مواد سطح‌فعال ۲۰۶
منبع سیلیکاتی ۲۰۶
دما ۲۰۶
الکل ۲۰۷
کمک‌سطح‌فعال ها ۲۰۷
نمک‌های معدنی ۲۰۷
عوامل تورم‌زا ۲۰۷
سرعت همزدن محلول ۲۰۷
pH سامانه ۲۰۷
سنتز در محیط قلیایی ۲۰۸
سنتز در محیط اسیدی ۲۰۸
اصلاح مزومتخلخل های سیلیسی ۲۰۸
پیوندزدن ۲۰۸
پیوند با گروه‌های عاملی واکنش‌پذیر ۲۰۹
پیوند با گروه‌های سطحی غیرفعال ۲۱۰
روش پوششی ۲۱۱
واکنش‌های هم‌تراکمی ۲۱۱
مزومتخلخل های سیلیکاتی آلی تناوبی ۲۱۱
مزومتخلخل ها در سامانه‌های دارورسانی ۲۱۱
سامانه‌های مزومتخلخل پاسخ‌گو به محرک‌ها ۲۱۲
pH ۲۱۲
ترکیبات کاهش‌پذیر دی‌سولفیدی ۲۱۵
آنزیم ۲۱۶
دما ۲۱۸
نور ۲۱۹
میدان مغناطیسی ۲۲۰
پارامترهای موثر بر بارگذاری مزومتخلخل ها ۲۲۰
اندازه حفره ۲۲۰
مساحت سطح مزومتخلخل ۲۲۱
عامل‌دارکردن مزومتخلخل ها ۲۲۱
نتیجه‌گیری ۲۲۳
مراجع ۲۲۴

ترکیبات نانومتخلخل

ماده جامد را زمانی متخلخل می‌نامند که حفره‌دار بوده و حاوی روزنه، شکاف یا کانال‌هایی با عمق بیشتر از پهنای آن‌ها باشد. در طبیعت، بسیاری از ترکیبات از جمله چوب، چوب‌پنبه و اسفنج ساختاری متخلخل دارند. گاهی، مواد متخلخل را جامدات سلولی نیز می‌نامند. واژه سلول، از واژه لاتین سلا (cella) به معنی محفظه بسته گرفته شده است. بنابراین جامدهای سلولی، طبقه‌ای از سلول‌ها هستند که به‌وسیله یال یا وجوه جامد تجمع یافته‌اند. اگر ماده جامد متخلخل، تنها به‌وسیله لبه‌های سلول محصور شده باشد، به شکلی که سلول‌ها به‌وسیله وجوه باز با یکدیگر در ارتباط باشند، آن ماده را سلول‌باز می‌نامند. حال اگر این وجوه جامد باشند، هر سلول از سلول همسایه خود مستقل شده و ساختار سلول‌بسته نامیده می‌شود.

خواص فیزیکی بسیاری از جمله چگالی، رسانایی گرمایی و استحکام به مقدار تخلخل و شکل‌شناسی ساختار روزنه بستگی دارد. در کاربردهای صنعتی، کنترل دقیق اندازه روزنه‌ها بسیار دارای اهمیت است. تخلخل در واکنش‌پذیری شیمیایی و برهم‌کنش‌های فیزیکی بستر با گاز و مایعات نقشی مهم را ایفا می‌کند.

ترکیبات مزومتخلخل سیلیسی، کاربردهای متنوع و جالبی یافته‌اند. از کاربردهایی که به‌تازگی مورد توجه قرار گرفته است، حوزه دارورسانی است. در بخش‌های ابتدایی این مقاله، به معرفی و چگونگی سنتز این ذرات پرداخته و در ادامه کاربرد نانوحامل‌های سیلیسی در دارورسانی بحث می‌شود [۱].

مواد نانومتخلخل سیلیسی

مواد متخلخل سیلیسی را می‌توان براساس دو ویژگی زیر دسته‌بندی کرد:

– ویژگی‌های روزنه و

– ویژگی‌های دیواره سلول.

افزون بر دو ویژگی بیان شده، می‌توان برمبنای دسترسی مواد سیال به روزنه‌ها نیز این نانوذرات را مقایسه کرد. طبق اسناد اتحادیه بین‌المللی شیمی آیوپاک، ترکیبات متخلخل سیلیسی براساس اندازه حفره آن‌ها به سه گروه دسته‌بندی می‌شوند (شکل ۱) [۲]:

– حفره‌های میکرو (ریزحفره‌ها): حفره‌هایی که اندازه کمتر از ۲ nm دارند.

– حفره‌های مزو (متوسط‌حفره‌ها): حفره‌هایی که اندازه بین ۲ nm تا ۵۰ nm دارند.

– حفره‌های ماکرو (بزرگ‌حفره‌ها): حفره‌هایی که اندازه بیشتر از ۵۰ nm دارند.

شکل ۱- جامدهای متخلخل با اندازه حفره‌های مختلف.

میکرومتخلخل‌ها

میکرومتخلخل‌ها، به گروهی از ترکیبات گفته می‌شود که حفره‌های در اندازه مولکول دارند. نفوذ مولکول‌ها به داخل روزنه، به اندازه و برهم‌کنش آن‌ها با گروه‌های عاملی سطح داخل حفره‌ها وابسته است. میکرومتخلخل‌ها به‌واسطه اندازه حفره‌های مناسب، به‌طور گسترده به‌عنوان بستر کاتالیزور و جاذب مولکول استفاده می‌شوند [۳]. کنترل شکل هندسی و قطر حفره‌ها، در کاربری‌های گوناگون اهمیت دارد. اندازه حفره‌های میکرومتخلخل‌ها در ابعاد مولکول است، در نتیجه بیشتر بررسی‌ها و پژوهش‌های انجام شده، در مقیاس‌های آنگستروم و در اندازه مولکول است. زئولیت‌ها، شناخته‌شده‌ترین میکرومتخلخل‌ها هستند و تاکنون حدود ۴۰ کانی طبیعی زئولیتی شناسایی و بررسی شده است [۴]. واژه زئولیت، از دو کلمه یونانی زئو به معنی جوشیدن و لیتوس به معنی سنگ ساخته شده است.

ماکرومتخلخل‌ها

ماکرومتخلخل‌ها نیز مانند میکرومتخلخل‌ها، ترکیبات متخلخلی هستند که حفره‌های آن‌ها بزرگ‌تر از ۵۰ nm است [۵]. ماکرومتخلخل‌ها به‌طور معمول، به روش قالب‌گیری از بسته‌های کروی کلوئیدی سنتز می‌شوند. اندازه بزرگ حفره‌های ماکرومتخلخل‌ها سبب کاسته‌شدن از مقدار گزینشی‌شدن مولکول‌ها و کاربرد آن‌ها شده است [۶].

مزومتخلخل‌ها

زئولیت‌ها با ویژگی‌های منحصر به‌فرد، مانند حفره‌های هم‌شکل، هم‌اندازه با قابلیت تعویض یون و پایداری گرمایی زیاد، ترکیباتی ایده‌آل برای جداسازی مولکول‌ها هستند. همان‌طور که بیان شد، زئولیت‌ها حفره‌های کوچک دارند، طوری که مولکول‌های آلی بزرگ قابلیت داخل‌شدن به حفره‌های آن‌ها را ندارند [۷]. از این‌رو، پژوهشگران این حوزه، تمرکز خود را روی سنتز ترکیبات متخلخل با اندازه حفره‌های بزرگ‌تر و در دامنه مزومتخلخل معطوف کرده‌اند. در بخش‌های بعدی، سنتز مزومتخلخل‌ها و شاخص‌های اثرگذار روی شکل‌شناسی آن‌ها بررسی شده است.

سازوکار سنتز مزومتخلخل‌ها

مواد سطح‌فعال، بیشترین نقش را در سنتز نانوذرات متخلخل سیلیسی دارند. برای سنتز این نانوذرات، سازوکارهای متنوعی پیشنهاد شده است که بیشتر آن‌ها براساس وجود مواد سطح‌فعال است [۸]. این مواد، ساختارهایی با دو بخش آبدوست و آبگریز با ویژگی‌های متفاوت از یکدیگر دارند. بخش آبگریز در چربی، روغن یا مواد غیرقطبی حل می‌شود [۹،۱۰]. بخش آبدوست نیز در آب یا مواد قطبی انحلال‌پذیر است. در شکل ۲، طرح‌واره‌ای از ساختار مواد سطح‌فعال آمده است. به چنین ساختارهایی که هر دو بخش آبدوست و آبگریز را دارند، به اصطلاح دومحیط‌دوست (amphiphil) گفته می‌شود. مواد سطح‌فعال به‌طور گسترده در داروسازی، پاک‌کننده‌ها، معدن و زیست‌مواد استفاده می‌شوند.

سازوکارهای بسیاری برای درک چگونگی سنتز مزومتخلخل‌ها معرفی شده است. سازوکار قالب‌گیری بلور مایع (liquid crystal templating mechanism, LCT) از شناخته شده‌ترین سازوکارهاست [۱۱]. مواد سطح‌فعال در این سازوکار نقش کلیدی دارند. مواد سطح‌فعال در غلظت‌های بسیار کم، در محلول به شکل مونومر هستند. با افزایش غلظت سطح‌فعال‌ها، مولکول‌های آن‌ها در محلول آبی تجمع می‌یابند و کره ایزوتروپیک و میسل‌های لوله‌ای تشکیل می‌دهند که سبب کاهش انرژی آزاد سامانه می‌شود. در غلظت‌های بیشتر، ساختارهایی به شکل

شکل ۲- طرحی از ماده سطح‌فعال.

شکل ۳- طرح‌واره سنتز مزومتخلخل سیلیسی [۹۵].

چندرشته شش‌وجهی از مواد سطح‌فعال در کنار یکدیگر تشکیل می‌شود. این ساختار به‌عنوان قالب عمل می‌کند و با افزودن پیش‌ماده‌های معدنی، آن‌ها روی این قالب قرار می‌گیرند. بیشتر پیش‌ماده‌های معدنی بار منفی سطحی دارند و به‌وسیله برهم‌کنش الکتروستاتیک، با سر مثبت مواد سطح‌فعال برهم‌کنش می‌دهند. با قرارگرفتن پیش‌ماده روی سطح، مرحله تراکم فرا می‌رسد و شبکه یک‌پارچه از ترکیب معدنی روی قالب مواد سطح‌فعال به‌وجود می‌آید. در انتها با خروج مواد سطح‌فعال از ساختار، مزومتخلخل تشکیل می‌شود. مرحله خروج مواد سطح‌فعال به دو روش استخراج و شست‌وشو با حلال یا کلسینه‌کردن در دمای زیاد انجام می‌شود [۱۱]. این سازوکار در شکل ۳ نشان داده شده است.

تاریخچه مواد مزومتخلخل

پیش از سال ۱۹۹۰ میلادی، بیشترین اندازه حفره‌های زئولیتی که گزارش شده بود، بین ۱/۲ nm تا ۱/۳ nm بود. در آن دوران، دانشمندان بر این باور بودند که زئولیت‌ها نمی‌توانند حفره‌های با ابعاد بزرگ‌تر داشته باشند. تنها مورد گزارش شده در شانزدهمین حلقه از VPI-5 بود که ساختاری ناپایدار داشت و زود شکسته می‌شد [۱۲].

در اوایل دهه ۱۹۹۰ میلادی، در دانشگاه Waseda ژاپن، محصولی جدید با نام KSW-1 سنتز شد که خواص منحصر به‌فردی داشت [۱۳]. Yanagisawa محصولی را از واکنش لایه‌های پلی‌سیلیکاتی با آلکیل تری‌متیل آمین کلرید سنتز کرد. آزمون LXRD، طیف‌هایی را در 2θ برابر $2-3^{\circ}$ نشان می‌داد. جذب و واجذب نیتروژن، حاکی از زیادبودن مساحت سطح، حدود $50\ m^2/g$ تا $900\ m^2/g$ و حفره‌های با ابعاد ۲ nm تا ۴ nm بود. تصاویر TEM این ترکیب، ساختار شش‌وجهی را برای حفره‌ها نشان داد [۱۴].

در سال ۱۹۹۲ میلادی، پژوهشگرانی در شرکت موبیل، مستقل از دانشمندان ژاپنی، توانستند ساختارهای شش‌وجهی سیلیکاتی را تهیه کنند [۱۵]. این پژوهشگران، ترکیبات نانوتخلخل مزومتخلخلی را براساس اثر متقابل قالب‌های ابرمولکولی خودگردهم‌آمده یا مواد سطح‌فعال و مواد معدنی سنتز و آن‌ها را M41S نام‌گذاری کردند. این مزومتخلخل‌ها، حفره‌های یکنواخت و کنترل‌پذیر بین ۵-۱۰ nm و سطح ویژه بسیار زیاد (بیش از $1000\ m^2/g$) داشتند. در سنتز این مزومتخلخل، مواد سطح‌فعال کاتیونی ستیل تری‌متیل اتیل آمونیوم برمید (CTAB) به‌عنوان قالب استفاده شده بود. از میان مزومتخلخل‌های معرفی شده، سه مزومتخلخل زیر به واسطه ساختار متفاوت روزنه‌های آن‌ها بسیار شهرت یافته‌اند:

- MCM-41 دارای کانال‌های استوانه‌ای تک‌بعدی است که به شکل شش‌گوش چیده شده‌اند [۱۶].
- MCM-48 دارای کانال‌های مکعبی است که از دو سو ادامه یافته‌اند [۱۷].
- MCM-50 به‌شکل ورقه‌های سیلیکات لایه‌ای دوبعدی است که در میان دو لایه مواد سطح‌فعال قرار گرفته است [۱۸].

بیشتر مطالعات انجام شده روی خانواده M41S، به علت ساختار ساده‌تر و سهولت در سنتز متعلق به MCM-41 شش‌وجهی است [۱۹]. در شکل ۴، انواع مزوفازهای M41S مشاهده می‌شود. همچنین در شکل ۵، تصاویر TEM مزومتخلخل MCM-41 با شکل‌شناسی و اندازه‌های متفاوت نشان داده شده است [۲۰].

چند سال پس از پژوهش‌های پژوهشگران شرکت موبیل، در دانشگاه کالیفرنیا و منطقه سانتا باربارا (Santa Barbara) آرایه‌های شش‌وجهی با اندازه حفره‌های بزرگ‌تر از ۶ nm سنتز شدند که با نام سانتا باربارای بی‌شکل یا SBA-15 نام‌گذاری شدند [۲۱]. سانتا باربارای بی‌شکل مانند زئولیت‌ها، پایداری گرمایی زیادی دارند و نقش مهمی در واکنش‌های شیمیایی ایفا می‌کنند. این ترکیبات می‌توانند به‌عنوان جاذب، خالص‌کننده و بستر کاتالیزورها در صنایع

شکل ۴- خانواده M41S شامل MCM-48، MCM-41 و MCM-50 [۱۹].

شکل ۵- تصاویر TEM مزومتخلخل MCM-41 با شکل‌شناسی و اندازه‌های متفاوت [۲۰].

نفت، پتروشیمی و گاز استفاده شوند [۲۲]. پس از این مدت، بیشتر مطالعات انجام شده به دلیل ساختار و سنتز بسیار ساده‌تر، روی این نوع از مزومتخلخل‌ها متمرکز شد.

پارامترهای مؤثر بر سنتز مزومتخلخل‌ها

در سنتز مزومتخلخل‌های سیلیکاتی، عوامل مختلف نظیر نوع مواد سطح‌فعال، کمک‌سطح‌فعال، نوع منبع سیلیسی، دما، نمک، الکل، مواد تورم‌زا و سرعت همزدن محلول روی شکل‌شناسی آن‌ها اثر دارند. در این بخش، چگونگی اثر این شاخص‌ها مطالعه شده است.

مواد سطح‌فعال

مشخصه‌های متفاوتی مانند طول زنجیر، شاخه‌ای‌بودن یا راست‌زنجیر بودن، pH، الکترولیت و دما روی فعالیت مواد سطح‌فعال اثر می‌گذارند [۸]. برای تهیه مزومتخلخل‌های منظم با اندازه حفره یکنواخت و بزرگ‌تر از ۵ nm از ماده سطح‌فعال پلورونیک P 123 (EO20PO70EO20)، که عضوی از خانواده کوپلیمر سه‌قطعه‌ای است، به‌عنوان قالب در محیط اسیدی استفاده می‌شود:

$$OH\text{-}(\text{-}CH_2CH_2\text{-}O\text{-})_n\text{-}(\text{-}CH(CH_3)\text{-}CH_2\text{-}O\text{-})_m\text{-}(\text{-}CH_2CH_2\text{-}O\text{-})_n\text{-}H$$

اندازه حفره و ضخامت دیواره با افزایش بخش آبدوست مواد سطح‌فعال افزایش می‌یابد. همچنین، ازدیاد دما سبب افزایش مقدار بخش آبگریز می‌شود. این افزایش باعث متراکم‌شدن مواد سطح‌فعال شده و در نتیجه، اندازه حفره SBA-15 در دمای بیشتر، بزرگ‌تر می‌شود [۸].

منبع سیلیکاتی

برای تهیه مزومتخلخل‌ها، از پیش‌ماده‌هایی مانند اولیگومر و مونومرهای سیلیسی استفاده می‌شود، زیرا این ترکیبات در شرایط اسیدی، پلیمرشدن برگشت‌ناپذیری از سیلیکات‌ها را موجب می‌شوند. پیش‌ماده‌هایی مانند سیلیکاژل، محلول کلوئیدی، آب شیشه (سدیم سیلیکات)، آئروژل سیلیسی و تترا اتیل ارتوسیلیکات می‌توانند در سنتز مواد مزومتخلخل منظم به‌کار روند [۲۳].

سدیم متاسیلیکات (Na_2SiO_3) در اثر اسیدی‌شدن سریع، اولیگومرهای سیلیکاتی کوچکی تولید کرده و نقش پیش‌مادگی خود را ایفا می‌کند. ترامتیل ارتوسیلیکات (TMOS)، تترا اتیل ارتوسیلیکات (TEOS) یا تتراپروپیل ارتوسیلیکات (TPOS) پیش‌ماده‌های سیلیکاتی رایج در سنتز مواد مزومتخلخل هستند [۲۴]. همچنین، ترامتوکسی سیلان در شکل‌گیری سریع‌تر ساختارهای مزومتخلخل سیلیکاتی استفاده می‌شود. در مقایسه با پیش‌ماده‌های بیان شده، ترابوتوکسی سیلان (TBOS) ساختارهای مزومتخلخلی را بسیار آهسته‌تر تشکیل می‌دهد. این تفاوت سرعت، به سرعت آبکافت آن‌ها وابسته است [۲۵].

دما

خواص نهایی مزومتخلخل‌ها، بسیار به دما وابسته است. مزومتخلخل‌ها در دماهایی بین ۱۰°C تا ۱۳۰°C سنتز می‌شوند که مناسب‌ترین دما، دمای محیط است. دمای بحرانی میسل (CMT) و نقطه ابری‌شدن (CP) دو عاملی هستند که اندازه دما را کنترل می‌کنند [۲۶]. به‌طور معمول، دمای انتخاب شده باید از دمای بحرانی میسل مواد سطح‌فعال بیشتر باشد. در مواد سطح‌فعال کاتیونی، مقدار دمای بحرانی میسل به‌طور نسبی کم است. در این شرایط، سرعت تجمع قالب‌بندی مواد

سطح‌فعال با کاهش دمای سنتز، کاهش می‌یابد. در نتیجه این فرایند، مزومتخلخل‌های باکیفیتی حاصل می‌شود و بهترین نتایج در دمای محیط به‌دست می‌آید. حال هنگامی که مواد سطح‌فعال غیریونی به‌عنوان قالب استفاده می‌شوند، دمای واکنش به دلیل بیشتربودن CMT مواد سطح‌فعال باید زیاد باشد [۲۶].

در تهیه SBA-15، همان‌طور که پیش‌تر نیز بیان شد، از کوپلیمرهای سه‌قطعه‌ای برای قالب‌بندی استفاده می‌شود. دمای سنتز برای انحلال کامل مواد سطح‌فعال و نیز زیادبودن CMT باید کمی بیشتر از دمای محیط و در محدوده ۳۵°C–۴۰ درنظر گرفته شود. قطر حفره‌های SBA-15 با تغییر شرایط واکنش می‌تواند تغییر کند [۲۷]. افزایش دما، سبب افزایش اندازه حفره‌ها و کاهش ضخامت دیواره‌های مزومتخلخل SBA-15 شده و از شکستگی میکروتخلخل‌ها در حفره‌ها می‌کاهد.

در شرایط دمایی ۹۰°C–۴۰، حفره‌های میکرو در سامانه به‌وجود می‌آید و در دمای بیشتر از ۱۰۰°C هیچ‌گونه میکروتخلخلی در مزومتخلخل مشاهده نمی‌شود [۲۷].

الکل

الکل‌ها به‌طور مؤثر روی زمان سنتز مواد مزومتخلخل اثر می‌گذارند. الکل‌ها موجب حل‌شدن مواد سطح‌فعال و کمک‌سطح‌فعال‌ها شده و می‌توانند روی شکل‌شناسی مزومتخلخل حاصل اثر بگذارند. قدرت انحلال‌پذیری در الکل‌های با وزن مولکولی زیاد کمتر است و در پی آن سرعت تبخیر کمتری دارند، در نتیجه به مقدار کمتری روی شکل‌شناسی مزومتخلخل اثر می‌گذارند [۲۷]. از سوی دیگر، الکل نقش تورم‌زایی را در سنتز مزومتخلخل ایفا می‌کند و سبب تغییر اندازه حفره‌ها می‌شود. از جمله الکل‌های استفاده شده، اتانول، پروپانول، بوتانول و پنتانول است که در میان آن‌ها، اتانول رایج‌ترین الکل است. گفتنی است، مقدار زیاد اتانول، باعث برهم‌خوردن ساختار کروی مزومتخلخل می‌شود [۲۷].

کمک‌سطح‌فعال‌ها

مواد کمک‌سطح‌فعال کاتیونی مانند CTAB، به‌طور قابل توجهی روی اندازه ذرات و شکل‌شناسی ذرات سنتز شده اثر دارند. با افزایش غلظت کمک‌سطح‌فعال درصد ساختار کروی‌شکل مزومتخلخل کاهش می‌یابد. با استفاده از کمک‌سطح‌فعال، شکل و اندازه ذرات کنترل‌پذیر می‌شود، به‌طوری که در نبود آن، ذراتی بی‌شکل و در اندازه‌های متفاوت حاصل می‌شود [۲۸].

نمک‌های معدنی

نمک‌های معدنی سبب کوتاه‌شدن زمان سنتز می‌شوند. در این راستا از نمک‌هایی مانند KCl، NaCl، Na_2SO_3 و K_2SO_3 استفاده می‌شود. نمک‌های معدنی اثر شگرفی بر سرعت سنتز و شکل‌شناسی مزومتخلخل‌ها دارند، به‌طوری که با افزایش KCl همراه با TEOS می‌توان مزومتخلخل‌های یکنواخت کروی به‌دست آورد.

نمک‌های معدنی روی برهم‌کنش‌های $S^oH^+X^-I^+$ در سطح مولکولی اثر گذاشته و سبب تشکیل شکل‌شناسی کروی می‌شوند. همچنین مقدار نمک معدنی، اندازه ذرات را مشخص می‌کند. با افزایش بیش از حد نسبت KCl/TEOS، اندازه ذرات کاهش می‌یابد. زمانی که نسبت KCl/TEOS زیاد باشد، اندازه حفره‌ها، مساحت سطح و حجم حفره‌ها کاهش می‌یابد [۲۹].

عوامل تورم‌زا

در مواردی، برای کنترل شکل‌شناسی ذرات و بزرگ‌ترشدن اندازه حفره‌ها، از مواد تورم‌زا در شرایط ایستا استفاده می‌شود. عوامل تورم‌زا، ترکیبات غیرقطبی هستند که به‌عنوان کمک‌حلال، سبب افزایش حجم بخش آبگریز می‌شوند و در تشکیل شکل‌شناسی کروی نقش دارند [۳۰]. عوامل تورم‌زا سبب افزایش قطر حفره‌ها و حجم آن‌ها می‌شوند، ولی هیچ اثری بر توزیع اندازه حفره‌ها ندارند.

همچنین عوامل تورم‌زا، مقدار مساحت مواد سطح‌فعال را تغییر می‌دهند، ولی اندازه مزومتخلخل با وجود عوامل تورم‌زا بزرگ‌تر می‌شود. سازوکار دقیق این تغییرات تاکنون شناسایی نشده است. ولی ممکن است، با افزودن این عامل تغییراتی در بخش آبگریز و آبدوست قالب ایجاد شود. عوامل تورم‌زا به‌وسیله کمک‌سطح‌فعال، تعلیقی از حجم‌های کروی در آب تشکیل می‌دهند و برای تشکیل میسل کروی کمک می‌کنند. تری‌متیل بنزن (TMB) رایج‌ترین عامل تورم‌زاست که سبب بزرگ‌ترشدن اندازه حفره‌ها می‌شود. در نبود این ماده، شکل‌شناسی مزومتخلخل‌ها به سمت میله‌ای‌شدن میل پیدا می‌کند. گفتنی است، با وجود مقدار فراوان عوامل تورم‌زا، مزومتخلخل‌های سیلیسی کروی، ترک می‌خورند [۳۰].

سرعت همزدن محلول

ذرات کروی مزومتخلخل هنگام سنتز، تمایل به متراکم‌شدن دارند. در اثر همزدن، مزومتخلخل‌ها از یکدیگر فاصله گرفته و تراکم آن‌ها کاهش می‌یابد [۳۱].

pH سامانه

به‌طور معمول، مزومتخلخل‌های سیلیکاتی در محیط اسیدی یا قلیایی

سنتز می‌شوند. محلول‌های خنثی برای این نوع از سنتز مناسب نیستند، زیرا سرعت پلیمرشدن و پیوند عرضی در این شرایط بسیار زیاد است، به‌طوری که مزوساختارهای سیلیکاتی نامنظمی حاصل می‌شود. کاتالیزورهای فلوئوریدی با کنترل سرعت آبکافت و غلیظ‌شدن پیش‌ماده‌های سیلیکاتی، به سنتز جامدهای منظم در pH خنثی کمک می‌کند [۳۲].

سنتز در محیط قلیایی

در محیط قلیایی و pH در بازه ۹/۵–۱۲/۵، پلیمر و شبکه‌ای‌شدن گونه‌های سیلیکاتی برگشت‌پذیر است، بنابراین، ویژگی مزبور سبب شده است که بتوان از پیش‌ماده‌های مختلف سیلیکاتی مانند سیلیکاژل، محلول کلوئیدی، شیشه آبی، سدیم سیلیکات، آئروسل سیلیسی یا TEOS در تهیه مزومتخلخل‌های منظم سیلیکاتی استفاده کرد [۳۳]. برای تنظیم pH به‌طور معمول از سدیم هیدروکسید، پتاسیم هیدروکسید، محلول آمونیاکی تترامتیل آمونیوم هیدروکسید یا تترااتیل آمونیوم هیدروکسید استفاده می‌شود.

اندازه pH سامانه در مراحل مختلف سنتزی باید متفاوت باشد، به‌طوری که در شروع واکنش به سبب آبکافت سیلیکاتی pH باید کم و پس از آن به دلیل اتصال اجزای گونه‌های سیلیکاتی باید کمی افزایش یابد [۳۳].

سنتز در محیط اسیدی

همانند محیط قلیایی، در شرایط اسیدی قوی نیز مزومتخلخل‌های سیلیکاتی منظم سنتز می‌شوند. در محیط اسیدی، سنتز مزومتخلخل‌ها وابستگی کمتری به pH، برگشت‌پذیری واکنش و مراحل دمایی در مقایسه با محیط قلیایی دارد [۳۴]. با کاهش pH، سرعت سنتز

شکل ۶– پیوندزدن مزومتخلخل با سیلان‌های آلی از نوع (R′O)SiR (R گروه عاملی آلی است).

$$\equiv SiOH + Cl - SiR_3 \xrightarrow{\text{دمای محیط}} \equiv SiO - SiR_3 + HCl.base \quad (۱)$$

$$\equiv SiOH + RO - SiR_3 \xrightarrow{۱۰۰^{\circ}C} \equiv SiO - SiR_3 + HOR \quad (۲)$$

$$2 \equiv SiOH + HN\begin{cases} SiR_3 \\ SiR_3 \end{cases} \xrightarrow{\text{دمای محیط}} 2 \equiv SiO - SiR_3 + NH_3 \quad (۳)$$

$$2 \equiv SiOH + CF_3C\begin{cases} OSiMe_3 \\ NSiMe_3 \end{cases} \xrightarrow{\text{دمای محیط}} 2 \equiv SiO - SiR_3 + CF_3C\begin{cases} NH_2 \\ O \end{cases} \quad (۴)$$

$$2 \equiv SiOH + H_3Si - SiH_3 \xrightarrow{۱۰۰^{\circ}C} 2 \equiv SiO - SiR_3 + H_2 \quad (۵)$$

شکل ۷– روش‌های سیلیل‌دارشدن مزومتخلخل برای پیوند گروه‌های آلی به سطح [۳۶].

مزومتخلخل‌های سیلیکاتی افزایش می‌یابد. غلظت زیاد اسید، سبب افزایش سرعت رسوب‌گذاری می‌شود. به عبارت دیگر کاتالیزور اسیدی در غلظت کم، سرعت غلیظ‌شدن گونه‌های سیلیکاتی را آهسته‌تر می‌کند. اسیدهای قوی، مانند هیدروکلریک اسید، نیتریک اسید، هیدروبرومیک اسید، هیدرویدیک اسید و سولفوریک اسید می‌توانند به‌عنوان کاتالیزور استفاده شوند. در برخی موارد، از اسیدهای ضعیفی مانند فسفریک اسید و استیک اسید استفاده می‌شود. زمانی که اسید قوی چون هیدروکلریک اسید به‌عنوان کاتالیزور استفاده می‌شود، pH سامانه باید کمتر از ۱ باشد. گفتنی است، معمولاً در غلظت‌های زیاد HCl، محصولی با کیفیت ضعیف حاصل می‌شود [۳۴]. به‌طور کلی، رسوب‌گذاری مزومتخلخل‌های سیلیکاتی در بازه pH برابر ۲–۱ به‌شدت کاهش می‌یابد که به علت قرارگرفتن نقطه ایزوالکتریک منبع سیلیکاتی در این بازه است.

اصلاح مزومتخلخل‌های سیلیسی

مزومتخلخل‌های سیلیسی، گروه‌های سیلانول فراوانی در سطح خود دارند. این گروه‌های سطحی را می‌توان با واکنش‌های شیمیایی به گروه‌های دیگری تبدیل کرد. به همین منظور، از مونومرهایی با ساختار $(RO)_3SiR'$ استفاده می‌شود. با قرارگرفتن گروه‌های عاملی متفاوت و ساختارهای آلی در سطح، خواص سطحی مزومتخلخل مانند مقدار آبدوستی و آبگریزی و قابلیت اتصال به مولکول‌های میهمان را می‌توان کنترل کرد [۳۵]. برای اصلاح سطحی مزومتخلخل‌ها با ترکیبات آلی، از سه روش پیوندزنی، پوششی و هم‌تراکمی و اصلاح ساختاری از روش تناوبی (periodic mesoporous organosilicas) استفاده می‌شود [۳۶].

پیوندزدن

سطح مزومتخلخل‌های سیلیسی، پوشیده از از گروه‌های سیلانولی (Si-OH) است. این گروه‌ها به‌سادگی با مونومرهایی که دو بخش سیلیل‌دار و بخش آلی دارند، واکنش می‌دهند. از واکنش گروه سیلانول مزومتخلخل با مونومر سیلیل‌دار، گروه آلی روی مزومتخلخل قرار می‌گیرد و مزومتخلخلی با گروه عاملی جدید به‌دست می‌آید (شکل ۶) [۳۵]. در شکل ۷، انواع واکنش‌های اصلاح مزومتخلخل‌های سیلیسی نشان داده شده است. در این روش، باید مقدار آب محیط در مقدار کمینه باشد تا از آبکافت و تراکم دیواره مزومتخلخل جلوگیری شود. روش پیوندزدن، به دو روش پیوندزدن با گروه‌های سطحی فعال و غیرفعال انجام می‌شود [۳۶].

شکل ۸- روش‌های ایجاد گروه سولفونیک اسید روی مزومتخلخل [۳۷-۳۹].

پیوند با گروه‌های عاملی واکنش‌پذیر

گروه‌های عاملی قطبی و فعالی مانند آمین، کربوکسیلیک اسید، نیتریل، آلکیل هالیدها، آلکیل تیول و اپوکسیدها زمانی که به گروه‌های سیلیلی متصل می‌شوند، می‌توانند با سایر گروه‌های عاملی فعال واکنش دهند. با این روش، مزومتخلخل با مولکول و ساختارهای جدید اصلاح می‌شود [۳۶].

بعضی از گروه‌های عاملی را نمی‌توان به‌طور مستقیم روی مزومتخلخل‌ها قرار داد. بر این اساس، ابتدا گروه عاملی مشخصی روی مزومتخلخل نشانده می‌شود. پس از آن، با مجموعه‌ای از واکنش‌های پیش‌معین شده، آن گروه عاملی به گروه عاملی مدنظر تبدیل می‌شود. به‌عنوان مثال، برای اصلاح مزومتخلخل با گروه سولفونیک اسید، از روش‌های مختلف می‌توان استفاده کرد [۳۹-۳۷]. یکی از این روش‌ها، تبدیل گروه عاملی تیول به سولفونیک اسید است. گروه تیول با واکنش ۳-مرکاپتوپروپیل تری‌متوکسی سیلان با مزومتخلخل روی آن قرار می‌گیرد. گروه تیول با اکسایش ملایم با هیدروژن پراکسید به گروه سولفونیک اسید تبدیل می‌شود (شکل ۸-الف). همچنین، می‌توان گروه‌های سولفونیک اسید را با فاصله‌ای مشخص، روی مزومتخلخل نشاند. برای این کار، مزومتخلخل با بیس آلکوکسی سیلان پیوند داده و با گسسته‌شدن پیوند دی‌سولفیدی، گروه تیول

شکل ۹- اصلاح مزومتخلخل با پلیمر درختی [۴۰].

شکل ۱۰- تبدیل گروه‌های عاملی به گروه‌های جدید در اثر واکنش‌های شیمیایی [۳۶].

به‌وجود می‌آید که با اکسایش، سولفونیک اسیدهایی با فاصله‌های از پیش‌مشخص شده به‌دست می‌آید (شکل ۸-ب).

اصلاح مزومتخلخل با پلیمرهای درختی، مثال دیگری در این زمینه است که در آن چند مرتبه گروه‌های انتهایی با مونومرهای مشخصی واکنش می‌دهد و گروه‌های عاملی جدید روی آن قرار می‌گیرد [۴۰]. برای اصلاح مزومتخلخل با پلیمرهای درختی، ابتدا مونومر ۳-آمینوپروپیل تری‌اتوکسی سیلان (APTES) با مزومتخلخل پیوند می‌دهد. در ادامه، واکنش‌های متوالی با مونومرهای متیل‌آکریلات و اتیلن‌دی‌آمین انجام می‌شود تا پلیمر درختی نهایی سنتز شود. در آخرین مرحله، گروه‌های آمینی درختی با مونومر سرخ کنگو، واکنش می‌دهد. سرخ کنگو،

شکل ۱۱- (الف) تجمع‌یافتگی مزومتخلخل‌های اصلاح شده با گروه‌های آمینی و (ب) دافعه الکتروستاتیک به‌وجود آمده بین نانوذرات با اصلاح سطح به‌وسیله THMP [۴۱].

(ب) (الف)

شکل ۱۲- تصاویر: (الف) میکروسکوپ الکترونی عبوری و (ب) میکروسکوپ الکترونی پویشی مزومتخلخل اصلاح شده با گروه فسفوناتی [۴۱].

رنگ‌دانه‌ای است که از آن برای تشخیص محل نانوذرات در بدن استفاده می‌شود (شکل ۹). در شکل ۱۰، چند واکنش تبدیل گروه‌های عاملی آورده شده است.

از مهم‌ترین گروه‌های عاملی برای اصلاح مزومتخلخل‌ها، گروه عاملی آمینی است. مزومتخلخل‌هایی که با گروه‌های آمینی اصلاح شده‌اند، به‌طور معمول به یکدیگر می‌چسبند. این پدیده به دلیل برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک بین گروه‌های آمینی با بار مثبت و هیدروکسیل سطحی با بار منفی و نیز پیوند هیدروژنی است. برای جلوگیری از تجمع نانوذرات، مزومتخلخل افزون بر گروه آمینی، با تری‌هیدروکسی سیلیل پروپیل متیل فسفونات (THMP) نیز عامل‌دار می‌شود تا به‌واسطه دافعه‌ای که بین بارهای منفی آن‌ها، به‌وجود می‌آید، مزومتخلخل‌ها به شکل منفرد و جداگانه قرار گیرند (شکل ۱۱) [۴۱]. در شکل ۱۲، تصاویر میکروسکوپی الکترونی عبوری و پویشی مزومتخلخل‌های اصلاح شده با گروه فسفوناتی آمده است.

شکل ۱۳- مقایسه روش پیوندزدن و روش پوششی [۴۲].

پیوند با گروه‌های سطحی غیرفعال

در این روش، مزومتخلخل با گروه‌های سطحی غیرفعالی مانند گروه‌های آلکیل و فنیل اصلاح می‌شود. با چنین واکنش‌هایی می‌توان اندازه حفره مزومتخلخل را کاهش داد و به مقدار آبگریزی آن افزود. این فرایند سبب کاهش آبکافت گروه‌های سیلانولات سطحی می‌شود [۴۲].

روش پوششی

در این روش، از مقدار مناسبی آب در واکنش استفاده می‌شود. وجود آب سبب تشکیل یک لایه آبکافت شده روی مزومتخلخل می‌شود که از واکنش آن با مونومر اصلاح‌کننده سیلانی، پوشش کاملی با چگالی زیاد از سیلان آلی روی بستر تشکیل می‌شود (شکل ۱۳). شایان ذکر است، باید مقدار آب در محیط کنترل شود تا از شروع واکنش‌های ناخواسته‌ای مانند پلیمرشدن مونومر اصلاح‌کننده در روزنه‌ها یا سطوح خارجی مزومتخلخل جلوگیری شود.

واکنش‌های هم‌تراکمی

در روش هم‌تراکمی، مونومر اصلاح‌کننده $(RO)_3SiR'$ هم‌زمان با تترا آلکوکسی ارتوسیلیکات ($(RO)_4$) وارد واکنش تراکمی می‌شود. با شست‌وشو و خروج مواد سطح‌فعال، مزومتخلخل نهایی به‌دست می‌آید (شکل ۱۴). به واکنش‌های هم‌تراکمی، واکنش‌های یک‌مرحله‌ای نیز گفته می‌شود. با استفاده از روش هم‌تراکمی، توزیع یکنواخت و منظمی

شکل ۱۴- طرح‌واره سنتز هم‌تراکمی (R گروه عاملی آلی).

از گروه‌های آلی در ساختار مزومتخلخل به‌وجود می‌آید.

مزومتخلخل‌های سیلیکاتی آلی تناوبی

در بخش‌های گذشته، بخش‌های آلی فقط در سطح مزومتخلخل قرار گرفته و برای اصلاح سطح مزومتخلخل استفاده می‌شود. در سنتز مزومتخلخل‌ها، می‌توان این بخش‌های آلی را در بستر مزومتخلخل نیز نشاند تا به نوعی، جزئی از ساختار مزومتخلخل تلقی شود. بدین منظور، از مونومرهایی به شکل $(R'O)_3Si\text{-}R\text{-}Si(OR')_3$ استفاده می‌شود که بخش آلی (R) مانند پلی میان تری‌آلکوکسی سیلیل‌ها قرار می‌گیرد [۴۳]. با واردشدن بخش‌های آلی در شبکه سه‌بعدی مزومتخلخل معدنی، مقداری از همگنی و یکنواختی دیواره حفره‌ها کاسته می‌شود. همین فرایند سبب افزایش سطح داخلی حفره‌ها تا ۱۸۰۰ m^2g^{-1} و پایداری گرمایی زیاد می‌شود، اما نظم حفره‌ها کاهش می‌یابد و توزیع شعاع آن‌ها پهن‌تر می‌شود. شکل ۱۵ واردشدن بخش‌های آلی را به درون دیواره سیلیسی مزومتخلخل نشان می‌دهد.

مزومتخلخل‌ها در سامانه‌های دارورسانی

سال ۲۰۰۱، شروع مطالعه روی کاربرد مزومتخلخل‌های سیلیسی به‌عنوان حامل دارو در سامانه دارورسانی بود [۴۴]. مزومتخلخل‌ها به دلیل داشتن ویژگی‌های خاص این قابلیت را دارند که در سامانه‌های

شکل ۱۵- طرح‌واره واردشدن بخش آلی به شبکه سه‌بعدی دیواره حفره‌های مزومتخلخل [۴۳].

شکل ۱۶- طرح کلی از چگونگی بارگذاری دارو، ژن و پپتید به درون کانال‌های مزومتخلخل [۹۸-۹۶].

دارورسانی استفاده شوند. در زیر برخی از ویژگی‌های مزومتخلخل‌ها آمده است [۴۵]:

- وجود شبکه حفره‌ها با نظم بسیار زیاد که سبب توزیع کاملاً یکنواخت از اندازه حفره می‌شود. این نظم سبب کنترل‌پذیری مقدار بارگذاری و رهایش دارو در بدن می‌شود.
- داشتن مساحت سطح زیاد که سبب افزایش مقدار جذب دارو می‌شود.
- افزایش مقدار بارگذاری دارو با توجه به حجم زیاد حفره‌های مزومتخلخل‌ها.
- قابلیت عامل‌دارشدن سطح با انواع ترکیبات آلی که امکان بارگذاری داروهای متنوع را فراهم می‌کند.

ویژگی‌های بیان شده، سبب شده‌اند، مزومتخلخل‌ها گزینه‌ای مناسب، برای انتقال دارو، ژن و پپتید به بافت‌های بیمار بدن شوند [۴۶]. در شکل ۱۶، مثال‌هایی از این کاربردها آمده است. اما همان‌طور که پیش‌تر نیز عنوان شد، مزومتخلخل‌ها به تنهایی قابلیت حفظ دارو و رهایش آن را در شرایط ویژه، مانند محیط سرطانی ندارند. بدین منظور، از پلیمرها و ترکیبات آلی برای رهایش کنترل شده دارو و نیز هدفمندکردن حامل استفاده می‌شود [۴۷].

سامانه‌های مزومتخلخل پاسخ‌گو به محرک‌ها

از مهم‌ترین کاربردهایی که به‌تازگی مورد توجه دانشمندان قرار گرفته است، موضوع رساندن کنترل شده دارو به بدن است [۵۲-۴۸]. در روش‌های متداول، با واردشدن دارو به بدن، مانند مصرف خوراکی یا تزریق، دارو در کل بدن پخش می‌شود، سراسر بدن تحت تأثیر دارو قرار می‌گیرد و عوارض جانبی بسیاری بر عضوهای بدن می‌گذارد [۴۹]. به همین دلیل برای درمان بیماری، به مقادیر زیادی دارو در هر وعده نیاز است. در این راستا، استفاده از نانوذرات در دستور کار بسیاری از دانشمندان این حوزه قرار گرفته است [۵۵-۵۳،۹]. مزومتخلخل‌ها از جدیدترین نانوذراتی هستند که از آن‌ها می‌توان در دارورسانی هدفمند برای افزودن کارایی دارورسانی استفاده کرد. با استفاده از مزومتخلخل‌های اصلاح شده با پلیمرهای هوشمند، می‌توان دارو را در زمان و مکان مشخص با سرعت آزادسازی کنترل شده به بافت هدف منتقل کرد.

مزومتخلخل باید دارو را تا رسیدن به بافت هدف، در بدن محافظت کرده و از آزادشدن دارو جلوگیری کند. در شیمی‌درمانی و درمان سرطان، داروهای تجویز شده به‌قدری سمی هستند که با واردشدن به بدن، به نحوی بر سلول‌های سالم و آلوده اثر می‌گذارند و باعث مرگ تمام سلول‌ها می‌شوند، به‌طوری که در مواردی به مرگ بیمار نیز منجر می‌شود.

در سامانه‌های مزومتخلخل، برای کاربردهای ویژه نیاز است که دارو به‌وسیله محرک‌های محیطی تنظیم شود. این محرک‌ها به عوامل داخلی و خارجی دسته‌بندی می‌شوند [۴۵]. عوامل داخلی می‌توانند آنزیم‌های آبکافت‌کننده، عوامل کاهنده و pH لیزوزوم یا سلول‌های سرطانی باشد. از عوامل خارجی نیز می‌توان به میدان مغناطیسی و تابش نور اشاره کرد (شکل ۱۷).

به‌تازگی پژوهش‌های فراوانی روی طراحی و سنتز مزومتخلخل‌های اصلاح شده با گروه‌های عاملی مشخص انجام شده است که قابلیت پاسخ به تغییرات محیطی را داشته باشند. در ادامه، این نوع از نانوحامل‌های مزومتخلخل مطالعه و بررسی شده است.

شکل ۱۷- دسته‌بندی محرک‌های سامانه‌های دارورسانی برای آزادسازی هدفمند دارو [۹۹،۱۰۰].

pH

مقدار pH در داخل بدن انسان می‌تواند بسیار متنوع و متفاوت باشد، به‌گونه‌ای که در معده بین ۱ تا ۲ و در روده نزدیک به ۸ است [۵۶]. در سطح سلولی، pH در مایعات خارج سلولی حدود ۷/۴ است، اما در لیزوزوم به ۵-۴ کاهش می‌یابد. همچنین، در سلول‌های سرطانی این مقدار به دلیل فعالیت زیاد این سلول‌ها و سوخت‌وساز بیشتر و تولید لاکتیک اسید مضاعف، به حدود ۵/۸ می‌رسد [۵۷]. این تفاوت مقدار pH در بدن، سبب شده است که بتوان از این ویژگی در سامانه‌های دارورسانی با رهایش کنترل شده دارو استفاده کرد.

به‌عنوان مثال، گروه پژوهشی Meng سر نانوکانال‌هایی را که در داخل مزومتخلخل MCM-41 قرار داشت، با گروه‌هایی که قابلیت جفت‌شدن با بتاسیکلودکسترین داشتند، مسدود کرد [۵۸]. سیکلودکسترین‌ها مولکول‌های حلقوی هستند که از اتصال ۶، ۷ یا ۸ مولکول گلوکوز ایجاد می‌شوند که به‌ترتیب آلفا، بتا و گاما سیکلودکسترین نامیده می‌شوند. تصور می‌شود، سیکلودکسترین‌ها به علت قرارگرفتن گروه‌های هیدروکسیل زیاد در مولکول‌های گلوکوز باید کاملاً قطبی باشند. ولی با توجه به ساختار فضایی ویژه‌ای که اختیار می‌کنند، ویژگی‌های جالب و منحصربه‌فردی نشان می‌دهند. گروه‌های هیدروکسیل ثانویه (اتم‌ها C_2 و C_3 واحدهای گلوکوزی) روی یک بخش مخروط ناقص قرار گرفته‌اند، در حالی که گروه‌های هیدروکسیلی اولیه روی بخش مخالف مخروط ناقص قرار دارند. داخل مخروط ناقص حلقه‌هایی از گروه C1 و اکسیژن‌های گلوسیدی و نیز حلقه دیگری از گروه‌های C-H تشکیل شده است. بنابراین، در مقایسه با آب داخل مخروط سیکلودکسترین نسبتاً غیرقطبی است. به همین دلیل سبب می‌شود، سیکلودکسترین دارای بخش بیرونی آبدوست باشد و بتواند در آب حل شود. حفره داخلی آن غیرقطبی و آبگریز است که به‌عنوان محیط میکروهمگن شناخته شده است. به همین دلیل، سیکلودکسترین‌ها در ایجاد کمپلکس درون‌گیر (inclusion) (کمپلکس‌های مهمان-میزبان) با محدوده گسترده‌ای از ترکیبات جامد، مایع و گاز از راه سازوکار کمپلکس‌شدن مولکولی به‌کار برده می‌شوند [۵۹]. در این کمپلکس‌ها، مولکول مهمان درون حفره سیکلودکسترین میزبان نگه داشته شده یا گنجانده می‌شود. این فرایند را درون‌گیری می‌نامند. تشکیل کمپلکس به علت هم‌اندازه بودن ابعاد حفره میزبان و مولکول مهمان است. قابلیت آن‌ها برای ایجاد کمپلکس‌های درون‌گیر با مولکول‌های آلی مهمان امکان ساختن رشته‌های فرامولکولی را فراهم می‌کند. بدین ترتیب، ساختارهای مولکولی مانند کاتنان‌ها، روتاکسین‌ها، پلی‌روتاکسین‌ها و لوله‌ها ساخته شده‌اند [۶۰].

Meng از سیکلودکسترین به‌عنوان عامل مسدودکننده سر کانال و N-منتیل بنزیمیدازول (MBI) به‌عنوان پایه نگه‌دارنده آن استفاده کرد (شکل ۱۸). کانال‌ها به نوعی طراحی شده‌اند که سیکلودکسترین در pH برابر با ۷/۴ با پایه برهم‌کنش داده و کمپلکسی پایدار تشکیل می‌دهد، اما در محیط اسیدی موجود در سلول‌های سرطانی، سیکلودکسترین از پایه جدا می‌شود.

همان‌طور که در شکل ۱۸-الف مشاهده می‌شود، ابتدا N-منتیل بنزیمیدازول تهیه می‌شود. MBI با توجه به گروه‌های اتوکسی سیلیکایی خود این قابلیت را دارد که به مزومتخلخل MCM-41 متصل شود. MBI نقش پایه را برای مزومتخلخل ایفا می‌کند و می‌تواند با سیکلودکسترین برهم‌کنش داشته باشد. در ادامه، دارو درون مزومتخلخل بارگذاری می‌شود و درون کانال‌ها و حفره‌ها نفوذ می‌کند. با افزودن سیکلودکسترین، به مانند اینکه سر حفره‌ها با پوششی بسته شود، دیگر دارو اجازه خروج از مزومتخلخل را نمی‌یابد. پس از تزریق نانوحامل به درون بدن، هنگامی که به سلول‌های سرطانی می‌رسد، به دلیل اسیدی‌بودن این محیط و پروتون‌دارشدن گروه‌های نیتروژن ایمیدازول، دافعه‌ای بین آن و سیکلودکسترین به‌وجود می‌آید و با جداشدن سیکلودکسترین، دارو از مزومتخلخل خارج می‌شود (شکل ۱۸-ب).

شکل ۱۸- (الف) چگونگی تشکیل مزومتخلخل MCM-41 اصلاح شده با MBI و طرح کلی فرایند بارگذاری دارو، بستن سر کانال با سیکلودکسترین و جدایی آن با کاهش pH، (ب) پروتون‌دارشدن ایمیدازول و جداشدن سیکلودکسترین به دلیل ضعیف‌شدن برهم‌کنش آن با ایمیدازول و (ج) تصویر TEM مزومتخلخل MCM-41 بسته شده با سیکلودکسترین (مقیاس ۱۰۰ nm) [۵۸].

گروه پژوهشی Zink مزومتخلخلی حساس به pH تهیه کردند، به‌طوری که در pHهای خنثی، امکان آزادشدن داروی پروپیدینیوم یدید (PI) وجود ندارد و به اصطلاح سامانه بسته است، ولی در pHهای کم و زیاد به اصطلاح سامانه باز است و دارو اجازه آزادشدن را پیدا می‌کند [۶۱]. آن‌ها مزومتخلخل را مانند مثالی تهیه کردند که پیش‌تر عنوان شد. به‌طوری که به‌جای استفاده از سیکلودکسترین از کوکوربیت [۶] یوریل (Cucurbit [6] uril و CB [6]) استفاده کردند.

شکل ۱۹- (الف) در محیط اسیدی، نیتروژن آنیلینیوم پروتون‌دار و CB [۶] به سمت پایه آروماتیک فنیلی منتقل می‌شود و به دنبال آن، دهانه کانال باز می‌شود، (ب) در محیط خنثی، حلقه CB [۶] دقیقاً روی هگزامتیلن‌دی‌آمونیوم قرار می‌گیرد و کانال بسته می‌شود و (ج) در محیط بازی، تمام نیتروژن‌های پایه، پروتون‌های خود را از دست داده و CB [۶] از پایه جدا شده و مجدداً دارو آزاد می‌شود [۶۱].

شکل ۲۰- در محیط اسیدی، نیتروژن آنیلینیوم پروتون‌دار شده و CB [۶] به سمت پایه آروماتیک فنیلی منتقل می‌شود. در پی آن، دهانه کانال باز شده و سپس محتویات مزومتخلخل آزاد می‌شود [۶۱].

آن‌ها با بهره‌گیری از زنجیر آلیفاتیکی آمینی که در انتهای آن، حلقه فنیل وجود دارد و سازوکار کمپلکس درون‌گیر، CB [۶] را روی مزومتخلخل قرار دادند. در محیط خنثی، حلقه CB [۶] که بار سطحی منفی دارد، دقیقاً روی هگزامتیلن دی‌آمونیوم که تقریباً بار مثبت دارد، قرار می‌گیرد و سبب مسدودشدن کانال می‌شود (شکل ۱۹-ب). در محیط اسیدی، نیتروژن آنیلینیوم پروتون‌دار می‌شود و CB [۶] به سمت پایه آروماتیک فنیلی منتقل می‌شود. با این انتقال، دهانه کانال باز می‌شود و داروی PI می‌تواند خارج شود (شکل‌های ۱۹-الف و ۲۰). در محیط بازی، تمام نیتروژن‌های پایه، پروتون‌های خود را از دست می‌دهند. به علت نبود هیچ‌گونه برهم‌کنش الکتروستاتیکی بین CB [۶] و پایه، حلقه از آن جدا شده و مجدداً دارو می‌تواند رها شود. چنین سامانه‌هایی که می‌توانند در pHهای مختلف، دارو را به‌طور هدفمند از خود آزاد کنند، به مانند نانودستگاه‌های ماشینی عمل می‌کنند.

نمودار رهایش مزومتخلخل، حاکی از سرعت بیشتر آزادشدن PI در pHهای کم و زیاد است. مزومتخلخل مانند ساعت و در زمان‌های مشخصی که با pH کنترل می‌شود، دارو را با سرعت بیشتری آزاد می‌کند. در شکل ۲۱-الف مشاهده می‌شود، هرچه pH به سمت مقادیر کمتر تمایل پیدا می‌کند، سرعت رهاشدن دارو نیز بیشتر می‌شود. کمترین مقدار رهایش در pHهای خنثی مانند ۶/۵ دیده می‌شود (شکل ۲۱-ب). در pH بازی نیز مانند pHهای اسیدی، سرعت رهاشدن دارو زیاد است (شکل ۲۱-ج).

Xiao مزومتخلخل‌های حساس به pH را طراحی کرد که در آن یک پلی‌کاتیون، پلی(دی‌متیل اتیل دی‌آلیل آمونیوم کلرید) (PDDA) در pHهای خنثی با گروه‌های کربوکسیک اسید آنیونی SBA-15 برهم‌کنش‌های یونی می‌دهد. در این حالت، دهانه کانال بسته می‌شود و داروی وانکومایسین (Vancomycin) نمی‌تواند از مزومتخلخل خارج شود [۶۲]. در pHهای اسیدی، گروه‌های کربوکسیلیک اسید پروتون‌دارشده و برهم‌کنش بین پلی‌کاتیون و گروه‌های کربوکسیلیک

(الف)

(ب)

(ج)

شکل ۲۱- نمودار رهایش داروی PI از مزومتخلخل در pHهای: (الف) و (ب) اسیدی و خنثی و (ج) بازی [۶۱].

اسید از بین می‌رود و پلی‌کاتیون از سطح جدا شده و دارو از مزومتخلخل‌ها رها می‌شود (شکل ۲۲).

ترکیبات کاهش‌پذیر دی‌سولفیدی

پیوند دی‌سولفیدی از انواع پیوندهایی بوده که در شرایط فیزیولوژیکی و نیز اکسایشی پایدار است. اما، در شرایط کاهشی به‌سرعت شکسته می‌شود [۶۳]. در بدن انسان انواعی از آنزیم‌ها وجود دارد که در سلول‌های سرطانی مقدار و غلظت آن‌ها به مراتب نسبت به سلول‌های بدن بیشتر است. از این میان، می‌توان به دی‌تیوتریتول (Dithiothreiol, DTT)، گلوتاتیون (Glutathione, GSH) و ال-سیستئین (L-Cysteine, Cys)

شکل ۲۲- طرح کلی دهانه مزومتخلخل حساس به pH. پلی‌کاتیون در pHهای خنثی با گروه‌های کربوکسیک اسید مزومتخلخل برهم‌کنش‌های یونی داده و دهانه کانال بسته می‌شود [۶۲].

اشاره کرد (شکل ۲۳) [۶۴]. حال، اگر چنین پیوندهایی در ساختار زنجیرهای پلیمر قرار گیرد، می‌توان رهایش دارو را در داخل بدن با گزینش‌پذیری بیشتری کنترل کرد.

مثالی در این زمینه به کار پژوهشی Lin مربوط می‌شود [۶۵]. وی، ابتدا مرکاپتواستیک اسید پوشش‌یافته روی نانوبلورهای CdS را تهیه کرد. CdS به دلیل اندازه کوچکی که دارد، می‌تواند به داخل کانال‌های مزومتخلخل رفته و آن را ببندد و از خروج دارو جلوگیری کند. هنگامی که پیوند دی‌سولفیدی بین مزومتخلخل و CdS به دلیل وجود عوامل کاهنده گسسته شود، CdS از درون حفره خارج شده و به دنبال آن، دارو از درون نانوحفره‌ها آزاد می‌شود (شکل ۲۴).

Zhao روش نوینی را برای انتقال داروی ضدسرطان دوکسوروبیسین به‌وسیله نانوذرات مزومتخلخل (MSNP) گزارش کرد [۶۶]. وی، مزومتخلخل را با ۱۵ مر DNA تک‌رشته‌ای (single-stranded DNA, ssDNA) عامل‌دار کرد. حد فاصل بین ssDNA و مزومتخلخل، پیوند دی‌سولفیدی قرار داده شد تا بتواند در مجاورت آنزیم کاهنده DTT شکسته شود. چگونگی عامل‌دارشدن در شکل ۲۵-الف آمده است.

(ب) (الف)

شکل ۲۳- (الف) ساختار دی‌تیوتریتول و (ب) گلوتاتیون.

شکل ۲۴- طرح کلی مزومتخلخل بسته شده با نانوذرات CdS که با پیوند دی‌سولفیدی به یکدیگر وصل شده‌اند. در زمان تماس با عوامل کاهنده، پیوند دی‌سولفیدی شکسته شده و با خروج CdS، دارو آزاد می‌شود [۶۵].

سپس، داروی دوکسوروبیسین داخل مزومتخلخل بارگذاری شد و برای جلوگیری از آزادشدن آن، دهانه کانال‌های مزومتخلخل با ssDNA ۳۳ مری بسته شد. این DNAهای تک‌رشته‌ای می‌توانند با یکدیگر جفت شوند و دهانه کانال را مسدود کنند. زمانی که مزومتخلخل به محیط سرطانی می‌رسد، مقدار آنزیم کاهنده آن بیشتر از نواحی سالم بدن است، پیوند دی‌سولفیدی شکسته شده و دارو آزاد می‌شود. همچنین، اتصال بین دو زنجیر DNA به دما بسیار حساس است و هنگامی که دمای محیط، بیشتر از دمای ذوب آن‌ها شود، دو زنجیر از یکدیگر جدا شده و دارو رها می‌شود (شکل ۲۵-ب).

در شکل ۲۶، نمودار رهایش دارو از مزومتخلخل در مجاورت آنزیم

شکل ۲۵- (الف) روش سنتز MSNP-SS-ssDNA و سازوکار آزادشدن دارو از مزومتخلخل بسته شده با اولیگونوکلئوتید [۶۶].

DTT نشان داده شده است. نمونه در سه حالت در مجاورت آنزیم با غلظت‌های ۱۰ و ۲۰ mM DTT و در نبود آنزیم بررسی شده است. همان‌طور که قابل پیش‌بینی بود، کمترین مقدار رهایش در نبود آنزیم و بیشترین نیز در مجاورت آنزیم با غلظت ۲۰ mM DTT انجام شد [۶۶].

Lin از نانوذرات مغناطیسی آهن برای بستن سر کانال‌های مزومتخلخل‌ها استفاده کرد. نانوذرات آهن اکسید و مزومتخلخل با پیوندهای دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل شدند تا در اثر آنزیم‌های کاهنده بتوانند از یکدیگر جدا شوند. مزومتخلخل با هم‌تراکمی با

شکل ۲۶- نمودار رهایش دارو از مزومتخلخل در مجاورت آنزیم با غلظت: (الف) ۲۰ mM DTT و (ب) ۱۰ mM DTT و (ج) بدون وجود آنزیم [۶۶].

مرکاپتوپروپیل سیلان‌ها و اتصال بعدی گروه‌های SH با ۲-کربوکسی اتیل ۲-پیریدیل دی‌سولفید برای تهیه سیلیس مزومتخلخل عامل‌دار شده اسیدی تهیه شد. سپس، کانال‌های مزومتخلخل با نانوذرات مغناطیسی آهن بسته شدند و این کار با قراردادن سیلیس اسیدی عامل‌دار شده در تعلیقی با نانوذرات مغناطیسی و دارو انجام شد. وقتی مواد پوشش‌یافته در معرض عوامل کاهنده قرار می‌گیرند، نانوذرات مغناطیسی از سر کانال‌ها جدا شده و داروی جذب شده آزاد می‌شود (شکل ۲۷) [۶۷].

آنزیم

در بیماری‌هایی از جمله سرطان و سامانه عصبی، غلظت آنزیم‌های خاصی بیشتر از سایر بافت‌های بدن است. در سامانه‌های دارورسانی هوشمند، می‌توان از این تفاوت غلظت استفاده کرد و با آبکافت پیوندهای مشخص مورد هدف این آنزیم‌ها، دارو را به‌طور هدفمند و با سرعت بیشتری آزاد کرد. آنزیم‌های B-گالاکتوسیداز (B-galactosidase)، آمیداز (amidase)، اورئاز (Urease)، مخلوط پانکریتین (Pancreatin mixture)، ردوکتاز (Reductase) و هیلارونیداز (Hialuronidase) در بافت‌های مشخصی از بدن، غلظت زیادی دارند و می‌توان از این ویژگی در سامانه‌های هوشمند حساس به آنزیم بهره برد [۷۱-۶۸].

Ren از هیلارونیک اسید (Hyaluronic acid, HA) برای اصلاح مزومتخلخل سیلیسی در دارورسانی هوشمند پاسخ‌گو به آنزیم

شکل ۲۷- طرح کلی سامانه دارورسانی حساس به عوامل کاهنده برپایه مزومتخلخل‌های سیلیسی بسته شده با نانوذرات مغناطیسی آهن. سازوکار کنترل دارو برپایه کاهش پیوند دی‌سولفیدی بین Fe_3O_4 و داخل حفره‌های مزومتخلخل است [۶۷].

(الف) (ب)

شکل ۲۸- تصویر TEM: (الف) مزومتخلخل اصلاح نشده (مقیاس ۵۰ nm) و (ب) مزومتخلخل اصلاح شده با HA (مقیاس ۱۰۰ nm) [۷۲].

استفاده کرد [۷۲]. HA، افزون بر بستن کانال‌های مزومتخلخل، به‌عنوان لیگاند هدف‌یاب نیز عمل می‌کند. این نانوحامل اصلاح شده، دارای ویژگی‌های جالبی مانند ساختار شیمیایی ساده، پایداری کلوئیدی زیاد، زیست‌سازگاری خوب، قابلیت هدف‌گیری سلول و کنترل رهاسازی داروست. HA، هنگامی که به سلول آلوده می‌رسد، به دلیل ازدحام بیش از حد آنزیم هیلارونیداز (Hayl) تجزیه شده و دارو آزاد می‌شود. در این کار از رودامین B (Rhodamine B) به‌عنوان مدل دارویی استفاده شد.

در تصاویر TEM این نانوذرات مشاهده می‌شود، هنگامی که مزومتخلخل با HA پوشیده می‌شود، کانال‌ها و حفره‌های آن‌ها به‌طور کامل بسته می‌شود و حفره‌هایی که در مزومتخلخل اصلاح نشده، وجود دارد (شکل ۲۸-الف)، پس از اصلاح و قرارگرفتن HA در اطراف مزومتخلخل، دیده نمی‌شوند (شکل ۲۸-ب). وی برای اثبات پاسخ‌گویی سامانه به آنزیم، سرعت آزادشدن دارو را در با آنزیم و بدون آن بررسی کرد. مقدار آزادشدن دارو در مجاورت آنزیم Hayl بسیار بیشتر از آزادشدن دارو بدون وجود آنزیم در بافر استات (pH=۴/۵) و بافر PBS (pH=۷/۴) است [۷۲].

Bernardos از لاکتوز برای بستن کانال‌ها و حفره‌های مزومتخلخل استفاده کرد. گالاکتوز ساختاری حجیم دارد و به‌واسطه این ساختار حجیم، می‌تواند از خروج دارو جلوگیری کند. هنگامی که لاکتوز در تماس با آنزیم گالاکتوسیداز قرار می‌گیرد، به مونوساکارید گالاکتوز و گلوکوز آبکافت می‌شود و به دلیل کوچکی ساختار، دارو اجازه خروج از داخل حفره‌ها را پیدا می‌کند (شکل ۲۹) [۷۳]. نمودار رهایش رنگ‌دانه روتنیوم بی‌پیریدین $[Ru(bipy)_3]^{2+}$ حاکی از حساس‌بودن مزومتخلخل به آنزیم است، به‌طوری که رنگ‌دانه در مجاورت آنزیم با سرعت بسیار زیادی آزاد می‌شود (شکل ۳۰).

Kleitz از سامانه دارورسانی حساس به آنزیمی استفاده کرد که

شکل ۲۹- (الف) نمایی از مزومتخلخل اصلاح شده با مشتقات تری‌آلکوکسی سیلان لاکتوز و چگونگی رهایش دارو بر اثر آنزیم [۷۳].

قابلیت کاهش پیوند آزو را داشت [۷۴]. وی، ابتدا مزومتخلخل را به مزومتخلخل با گروه عاملی ید تبدیل کرد. در مرحله بعد، سولفاسالازین (sulfasalazine) را به آن متصل و دو نوع پیش‌داروی سولفاپیریدین و ۵-آمینوسالیسیلیک اسید را بارگذاری کرد. هنگامی که مزومتخلخل در محیط آنزیم آزو ردوکتاز (azo reductantase) قرار می‌گیرد، پیوند آزو کاهش یافته و شکسته می‌شود و بر اثر این شکست، دارو از مزومتخلخل خارج می‌شود.

Zink و همکاران دارورسانی به بافت کبد را با استفاده از مزومتخلخل بررسی کردند. مزومتخلخل‌ها با ایجاد کمپلکس درون‌گیر سیکلودکسترین، اصلاح شدند [۷۵]. افزودن سیکلودکسترین و بارگذاری رودامین به‌عنوان مدل دارویی به‌طور هم‌زمان انجام شد (شکل ۳۱). برای جدانشدن آن، با استفاده از واکنش کلیک، گروه حجیمی به آن متصل شد (شکل ۳۲). گروه حجیم، با دو نوع پیوند استری و آمیدی به مزومتخلخل متصل بود. برای بررسی اثر آنزیم‌های کبدی، این دو پیوند مطالعه شد تا مشاهده شود، کدام پیوند در این شرایط آبکافت می‌شود. آن‌ها مشاهده کردند، پیوند استری در این

شکل ۳۰- نمودار رهایش رنگ‌دانه $[Ru(bipy)_3]^{2+}$ از مزومتخلخل اصلاح شده با لاکتوز بدون آنزیم و پس از تماس با آنزیم [۷۳].

شکل ۳۱- اصلاح مزومتخلخل با استفاده از کمپلکس درون‌گیر سیکلودکسترین و بارگذاری رودامین [۷۵].

محیط به‌سرعت آبکافت می‌شود، و به‌واسطه این گسسته‌شدن پیوند، گروه حجیم جدا شده و با خروج سیکلودکسترین، دارو آزاد می‌شود. درحالی که پیوند آمیدی استحکام خود را در این شرایط حفظ کرده و آبکافت نمی‌شود. نمودار رهایش دارو نیز این پدیده را اثبات می‌کند.

دما

بافت‌های آسیب‌دیده به دلیل التهاب، دمای بیشتری نسبت به سایر بافت‌های بدن دارند. از طرف دیگر، سلول‌های سرطانی نیز به دلیل رشد بسیار سریع سلول‌های خود، دمای بیشتری نسبت به سایر سلول‌های سالم دارند [۷۶،۷۷]. از این ویژگی می‌توان استفاده کرد و با اصلاح مزومتخلخل‌ها با پلیمرهای حساس به دما، مانند پلی(N-ایزوپروپیل آکریل آمید) (PNIPAM)، دارو را به‌طور آنی و در زمان رسیدن نانوحامل به بافت هدف آزاد کرد.

شکل ۳۲- بستن سر کانال‌های مزومتخلخل با استفاده از شیمی کلیک و اثر آنزیم‌های کبد روی پیوندهای استر و آمید بین گروه حجیم و مزومتخلخل [۷۵].

با افزایش دما، انحلال‌پذیری پلیمرها افزایش یا کاهش می‌یابد. اگر انحلال‌پذیری پلیمر با افزایش دما کم شود، پلیمر دمای محلول بحرانی کمتر LCST (lower critical solution temperature) دارد و اگر انحلال‌پذیری آن با افزایش دما بیشتر شود، پلیمر دمای محلول بحرانی بیشتر UCST (upper critical solution temperature) دارد [۷۸]. پلیمرهای دارای LCST در دماهای بیشتر از این دما منقبض می‌شوند. این رفتار تورمی به وابستگی دمایی منفی موسوم است. در دمای کم، پیوند هیدروژنی بین آب و پلیمر غالب است و پلیمر حل می‌شود. با افزایش دمای محلول، برهم‌کنش‌های آبگریز غالب و پلیمر منقبض می‌شود [۷۹]. لایه نفوذناپذیری در اطراف هیدروژل تشکیل می‌شود، تشکیل این لایه در اطراف هیدروژل از خروج دارو جلوگیری می‌کند. این هیدروژل در دمای کم روشن (on) و در دمای زیاد خاموش (off) است. در کل، هرچه گروه‌های آبگریز در پلیمر بیشتر باشند، مقدار کاهش در LCST پلیمر بیشتر می‌شود. بدین ترتیب، با تغییر نسبت گروه‌های آبدوست به آبگریز می‌توان دمای LCST پلیمر را تغییر داد [۸۰].

Zhang نانوحامل جدیدی را برپایه مزومتخلخل SBA-15 سنتز کرد که دارای نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن در داخل مزومتخلخل و پلیمر حساس به دمای PNIPAM در داخل کانال‌ها بود [۷]. وی، $FeCl_2$ را پس از تشکیل میسل به محلول افزود و در ادامه TEOS را به سامانه اضافه کرد. با قراردادن نمونه در خلأ و دمای زیاد، مواد سطح‌فعال از بین می‌رود و $FeCl_2$ به نانوذرات مغناطیسی Fe_3O_4 تبدیل می‌شود. در انتها با پلیمرشدن N-ایزوپروپیل آکریل‌آمید، PNIPAM در داخل کانال‌های مزومتخلخل تشکیل می‌شود.

Zhang داروی ایبوپروفن را در دمای زیاد LCST پلیمر بارگذاری کرد. دمای مزومتخلخل به کمتر از دمای LCST کاهش می‌یابد و دارو داخل پلیمر به‌دام می‌افتد. هنگامی که حامل مجدداً در دمای بیش از LCST قرار می‌گیرد، پلیمر منقبض شده و داروی ایبوپروفن از پلیمر دفع و آزاد می‌شود.

در پژوهش دیگری Yang، ابتدا نانوذرات اکسید آهن (Fe_3O_4) را سنتز و سپس مزومتخلخل را طوری تهیه کرد که نانوذرات آهن اکسید در مرکز آن قرار داشتند [۸۱]. برای تهیه مزومتخلخل مغناطیسی ساده، تنها به از بین‌بردن مواد سطح‌فعال (CTAB) نیاز بود، در حالی که برای سنتز مزومتخلخل حساس به دما، مزومتخلخل با ۳-(تری متوکسیل سیلیل)پروپیل متاکریلات (MPS) آکریل‌دار می‌شود. سپس، مواد سطح‌فعال شسته و پلیمرشدن PNIPAM در اطراف مزومتخلخل انجام می‌شود. بدین ترتیب، مزومتخلخلی به شکل هسته-پوسته تشکیل می‌شود (شکل ۳۳).

شکل ۳۳- طراحی سامانه دارورسانی برپایه SBA-15 با نانوذرات مغناطیسی سنتز شده به شکل درجا و PNIPAM پلیمرشده روی مزومتخلخل [۸۱].

نور

استفاده از محرک‌های درون‌سلولی مانند pH، دما و آنزیم ویژگی و مزیت‌های خاصی را دارد. اما، با استفاده از محرک‌های خارجی می‌توان آزاد شدن دارو را در مکان و زمان مشخص از خارج از بدن کنترل کرد. به‌عنوان مثال، نور می‌تواند به‌عنوان محرک خارجی استفاده شود. هنگامی که گروه‌های o-نیتروبنزیل در معرض تابش پرتو فرابنفش (UV) قرار می‌گیرد، پیوند آن گسسته می‌شود و می‌توان از این ویژگی در سامانه‌های هدفمند بهره جست [۸۲،۸۳].

از مثال‌های جالب در این زمینه، به‌کارگیری مشتقات آزوبنزن روی مزومتخلخل‌هاست. هنگامی که آزوبنزن روی مزومتخلخل قرار گیرد، ساختارهایی به شکل سیس و ترانس می‌تواند تشکیل دهد که این تغییرشکل، می‌تواند به‌راحتی و بر اثر تابش پرتو نور با طول موج ۴۵۰ nm اتفاق بیفتد [۸۴]. گروه پژوهشی Lu از این ویژگی استفاده کرد و آزوبنزن را مطابق شکل ۳۴ در داخل کانال‌های مزومتخلخل

شکل ۳۴- نمایی از مزومتخلخل اصلاح شده با مشتقات آزوبنزن. با تابش پیوسته پرتو نور با طول موج ۴۵۰ nm، پیوند آزو به دو شکل سیس و ترانس تبدیل می‌شود و سبب آزادشدن سریع داروی داخل کانال‌ها می‌شود [۸۵].

قرار داد [۸۵]. در ادامه، داروهایی مانند رودامین B، پروپیدینیوم یدید و کمپتوتسین (camptothecin) بارگذاری و به داخل محیط بدن موجود زنده فرستاده شد. پس از رسیدن حامل‌ها به بافت هدف با تابش پرتو نور، پیوند آزو به سرعت به‌شکل سیس و ترانس خود تبدیل می‌شود. در این فاصله، به دلیل تحرک بسیار زیاد گروه‌های حجیم فنیل متصل به نیتروژن، نیروی رانشی به‌وجود می‌آید که سبب می‌شود، دارو با سرعت بسیار بیشتری نسبت به حالت عادی از داخل حفره‌ها خارج شوند.

Zhao با استفاده از خاصیت تشکیل کمپلکس درون‌گیر سیکلودکسترین و قابلیت ایجاد ایزومری سیس و ترانس پیوند آزو، توانست داروی ضدسرطان کورکومین (curcumin) را با استفاده از نور و از خارج بدن، در زمان دلخواه آزاد کند [۸۶]. همان‌طور که در شکل ۳۵ دیده می‌شود، ابتدا مزومتخلخل با ترکیبات حلقوی و آروماتیک اصلاح می‌شود و سیکلودکسترین با ایجاد کمپلکس درون‌گیر به مانند ساختارهای روتاکسانی وارد حامل می‌شود. گروه حجیم نفتالنی، مانع خروج سیکلودکسترین می‌شود و سیکلودکسترین هنگامی که پیوند آزو، ایزومری سیس را به خود می‌گیرد، به مانند واشر عمل کرده و از آزادشدن دارو جلوگیری می‌کند. پس از تزریق نانوحامل به بدن، هنگامی که مزومتخلخل به بافت هدف می‌رسد، با تابش نور مرئی، پیوند سیس به ترانس تبدیل می‌شود. در این حالت، سیکلودکسترین

شکل ۳۵- نمایی از مزومتخلخل بارگذاری شده با کورکومین و اصلاح شده با روتاکسان حساس به نور سطحی. ساختار روتاکسانی شامل حلقه آلفا-سیکلودکسترین و واحد آزوبنزن است [۸۶].

شکل ۳۶- نمایی از چگونگی بسته‌شدن دهانه کانال مزومتخلخل با دیمرشدن مشتقات کومارین [۸۷].

از سر کانال‌های مزومتخلخل فاصله پیدا می‌کند و دارو اجازه خروج از کانال را می‌یابد.

Tanaka نوعی سامانه دارورسانی کنترل شده با نور را برای کاربردهای رهاسازی مستقیم دارو براساس اصلاح ورودی حفره با کومارین گزارش کرد [۸۷]. کومارین هنگام تابش نور UV در طول موج بلندتر از nm ۳۱۰، ساختار دیمری‌شکل به خود می‌گیرد و هنگام تابش پرتو نور با طول موج کوتاه‌تر (nm ۲۵۴)، به شکل مونومری خود برمی‌گردد. شکل دیمر کومارین، هنگامی که روی سطح سامانه‌های سیلیسی مزومتخلخلی MCM-41 قرار می‌گیرد، سبب کاهش اندازه مؤثر حفره شده و از آزادشدن داروهای بارگذاری شده در داخل کانال‌ها جلوگیری می‌کند. تابش با طول موج کمتر، سبب بازشدن ورودی کانال‌ها شده و داروهای جذب شده، رها می‌شوند (شکل ۳۶).

میدان مغناطیسی

سامانه دیگری که می‌توان از آن به‌عنوان محرک خارجی نام برد، میدان مغناطیسی است. در این سامانه، داروهای بارگذاری شده، با تحریک نانوذرات مغناطیسی آهن اکسید که در داخل یا سطح مزومتخلخل قرار گرفته‌اند، آزاد می‌شوند. آزادشدن دارو می‌تواند تحت تأثیر حرکت نانوذرات مغناطیسی با میدان مغناطیسی متناوب یا افزایش دما انجام شود [۹۰-۸۸].

در گزارشی جالب، Yang از میدان مغناطیسی متناوب برای گرم‌کردن نانوذرات آهن اکسید قرار داده شده در داخل مزومتخلخل استفاده کرد [۹۱]. در این کار ابتدا، نانوذرات آهن اکسید سنتز شد که در داخل آن‌ها فلز روی بارگذاری شده بود. در ادامه، مزومتخلخل‌ها طوری تهیه شدند که نانوذرات آهن اکسید در مرکز آن‌ها قرار گیرند. مزومتخلخل‌ها با هگزامتیلن دی‌آمین، عامل‌دار شده و با تشکیل کمپلکس درون‌گیر، درون حلقه CB [۶] جای گرفت. در زمان افزودن CB [۶]، دارو نیز داخل مزومتخلخل بارگذاری شد. زمانی که نیاز است تا دارو آزاد شود، مزومتخلخل در معرض میدان مغناطیسی

شکل ۳۷- نمایی از رهایش دارو از مزومتخلخل اصلاح شده با نانوذرات آهن اکسید و CB [۶] بر اثر میدان مغناطیسی [۹۱].

قرار می‌گیرد. براساس قانون هال، بر اثر میدان مغناطیسی، نانوذرات آهن اکسید ارتعاش می‌کنند و این ارتعاش سبب گرم‌شدن نانوذرات می‌شود. با گرم‌شدن آهن اکسید، مزومتخلخل نیز گرم و به دنبال آن، برهم‌کنش میان CB [۶] و زنجیر آلیفاتیکی، سست می‌شود و با جداشدن CB [۶]، دارو از سامانه آزاد می‌شود (شکل ۳۷).

پارامترهای موثر بر بارگذاری مزومتخلخل‌ها

اندازه حفره

بارگذاری دارو درون مزومتخلخل‌ها، بیشتر با غوطه‌ورکردن مزومتخلخل در داخل محلول غلیظ دارو و در ادامه، خشک‌کردن نانوحامل انجام می‌شود. در نتیجه، این فرایند به خواص جذب سطحی مزومتخلخل وابسته است. اندازه ذراتی که می‌توانند در داخل این حفره‌ها وارد شوند، به اندازه حفره مزومتخلخل وابسته است و جذب مواد در داخل آن‌ها به لحاظ اندازه، گزینشی است. به‌طور معمول، قطر حفره‌ها کمی بزرگ‌تر از اندازه دارو درنظر گرفته می‌شود. همان‌طور که پیش‌تر نیز بیان شد، قطر حفره‌های مزومتخلخل‌ها، به طول زنجیر مواد سطح‌فعال وابسته است و می‌توان با تغییر طول آن، قطر حفره‌های مزومتخلخل را از ۱/۵ nm تا ۵۰ nm کنترل کرد. با کنترل قطر حفره مزومتخلخل‌ها، می‌توان ترکیبات با اندازه‌های مختلف، از مولکول‌های کوچک تا پروتئین‌های بزرگ را با مزومتخلخل‌ها به بافت هدف منتقل کرد.

اندازه حفره‌ها، افزون بر اثری که روی بازده بارگذاری دارو دارد، بر سرعت رهایش دارو نیز اثر مستقیم دارد. به‌عنوان مثال، هنگامی که دو نوع مواد سطح‌فعال با زنجیرهای متفاوت C12TAB و

شکل ۳۸- گروه عاملی‌های گوناگون روی سطح مزومتخلخل و داروهای مرسوم در سامانه‌های دارورسانی.

C16TAB برای سنتز مزومتخلخل سیلیسی MCM-41 استفاده شود، مزومتخلخل‌هایی با اندازه حفره متفاوت به‌دست می‌آیند، به‌طوری که از مواد سطح‌فعال با طول زنجیر بزرگ‌تر، حفره‌های بزرگ‌تر حاصل می‌شود [۴۴]. هنگامی که این دو مزومتخلخل در شرایط یکسان با داروی مشخص بارگذاری شدند، مشاهده شد، مزومتخلخل سنتز شده از C12TAB در زمان مشخص، مقدار کمتری دارو آزاد می‌کند، در حالی که مزومتخلخل تهیه شده از C16TAB، دارو را با سرعت بیشتری آزاد می‌کند. این موضوع حاکی از وابستگی سرعت رهایش دارو به اندازه حفره مزومتخلخل است.

مساحت سطح مزومتخلخل

بارگذاری دارو به خواص جذبی مزومتخلخل، مانند مساحت سطح وابسته است و با تغییر اندازه سطح، می‌توان مقدار جذب دارو روی سطح مزومتخلخل را کنترل کرد. این اتفاق با دو روش زیر انجام می‌شود [۹۲]:

- کاهش یا افزایش مساحت سطح مزومتخلخل و
- کنترل میل ترکیبی دارو با مزومتخلخل.

در روش اول، مقدار محل‌های ممکن برای جذب دارو تغییر می‌کند. برای این کار لازم است که اندازه حفره کوچک‌تر از اندازه دارو نباشد تا ورود دارو به حفره محدود شود. با افزایش مقدار مساحت سطح، مقدار داروی جذب شده افزایش می‌یابد.

عامل‌دارکردن مزومتخلخل‌ها

با عامل‌دارکردن و اصلاح سطح مزومتخلخل‌ها با ترکیبات آلی، می‌توان مقدار بارگذاری و رهایش دارو را کنترل کرد.

مزومتخلخل‌های سیلیسی، گروه‌های سیلانولی زیادی در سطح دارند و این امکان را به سطح می‌دهند که بتواند به گروه‌های عاملی گوناگونی تبدیل و اصلاح شوند. در شکل ۳۸، گروه‌های عاملی متفاوت قرار گرفته روی مزومتخلخل و داروهای رایج آمده است.

Balas از مزومتخلخل‌های SBA-15 و MCM-14 عامل‌دار شده با گروه‌های آمینی بارگذاری شده با آلندرونات (Alendronate) برای ترمیم استخوان استفاده کرد [۹۲]. آلندرونات، عضو خانواده بیوفسفونات‌هاست که مانع از جذب دوباره استخوان به‌وسیله اوستئوکلاست‌ها (Osteoclasts) می‌شود. در هر دو سامانه مزومتخلخلی SBA-15 و MCM-14، دیواره‌های داخلی کانال‌ها با گروه‌های آمینو اصلاح و در ادامه با آلندرونات بارگذاری شدند. نتایج پژوهش Balas حاکی از سه برابربودن مقدار بارگذاری دارو در مزومتخلخل‌های اصلاح شده با گروه‌های آمینی نسبت به مزومتخلخل‌های ساده است. این اختلاف ناشی از تفاوت نیروهای برهم‌کنش بین گروه‌های فسفونات در داروی آلندرونات با گروه‌های سیلانول در مواد غیراصلاح شده و گروه‌های آمینی سطحی مزومتخلخل مواد اصلاح شده است. به‌طوری که برهم‌کنش بین گروه‌های سیلانول در بستر سیلیکایی و گروه فسفونات داروی جذب شده ضعیف‌تر از برهم‌کنش بین گروه‌های آمین و فسفونات است (شکل ۳۹). نتایج حاصل از رهایش دارو نیز بیانگر بیشتربودن سرعت رهایش دارو در مزومتخلخل‌های عامل‌دار است (شکل ۴۰).

Xu از مزومتخلخل عامل‌دار شده با گروه کربوکسیک اسید برای

شکل ۳۹- جذب داروی آلندرونات روی مزومتخلخل اصلاح شده با گروه آمینی [۹۲].

(الف)

(ب)

شکل ۴۰- نمودار رهایش آلندرونات از مزومتخلخل‌های ساده و اصلاح شده با گروه آمینی [۹۲].

دارورسانی کنترل شده داروی فاموتیدین (Famotidine) که دارای گروه آنیونی است، استفاده کرد (شکل ۴۱). وی نشان داد، به دلیل برهم‌کنش‌های یونی بین دارو و مزومتخلخل، مقدار بارگذاری دارو

شکل ۴۱- ساختار شیمیایی فاموتیدین.

جدول ۱- داروها و بیشترین درصد بارگذاری آن‌ها در مزومتخلخل‌های سیلیسی.

دارو	مزومتخلخل	بیشترین بارگذاری (٪)	مرجع	دارو	مزومتخلخل	بیشترین بارگذاری (٪)	مرجع
ایبوپروفن	MCM-41	۲۳	۴۴	اریترومایسین	LP-la3d-C8	۱۲	۹۶
	MCM-41	۳۴	۴۴		SBA-15	۳۴	۱۰۷
	$MCM-41_{12}-NH_2$	۲۳	۹۵		SBA-15-C8	۱۳	۱۰۷
	$MCM-41_{16}-NH_2$	۳۳	۹۵		SBA-15-C18	۱۸	۱۰۷
	MCM-48	۲۸/۷	۹۶	ایتراکونازول	MCM-41	۲۹	۱۰۷
	LP-la3d	۲۰/۱	۹۶	ZnNIA	SBA-15	۲۴/۶	۱۰۸
	SBA-15	۱۴/۶	۹۷	ZnPCB	SBA-16	۱۴/۳	۱۰۹
	TDU-1	۲۴/۴	۹۸	کاپتوپریل	SBA-16	۱۸/۳	۱۰۹
	MCM-41-MS	۱۹	۹۹		MCM-41	۲۳/۶	۱۱۰
	MCM-41-DMS	۱۷	۹۹		MCM-41	۳۴	۱۱۰
	MCM-41-TMS	۲۲	۱۰۰		SBA-15	۲۲/۶	۱۱۰
ناپروکسن	MCM-41-Al	۷/۳	۱۰۰	سرترالین	MCM-41-TMS	۲۵/۱	۱۱۱
دیفلونیسال	MCM-41-Al	۸/۷	۱۰۱	فاموتیدین	MCM-41	۲۵	۱۱۲
پیروکسیکام	MCM-41	۱۴	۱۰۲		MSU-3-COOH	۲۰	۹۳
آسپرین	MCM-41	۱۵	۱۰۳		SBA-15-COOH	۲۵	۱۱۳
آسپرین	$MCM-41-NH_2$	۱۵	۱۰۳	آلندرونات	SBA-15-COOH-TMS	۲۵	۱۱۳
آموکسی‌سیلین	SBA-15	۲۴	۱۰۴		MCM-41	۱۴	۱۱۴
جنتامایسین	SBA-15	۲۰	۱۰۵		$MCM-41-NH_2$	۳۷	۱۱۴
جنتامایسین	$PLGA-SiO_2$	۲۲/۴	۱۰۶		SBA-15	۸	۱۱۴
جنتامایسین	$PLGA-SiO_2$	۴۵/۶	۱۰۶		$SBA-15-NH_2$	۲۲	۱۱۴
اریترومایسین	MCM-48	۲۸	۹۶				
	LP-la3d	۲۸	۹۶				

بیشتر می‌شود، به‌طوری که مقدار جذب دارو بر سطح مزومتخلخل با مقدار عامل‌دارشدن آن ارتباط مستقیم دارد [۹۳].

در پژوهش دیگری، Regi اصلاح سطح مزومتخلخل SBA-15 با اصلاح کننده‌های آبگریز، مانند اکتیل و اکتادسیل را با استفاده از ترکیبات تری‌متوکسی اکتیل سیلان و تری‌متوکسی اکتادسیل سیلان عامل‌دار شده بررسی و اثر اصلاح سطح مزومتخلخل را بر رهایش داروی اریترومایسین ارزیابی کرد. نتایج حاکی از کاهش اندازه حفره‌ها و نیز رطوبت‌پذیری سطح مزومتخلخل در محلول‌های آبی بود که سبب می‌شد، سرعت رهایش اریترومایسین کنترل‌پذیر شود [۹۴]. عامل‌دارکردن سطح با اصلاح‌کننده‌های آبگریز، سبب انتقال دارو به داخل کانال‌ها هنگام قرارگیری مزومتخلخل در محیط آبی شده و آزادسازی دارو به‌طور کنترل شده انجام می‌شود. در جدول ۱، مقدار بارگذاری دارو در مزومتخلخل‌های مختلف آمده است.

نتیجه‌گیری

نانوذرات برپایه مزومتخلخل‌ها، دسته جدیدی از نانوحامل‌ها هستند که قابلیت بسیار خوبی برای دارورسانی و تصویربرداری از داخل بدن نشان داده‌اند. در سنتز مزومتخلخل‌های سیلیکاتی، عوامل مختلف نظیر نوع مواد سطح‌فعال، کمک‌سطح‌فعال، نوع منبع سیلیسی، دما، نمک، الکل، مواد تورم‌زا، سرعت همزدن و pH محلول روی شکل‌شناسی آن‌ها اثر دارد. برای استفاده از مزومتخلخل‌ها در کاربردهای مختلف، به اصلاح آن‌ها با گروه‌های عاملی مختلف و نیز پلیمرها نیاز است.

مزومتخلخل‌های سیلیسی، گروه‌های سیلانول فراوانی در سطح خود دارند. این گروه‌های سطحی را می‌توان با واکنش‌های شیمیایی به گروه‌های دیگری تبدیل کرد. با قرارگرفتن گروه‌های عاملی متفاوت و ساختارهای آلی در سطح، خواص سطحی مزومتخلخل مانند مقدار آبدوستی و آبگریزی و قابلیت اتصال به مولکول‌های میهمان را می‌توان کنترل کرد. برای اصلاح سطحی مزومتخلخل‌ها با ترکیبات آلی، از سه روش پیوندزنی، پوششی و هم‌تراکمی و اصلاح ساختاری از روش تناوبی استفاده می‌شود. مزومتخلخل‌ها ویژگی‌های منحصر به‌فردی مانند وجود شبکه حفره‌ها با نظم بسیار زیاد با توزیع کاملاً یکنواخت از اندازه حفره، مساحت سطح زیاد، حجم زیاد حفره‌ها و قابلیت عامل‌دارشدن سطح با انواع ترکیبات آلی و پلیمری دارد که سبب کنترل‌پذیری مقدار بارگذاری و رهایش دارو در بدن، افزایش مقدار جذب دارو در داخل مزومتخلخل و نیز امکان بارگذاری داروهای متنوع می‌شود.

مزومتخلخل‌ها از جدیدترین نانوذراتی هستند که از آن می‌توان در دارورسانی هدفمند برای افزودن کارایی دارورسانی استفاده کرد. با استفاده از مزومتخلخل‌های اصلاح شده با پلیمرهای هوشمند، می‌توان دارو را در زمان و مکان مشخص با سرعت آزادسازی کنترل شده به بافت هدف منتقل کرد. سلول‌های سرطانی به دلیل ویژگی‌های زیستی و سوخت‌وساز زیاد، pH درون‌سلولی کمتر، دمای سلول بیشتر و نیز مقدار بیشتری از آنزیم‌های کاهنده که دارند از سلول‌های سالم متمایز می‌شوند. در سامانه‌های مزومتخلخل، برای کاربردهای ویژه نیاز است که دارو به وسیله محرک‌های محیطی تنظیم شود. این محرک‌ها به عوامل داخلی و خارجی دسته‌بندی می‌شوند. عوامل داخلی می‌تواند، آنزیم‌های آبکافت‌کننده، عوامل کاهنده و pH لیزوزوم یا سلول‌های سرطانی باشد. از عوامل خارجی نیز می‌توان به میدان مغناطیسی و تابش پرتو نور اشاره کرد. در این مقاله مروری، آخرین دستاوردها در زمینه اصلاح مزومتخلخل‌ها با پلیمرهای حساس به دما، pH، میدان مغناطیسی، آنزیم‌های کاهنده و نور مطالعه و چگونگی رهایش دارو بررسی شد. امروزه، پژوهش‌های بسیاری درباره چگونگی رساندن هدفمند دارو به بافت‌های بدن گزارش شده است که راه را برای فهم بیشتر و گسترش علم دارورسانی فراهم می‌کند.

مراجع

1. Hoffmann F., Cornelius M., and Morell J.R. and Frba M., Silica-Based Mesoporous Organic-Inorganic Hybrid Materials, *Angew. Chem. Int.,* **45**, 3216-3251, 2006.
2. Santamar Ã.A.E., Maestro A., Porras M., Gutirrez J., and Gonzlez C., Preparation of Structured Meso-Macroporous Silica Materials: Influence of Composition Variables on Material Characteristics, *J. Porous. Mater.* **21**, 263-274, 2014.
3. Gao X., da Costa J.O.C.D., and Bhatia S.K., Adsorption and Transport of Gases in a Supported Microporous Silica Membrane, *J. Member. Sci.,* **460**, 46-61, 2014.
4. Pengthamkeerati P., Kraewong W., and Meesuk L., Green Synthesis of Nano-Silicalite Biomass Fly Ash as a Silica Source and Mother Liquid Recycling, *Environ. Prog. Sustainable Energ.,* **34**, 188-193, 2015.
5. Feng Z., Lu J., and Li X., Structure of a Macroporous Silica Film as an Interlayer of a Laminated Glass, *Ceramic. Int*., **39**, 5777-5783, 2013.
6. Schroden R.C., Blanford C.F., Melde B.J., Johnson B.J., and Stein A., Direct Synthesis of Ordered Macroporous Silica Materials Functionalized with Polyoxometalate Clusters, *Chem. Mater.* **13**, 1074-1081, 2001.
7. Zhang Q., Tosi F., Ãler S., Maji S., and Hoogenboom R., Tuning the LCST and UCST Thermoresponsive Behavior of Poly (N, N-dimethylaminoethyl methacrylate) by Electrostatic Interactions with Trivalent Metal Hexacyano Anions and Copolymerization, *Macromol. Rapid. Commun*., **36**, 633-639, 2015.
8. Liu C., Wang X., Lee S., Pfefferle L.D., and Haller G.L., Surfactant Chain Length Effect on the Hexagonal-to-Cubic Phase Transition in Mesoporous Silica Synthesis, *Micropor. Mesopor. Mater.* **147**, 242-251, 2012.
9. Hassanzadeh S., Khoee S., and Firoozpour L., Effect of the Copolymerized Aromatic and Unsaturated Monomers on the Affinity of Drug-Polyesters in the Core-Shell Nanoparticles, *Macromol. Res.,* **21**, 55-64, 2013.
10. Khoee S., Sattari A., and Atyabi F., Physico-Chemical Properties Investigation of Cisplatin Loaded Polybutyladipate (PBA) Nanoparticles Prepared by W/O/W, *Mater Sci. Eng. C*., **32**, 1078-1086, 2012.
11. Li W. and Zhao D., An Overview of the Synthesis of Ordered

Mesoporous Materials, *Chem. Commun.,* **4**, 943-946, 2013.

12. Galarneau A., Di Renzo F., Fajula F., and Vedrine J., *Zeolites and Mesoporous Materials at the Dawn of the 21st Century*, Elsevier Science, 2001.
13. Terasaki O., *Mesoporous Crystals and Related Nano-Structured Materials: Proceedings of the Meeting on Mesoporous Crystals and Related Nano-structured Materials,* Stockholm, Sweden, Elsevier, 2004.
14. Yanagisawa T., Shimizu T., Kuroda K., and Kato C., The Preparation of Alkyltriinethylaininonium-Kaneinite Complexes and Their Conversion to Microporous Materials, *B. Chem. Soc. JPN.,* **63**, 988-992, 1990.
15. Beck J., Vartuli J., Roth W., Leonowicz M., Kresge C., Schmitt K., Chu C., Olson D., and Sheppard E., A New Family of Mesoporous Molecular Sieves Prepared with Liquid Crystal Templates, *J. Am. Chem. Soc.,***114**, 10834-10843, 1992.
16. Tang Q., Xu H., Zheng Y., Wang J., Li H., and Zhang J., Catalytic Dehydration of Methanol to Dimethyl Ether Over Micro-Mesoporous ZSM-5/MCM-41 Composite Molecular Sieves, *Appl. Catal. Gen*., **413**, 36-42, 2012.
17. Xia Y., Zhao H., Liu., and Zhang T., The Humidity-Sensitive Property of MCM-48 Self-assembly Fiber Prepared via Electrospinning, *RSC. Adv*., **4**, 2807-2812, 2013.
18. Zanardi S., Alberti A., Cruciani G., Corma A., Fornes V., and Brunelli M., Crystal Structure Determination of Zeolite Nu and Its Layered Precursor, *Angew. Chem. Int.,* **43**, 4933-4937, 2004.
19. Fayed T., Shaaban M., El-Nahass M., and Hassan F., Hybrid Organic-Inorganic Mesoporous Silicates as Optical Nanosensor for Toxic Metals Detection, *Int. J. Chem. Appl. Biol. Sci*., **1**, 74-94, 2014.
20. Gr M., Unger K.K., Matsumoto A., and Tsutsumi K., Novel Pathways for the Preparation of Mesoporous MCM-41 Materials: Control of Porosity and Morphology, *Micropor. Mesopor. Mater.* **27**, 207-216, 1999.
21. Han Y.J., Kim J.M., and Stucky G.D., Preparation of Noble Metal Nanowires Using Hexagonal Mesoporous Silica SBA-15, *Chem. Mater.* **12**, 2068-2069, 2000.
22. Viswanathan S., Narayanan B., Yaakob Z., Periyat P., and Padikkaparambil S., Selective Formation of Aniline Over Nanogold Incorporated Cobalt Loaded SBA 15 Catalysts, *J. Porous. Mater*. **21**, 251-262, 2014.
23. Blin J., Lonard A., and Su B., Synthesis of Large Pore Disordered MSU-Type Mesoporous Silicas Through the Assembly of C16 (EO) 10 Surfactant and TMOS Silica Source: Effect of the Hydrothermal Treatment and Thermal Stability of Materials, *J. Phys. Chem. B,* **105**, 6070-6079, 2001.
24. Liu J., Yang Q., Zhao X., and Zhang L., Pore Size Control of Mesoporous Silicas from Mixtures of Sodium Silicate and TEOS, *Micropor. Mesopor. Mater.* **106**, 62-67, 2007.
25. Kleitz F., Marlow F., Stucky G.D., and Scheth F., Mesoporous Silica Fibers: Synthesis, Internal Structure, and Growth Kinetics, *Chem. Mater.* **13**, 3587-3595, 2001.
26. Yu J., Jimmy C.Y., Ho W., and Jiang Z., Effects of Calcination Temperature on the Photocatalytic Activity and Photo-Induced Super-Hydrophilicity of Mesoporous TiO_2 Thin Films, *New. J. Chem.,* **26,** 607-613, 2002.
27. Katiyar A., Yadav S., Smirniotis P.G., and Pinto N.G., Synthesis of Ordered Large Pore SBA-15 Spherical Particles for Adsorption of Biomolecules, *J. Chromatography A.,* **1122**, 13-20, 2006.
28. Yang J., Chen W., Ran X., Wang W., Fan J., and Zhang W.X., Boric Acid Assisted Formation of Mesostructured Silica: From Hollow Spheres to Hierarchical Assembly, *RSC. Adv*., **4**, 20069-20076, 2014.
29. Yu J., Shi J.L., Chen H.R., Yan J.N., and Yan D.S., Effect of Inorganic Salt Addition During Synthesis on Pore Structure and Hydrothermal Stability of Mesoporous Silica, *Micropor. Mesopor. Mater.* **46**, 153-162, 2001.
30. Luechinger M., Pirngruber G.D., Lindlar B., Laggner P., and Prins R., The Effect of the Hydrophobicity of Aromatic Swelling Agents on Pore Size and Shape of Mesoporous Silicas, *Micropor. Mesopor. Mater.* **79**, 41-52, 2005.
31. Hong S., Shen S., Tan D.C.T., Ng W.K., Liu X., Chia L.S., Irwan A.W., Tan R., Nowak S.A., and Marsh K., High Drug Load, Stable, Manufacturable and Bioavailable Fenofibrate Formulations in Mesoporous Silica: A Comparison of Spray Drying Versus Solvent Impregnation Methods, *Drug. Deliv.,* **23**, 316-327, 2014.
32. Weres O., Yee A., and Tsao L., Kinetics of Silica Polymerization, *J. Colloid Interfac. Sci.,* **84**, 379-402, 1981.
33. Lin H.P. and Mou C.Y., Structural and Morphological Control of Cationic Surfactant-Templated Mesoporous Silica, *Accounts Chem. Res.,* **35**, 927-935, 2002.
34. Lin H.P. and Tsai C.P., Synthesis of Mesoporous Silica Nanoparticles from a Low-Concentration CnTMAX-Sodium Silicate Components, *Chem. Lett.,* **32**, 1092-1093, 2003.

35. Walcarius A., Etienne M., and Lebeau B.N.D., Rate of Access to the Binding Sites in Organically Modified Silicates. 2. Ordered Mesoporous Silicas Grafted with Amine or Thiol Groups, *Chem. Mater.* **15**, 2161-2173, 2003.
36. Vinu A., Hossain K.Z., and Ariga K., Recent Advances in Functionalization of Mesoporous Silica, *J. Nanosci. Nanotechnol.,* **5**, 347-371, 2005.
37. Das D., Lee J.F., and Cheng S., Selective Synthesis of Bisphenol-A Over Mesoporous MCM Silica Catalysts Functionalized with Sulfonic Acid Groups, *J. Catal.,* **223**, 152-160, 2004.
38. Dufaud V.R. and Davis M.E., Design of Heterogeneous Catalysts via Multiple Active Site Positioning in Organic-Inorganic Hybrid Materials, *J. Am. Chem. Soc.,* **125**, 9403-9413, 2003.
39. Antochshuk V., Olkhovyk O., Jaroniec M., Park I.S., and Ryoo R., Benzoylthiourea-Modified Mesoporous Silica for Mercury (II) Removal, *Langmuir,* **19**, 3031-3034, 2003.
40. Sekin T. and Gltek A., Postgrafting of Congo Red Dye onto Hyperbranched Mesoporous Silica with Terminal Amino Groups, *J. Appl. Polym. Sci.,* **90**, 3905-3911, 2003.
41. Liong M., Lu J., Tamanoi F., Zink J.I., and Nel A., Mesoporous Silica Nanoparticles for Biomedical Applications, *US Pat. 12/746,375*, 2008.
42. Hoffmann F., Cornelius M., Morell J., and Froba M., Silica-Based Mesoporous Organic-Inorganic Hybrid Materials, *Angew. Chem. Int., Ed.,* **45**, 3216-3251, 2010.
43. Shea K.J. and Loy D.A., Bridged Polysilsesquioxanes. Molecular-Engineered Hybrid Organic-Inorganic Materials, *Chem. Mater.* **13**, 3306-3319, 2001.
44. Vallet-Regi M., Ramila A., Del Real R., and Prez-Pariente J., A New Property of MCM-41: Drug Delivery System, *Chem. Mater.* **13**, 308-311, 2001.
45. Sun X. and Trewyn B.G., Porous Silica Nanoparticles for Drug Delivery and Controlled Release, *Nanotechnol. Drug. Deliv.,* **1**, 290, 2014.
46. Niu D., Liu Z., Li Y., Luo X., Zhang J., Gong J., and Shi J., Silica Nanospheres Monodispersed and Ordered Large-Pore Mesoporous Silica Nanospheres with Tunable Pore Structure for Magnetic Functionalization and Gene Delivery, *Adv. Mater.*, **26**, 4910-4910, 2014.
47. Hartono S.B., Phuoc N.T.,Yu M., Jia Z., Monteiro M.J., Qiao S., and Yu C., Functionalized Large Pore Mesoporous Silica Nanoparticles for Gene Delivery Featuring Controlled Release and Co-delivery, *J. Mater. Chem. B,* **2**, 718-726, 2014.
48. Ashjari M., Khoee S., and Mahdavian A.R., A Multiple Emulsion Method for Loading 5-Fluorouracil into a Magnetite Loaded Nanocapsule: A Physicochemical Investigation, *Polym. Int.*, **61**, 850-859, 2012.
49. Khoee S. and Rahmatolahzadeh R., Synthesis and Characterization of pH-Responsive and Folated Nanoparticles Based on Self-assembled Brush-Like PLGA/PEG/AEMA Copolymer with Targeted Cancer Therapy Properties: A Comprehensive Kinetic Study, *Eur. J. Med. Chem.*, **50**, 416-427, 2012.
50. Ashjari M., Khoee S., Mahdavian A.R., and Rahmatolahzadeh R., Self-assembled Nanomicelles Using PLGA/PEG Amphiphilic Block Copolymer for Insulin Delivery: A Physicochemical Investigation and Determination of CMC Values, *J. Mater. Sci-Mater. M.*, **23,** 943-953, 2012.
51. Khoee S., Kavand A., and Hashemi Nasr F., Preparation of New Dendrimer-like Star Shaped Amphiphilic PEG/PCL Copolymers for Biocompatible and High Efficiency Curcumin Delivery, *Polym. Int.,* **64**, 1191-1201, 2015.
52. Hassanzadeh S., Khoee S., Beheshti A., and Hakkarainen M., Release of Quercetin from Micellar Nanoparticles with Saturated and Unsaturated Core Forming Polyesters a Combined Computational and Experimental Study, *Mater. Sci. Eng. C*, **46**, 417-426, 2015.
53. Khoee S. and Abedini N., One-pot Synthesis of Amphiphilic Nanogels from Vinylated SPIONs/HEMA/PEG via a Combination of Click Chemistry and Surfactant-Free Emulsion Photopolymerization: Unveiling of the Protein-Nanoparticle Interactions*, Polymer*, **55**, 5635-5647, 2015.
54. Shakeri-Zadeh A., Shiran M.B., Khoee S., Sharifi A.M., Ghaznavi H., and Khoei S., A New Magnetic Nanocapsule Containing 5-Fluorouracil: In Vivo Drug Release, Anti-tumor, and Pro-apoptotic Effects on CT26 Cells Allograft Model, *J. Biomat. Appl.*, **29**, 548-556, 2014.
55. Khoee S. and Kardani M., Preparation of PCL/PEG Superporous Hydrogel Containing Drug-Loaded Nanoparticles: The Effect of Hydrophobic-Hydrophilic Interface on the Physical Properties, *Eur. Polym. J.,* **58**, 180-190, 2014.
56. Khoee S. and Kavand A., Preparation, Co-Assembling and Interfacial Crosslinking of Photocurable and Folate-Conjugated Amphiphilic Block Copolymers for Controlled and Targeted Drug Delivery: Smart Armored Nanocarriers, *Eur. J. Med.*

Chem., **73,** 18-29, 2014.

57. Khoee S. and Hemati K., Synthesis of Magnetite/Polyamino-Ester Dendrimer Based on PCL/PEG Amphiphilic Copolymers via Convergent Approach for Targeted Diagnosis and Therapy, *Polym*er, **54,** 5574-5585, 2013.
58. Hassanzadeh S. and Khoee S., Influence of the Polymer Structure on the Drug Polymer Interactions in the Micellar Nanoparticles: Mixed Homopolymer and Copolymerized Cores, *J. Appl. Polym. Sci*., **129**, 652-664, 2013.
59. Shakeri-Zadeh A., Khoei S., Khoee S., Sharifi A.M., and Shiran M.B., Targeted, Monitored, and Controlled Chemotherapy: A Multimodal Nanotechnology-Based Approach Against Cancer, *Int. Scholarly Res. Not*., **2013**, 2013.
60. Khoei S., Azarian M., Khoee S., and Mahdavian A., Evaluation of the Cytotoxic Effect of PLGA Coated Iron Oxide Nanoparticles as 5-Fluorouracil Carrier on DU 145 Human Prostate Carcinoma Cell Line, *International Conferencence on Enabling Science and Nanotechnology*, *Malaysia, 5-7 January, 2012*
61. Angelos S., Yang Y.W., Patel K., Stoddart J.F., and Zink J.I., pH Responsive Supramolecular Nanovalves Based on Cucurbit [6] Uril Pseudorotaxanes, *Angew. Chem*.,**120**, 2254-2258, 2008.
62. Yang Q., Wang S., Fan P., Wang L., Di Y., Lin K., and Xiao F.S., pH-Responsive Carrier System Based on Carboxylic Acid Modified Mesoporous Silica and Polyelectrolyte for Drug Delivery, *Chem. Mater*., **17**, 5999-6003, 2005.
63. Wang S., Self-assembly of Plasma Protein Through Disulfide Bond Breaking and Its Use as a Nanocarrier for Lipophilic Drugs, *Polym. Chem*., **5**, 4871-4874, 2014.
64. Wen H.Y., Dong H.Q., Xie W.J., Li Y.Y., Wang K., Pauletti G.M., and Shi D.L., Rapidly Disassembling Nanomicelles with Disulfide-linked PEG Shells for Glutathione-Mediated Intracellular Drug Delivery, *Chem. Commun*., **47**, 3550-3552, 2011.
65. Yang P., Gai S., and Lin J., Functionalized Mesoporous Silica Materials for Controlled Drug Delivery, *Chem. Soc. Rev*., **41**, 3679-3698, 2012.
66. Ma X., Nguyen K.T., Borah P., Ang C.Y., and Zhao Y., Functional Silica Nanoparticles for Redox-Triggered Drug/ssDNA C-Delivery, *Adv. Healthcare. Mater*. **1**, 690-697, 2012.
67. Giri S., Trewyn B.G., Stellmaker M.P., and Lin V.S.Y., Stimuli-Responsive Controlled-Release Delivery System Based on Mesoporous Silica Nanorods Capped with Magnetic Nanoparticles, *Angew. Chem. Int*., **44**, 5038-5044, 2005.
68. Yang Q., Wang S., Fan P., Wang L., Di Y., Lin K., and Xiao F.S., pH-Responsive Carrier System Based on Carboxylic Acid Modified Mesoporous Silica and Polyelectrolyte for Drug Delivery, *Chem. Mater.* **17**, 5999-6003, 2005.
69. Wang S., Self-assembly of Plasma Protein Through Disulfide Bond Breaking and Its Use as a Nanocarrier for Lipophilic Drugs, *Polym. Chem*., **5**, 4871-4874, 2014.
70. Wen H.Y., Dong H.Q., Xie W.J. Li Y.Y., Wang K., Pauletti G.M., and Shi D.L., Rapidly Disassembling Nanomicelles with Disulfide-Linked PEG Shells for Glutathione-Mediated Intracellular Drug Delivery, *Chem. Commun*., **47**, 3550-3552, 2011.
71. Yang P., Gai S., and Lin J., Functionalized Mesoporous Silica Materials for Controlled Drug Delivery, *Chem. Soc. Rev*., **41**, 3679-3698, 2012.
72. Chen Z., Li Z., Lin Y., Yin M., Ren J., and Qu X., Bioresponsive Hyaluronic Acid-Capped Mesoporous Silica Nanoparticles for Targeted Drug Delivery, *Chem. A Eur. J*., **19**, 1778-1783, 2013.
73. Bernardos A., Aznar E., Marcos M.A.D., MartÃNezez R.N., SancenÃ³n F.L. Soto J., Barat J.M.., and Amors P., Enzyme-Responsive Controlled Release Using Mesoporous Silica Supports Capped with Lactose, *Angew. Chem*., **121**, 5998-6001, 2009.
74. Popat A., Ross B.P., Liu J., Jambhrunkar S., Kleitz F., and Qiao S.Z., Enzyme-Responsive Controlled Release of Covalently Bound Prodrug from Functional Mesoporous Silica Nanospheres, *Angew. Chem. Int*., **51**, 12486-12489, 2012.
75. Patel K., Angelos S., Dichtel W.R. Coskun A., Yang Y.W., Zink J.I. and Stoddart J.F., Enzyme-Responsive Snap-Top Covered Silica Nanocontainers, *J. Am. Chem. Soc*., **130**, 2382-2383, 2008.
76. Benival D.M. and Devarajan P.V., *In Situ* Lipidization as a New Approach for the Design of a Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS) of Doxorubicin Hydrochloride for Oral Administration, *J. Biomed. Nanotechnol.*, **11**, 913-922, 2015.
77. Kobayashi H., Turkbey B., Watanabe R., and Choyke P.L., Cancer Drug Delivery: Considerations in the Rational Design of Nanosized Bioconjugates, *Bioconjugate. Chem*., **25**, 2093-2100, 2014.
78. Chen Z., Li Z., Lin Y., Yin M., Ren J., and Qu X., Bioresponsive Hyaluronic Acid-Capped Mesoporous Silica Nanoparticles for Targeted Drug Delivery, *Chem. A Eur. J.,* **19,** 1778-1783, 2013.

79. Bernardos A., Aznar E., Marcos M.A.D., Martinez-Mańez R.N., Sancenon F.L. Soto J., Barat J.M., and Amors P., Enzyme-Responsive Controlled Release Using Mesoporous Silica Supports Capped with Lactose, *Angew. Chem.,* **121**, 5998-6001, 2009.
80. Popat A., Ross B.P., Liu J., Jambhrunkar S., Kleitz F., and Qiao S.Z., Enzyme-Responsive Controlled Release of Covalently Bound Prodrug from Functional Mesoporous Silica Nanospheres, *Angew. Chem. Int.*, **51**, 12486-12489, 2012.
81. Liu C., Guo J., Yang W., Hu J., Wang C., and Fu S., Magnetic Mesoporous Silica Microspheres with Thermo-sensitive Polymer Shell for Controlled Drug Release, *J. Mater. Chem.*, **19**, 4764-4770, 2009.
82. Karthik S., Kumar B.P., Gangopadhyay M., Mandal M., and Singh N.P., A Targeted, Image-guided and Dually Locked Photoresponsive Drug Delivery System, *J. Mater. Chem. B*, **3**, 728-732, 2015.
83. Shen Y., Fu X., Fu W., and Li Z., Biodegradable Stimuli-responsive Polypeptide Materials Prepared by Ring Opening Polymerization, *Chem. Soc. Rev.*, **44**, 612-622, 2015.
84. Liu J., Real-Time In Vivo Quantitative Monitoring of Drug Release by Dual-Mode Magnetic Resonance and Upconverted Luminescence Imaging, *Angew. Chem. Int*., **53**, 4551-4555, 2014.
85. Lim E.K., Jang E., Lee K., Haam S., and Huh Y.M, Delivery of Cancer Therapeutics Using Nanotechnology, *Pharmaceutics*, **5**, 294-317, 2013.
86. Yan H., Teh C., Sreejith S., Zhu L., Kwok A., Fang W., Ma X., Nguyen K.T., Korzh V., and Zhao Y., Functional Mesoporous Silica Nanoparticles for Photothermal-Controlled Drug Delivery In Vivo, *Angew. Chem. Int*., **51**, 8373-8377, 2012.
87. Mal N.K., Fujiwara M., Tanaka Y., Taguchi T., and Matsukata M., Photo-switched Sorage and Release of Guest Molecules in the Pore Void of Coumarin-modified MCM-41, *Chem. Mater*. **15**, 3385-3394, 2003.
88. Giri S., Trewyn B.G., Stellmaker M.P., and Lin V.S.Y., Stimuli-responsive Controlled-Release Delivery System Based on Mesoporous Silica Nanorods Capped with Magnetic Nanoparticles, *Angew. Chem. Int*., **44**, 5038-5044, 2005.
89. Liu J., Detrembleur C., De Pauw-Gillet M.C., Mornet S.P., Vander Elst L., Laurent S.J.C., and Duguet E., Heat-triggered Drug Release Systems Based on Mesoporous Silica Nanoparticles Filled with a Maghemite Core and Phase-Change Molecules as Gatekeepers, *J. Mater. Chem. B*, **2**, 59-70, 2014.
90. Tao C. and Zhu Y., Magnetic Mesoporous Silica Nanoparticles for Potential Delivery of Chemotherapeutic Drugs and Hyperthermia, *Dalton. T*., **43**, 15482-15490, 2014.
91. Yang Y.W., Towards Biocompatible Nanovalves Based on Mesoporous Silica Nanoparticles, *Med. Chem. Commun*., **2**, 1033-1049, 2011.
92. Vallet Regi M., Balas F., and Arcos D., Mesoporous Materials for Drug Delivery, *Angew. Chem. Int*., **46**, 7548-7558, 2007.
93. Tang Q., Xu Y., Wu D., and Sun Y., A Study of Carboxylic-Modified Mesoporous Silica in Controlled Delivery for Drug Famotidine, *J. Solid State Chem. B*, **179**, 1513-1520, 2006.
94. Izquierdo B., Colilla M., and Vallet-Regí M., Nanostructured Mesoporous Silicas for Bone Tissue Regeneration, *J. Nanomater*., **60**, 2008.
95. Munoz B., Ramila A., Perez-Pariente J., Diaz I., and Vallet-Regi M., MCM-41 Organic Modification as Drug Delivery Rate Regulator, *Chem. Mater*., **15**, 500-503, 2003.
96. Izquierdo-Barba I., Martinez Ã.F., Doadrio A.L., Prez-Pariente J., and Vallet-RegÃ M.A., Release Evaluation of Drugs from Ordered Three-Dimensional Silica Structures, *Eur. J. Pharm. Sci*., **26**, 365-373, 2005.
97. Song S.W., Hidajat K., and 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.
98. Heikkil T., Salonen J., Tuura J., Hamdy M., Mul G., Kumar N., Salmi T., Murzin D.Y., Laitinen L., and Kaukonen A., Mesoporous Silica Material TUD-1 as a Drug Delivery System, *Int. J. Pharm*., **331**. 133-138, 2007.
99. Tang Q., Xu Y., Wu D., and Sun Y., Hydrophobicity-Controlled Drug Delivery System from Organic Modified Mesoporous Silica, *Chem. Lett*., **35**, 474-475, 2006.
100. Tang Q., Xu Y., Wu D., Sun Y., Wang J., Xu J., and Deng F., Studies on a New Carrier of Trimethylsilyl-Modified Mesoporous Material for Controlled Drug Delivery, *J. Control. Rel. C*, **114**, 41-46, 2006.
101. Cavallaro G., Pierro P., Palumbo F.S., Testa F., Pasqua L., and Aiello R., Drug Delivery Devices Based on Mesoporous Silicate, *Drug Deliv*., **11**, 41-46, 2004.
102. Ambrogi V., Perioli L., Marmottini F., Giovagnoli S., Esposito M., and Rossi C., Improvement of Dissolution Rate of Piroxicam by Inclusion into MCM-41 Mesoporous Silicate,

Eur. J. Pharm. Sci., **32**, 216-222, 2007.

103. Zeng W., Qian X.F., Zhang Y.B., Yin J., and Zhu Z.K., Organic Modified Mesoporous MCM-41 Through Solvothermal Process as Drug Delivery System, *Mater. Res. B*, **40**, 766-772, 2005.
104. Vallet-Regi M., Doadrio J., Doadrio A., Izquierdo-Barba I., and Prez-Pariente J., Hexagonal Ordered Mesoporous Material as a Matrix for the Controlled Release of Amoxicillin, *Solid State Ionics*, **172**, 435-439, 2004.
105. Doadrio A., Sousa E., Doadrio J., Pariente J.P.R., Izquierdo-Barba I., and Vallet-Reg M., Mesoporous SBA-15 HPLC Evaluation for Controlled Gentamicin Drug Delivery, *J. Control. Rel*., **97**, 125-132, 2004.
106. Xue J. and Shi M., PLGA/Mesoporous Silica Hybrid Structure for Controlled Drug Release, *J. Control. Rel*., **98**, 209-217, 2004.
107. Doadrio J.C., Sousa E.M., Izquierdo-Barba I., Doadrio A.L., Perez-Pariente J., and Vallet-RegÃ M.A, Functionalization of Mesoporous Materials with Long Alkyl Chains as a Strategy for Controlling Drug Delivery Pattern, *J. Mater. Chem*., **16**, 462-466, 2006.
108. Mellaerts R., Aerts C.A., Van Humbeeck J., Augustijns P., Van den Mooter G., and Martens J.A., Enhanced Release of Itraconazole from Ordered Mesoporous SBA-15 Silica Materials, *Chem. Commun*.,1375-1377, 2007.
109. Zelek V., Hornebecq V., and Llewellyn P., Zinc (II)-Benzoato Complexes Immobilised in Mesoporous Silica Host, *Micropor. Mesopor. Mater*., **83**, 125-135, 2005.
110. Qu F., Zhu G., Huang S., Li S., Sun J., Zhang D., and Qiu S., Controlled Release of Captopril by Regulating the Pore Size and Morphology of Ordered Mesoporous Silica, *Micropor. Mesopor. Mater*., **92**, 1-9, 2006.
111. Qu F., Zhu G., Huang S., Li S., and Qiu S., Effective Controlled Release of Captopril by Silylation of Mesoporous MCM-41, *Chem. Phys. Chem*., **7**, 400-406, 2006.
112. Nunes C.D., Vaz P.D., Fernandes A.C., Ferreira P., Romao C.C., and Calhorda M.J., Loading and Delivery of Sertraline Using Inorganic Micro and Mesoporous Materials, *Eur. J. Pharm. Biopharm*., **66**, 357-365, 2007.
113. Xu W., Gao Q., Xu Y., Wu D., Sun Y., Shen W., and Deng F., Controlled Drug Release from Bifunctionalized Mesoporous Silica, *J. Solid State Chem*., **181**, 2837-2844, 2008.
114. Balas F., Manzano M., Horcajada P., and Vallet-RegÃ M.A., Confinement and Controlled Release of Bisphosphonates on Ordered Mesoporous Silica-Based Materials, *J. Am. Chem. Soc*., **128**, 8116-8117, 2006.