نانوذرات سیلیس مزوپور: معرفی، اصلاح و کاربردهای دارورسانی

محمدشکری[۱]، رسول رخشایی[۲]، حسن نمازی*[۳]

۱- کارشناسی ارشد، دانشکده شیمی، دانشگاه تبریز، ایران

۲- دکتری، دانشکده شیمی، دانشگاه تبریز، ایران

۳- استاد شیمی آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه تبریز، ایران

چکیده

با روش دارورسانی کنترلی و هدفمند از اثر سمیت دارو، تخریب و استفاده مکرر آن پیشگیری می‌شود. زیست سازگاری و ظرفیت بارگذاری دارو خصوصیات مهمی است که برای مواد مورد نیاز به عنوان حامل دارو مدنظر قرار می‌گیرند. طراحی این مواد باید برای جلوگیری از انتشار سریع و زودهنگام به درستی انجام شود. از این‌رو مواد مزوپور به دلیل خواص منحصر به فردی همچون، گسترده بودن نسبت سطح به حجم، اندازه ذرات قابل‌کنترل و همچنین زیست سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری بسیار خوب به عنوان حامل دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند. امروزه تحقیقات بر روی نانوذرات سیلیس مزوپور برای اهداف پزشکی به شدت افزایش یافته و پیشرفت‌های فوق‌العاده‌ای صورت گرفته‌است. سال ۲۰۰۱، زمانی که MCM-41 برای اولین بار به عنوان سیستم تحویل دارو معرفی شد، مواد سیلیس مزوپور دیگری، مانند SBA-15 و MCM-48 به عنوان حامل دارویی و سیستم‌های رهاسازی کنترل‌شده دارو مورد بررسی و بحث قرار گرفتند. نانوذرات سیلیس مزوپور برای کاربردهای پزشکی ازجمله انتقال دارو و مواد فعال زیستی در بدن به‌کار برده می‌شوند. این مقاله بررسی کوتاهی است پیرامون پیشرفت‌های نانوذرات سیلیس مزوپور ازجمله، انواع نانوذرات حامل دارو، عامل‌دار کردن سطح نانوذرات سیلیس مزوپور و همچنین پیشرفت‌های اخیر در زمینه پزشکی و زیستی ازجمله کاربرد نانوذرات سیلیس مزوپور به عنوان انتقال‌دهنده مواد فعال زیستی، انتقال دارو و انتقال ژن.

کلمات کلیدی: نانوذرات سیلیس مزوپور، عامل‌دار کردن، حامل دارو، دارورسانی

۱- مقدمه

یکی از اهداف بسیار مهمی که نانوتکنولوژی دنبال می‌کند، ساخت و تولید نانوذراتی است که توزیع دلخواه از دارو را در بدن داشته باشند .در طول دو دهه گذشته محققان داروسازی به این نتیجه رسیده‌اند که گام مهم در بسط و توسعه داروها تمرکز بر طراحی سیستم‌های نوین دارو رسانی است. به‌صورت ایده آل تمامی سیستم‌های جدید باید پایداری، جذب، غلظت درمانی دارو و چگونگی رهاسازی طولانی‌مدت دارو در بافت هدف را بهبود ببخشند. به‌علاوه کاهش دفعات تزریق دارو برای افزایش راحتی بیمار، سیستم‌های نوین دارورسانی، فارماکوکنتیک پروتئین‌ها و پپتیدهایی که به‌صورت معمول نیمه‌عمر پایینی دارند باید در نظر گرفته شوند. علم نانوتکنولوژی در صنعت داروسازی بسیار امیدبخش است؛ زیرا با استفاده از سیستم‌های نوین هدفمند کردن دارو و استفاده از داروهایی که درگذشته وجود داشته‌اند، داروهایی تولید می‌کنند که بسیار قوی‌تر و مؤثرتر از داروهای قدیمی عمل کرده و سود بیشتری را روانه این صنعت می‌کنند. این اثرات زمانی آشکارتر می‌شود که بدانیم هم‌اکنون ۱۳٪ از بازار عظیم صنایع دارویی، مربوط به فروش محصولاتی شامل سیستم‌های دارورسانی سیلیکایی است[۱-۳].

هدف نهایی تحقیقات دارویی این است که دارو در زمان مناسب، به‌شکلی ایمن و در غلظت موردنیاز به محل موردنظر در بدن منتقل شود. درهرصورت برای بسیاری از داروها این ایده‌آل‌ها بیشتر شبیه یک اغراق تبلیغاتی است تا یک امید واقعی. به‌عنوان مثال بااین وجود که روش خوراکی به علت غیرتهاجمی بودن، بهترین روش استفاده از دارو است، پپتیدها و پروتئین‌ها به خاطر خصلت اسیدی معده و همچنین اثر اولین گذر از کبد، مانند از دست رفتن دارو به علت فرایندهای متابولیک قبل از ورود به چرخش سیستمی و مقاومت اعمالی توسط روده تقریباً تمام داروی مصرف‌شده تغییر، تخریب و یا کاهش جذب پیدا کرده و درنهایت زیست دسترسی آن به‌شدت کاهش می‌یابد. نانوتکنولوژی با برطرف کردن بسیاری از مشکلات داروهای سنتی، امکان استفاده خوراکی از داروهایی که به‌صورت خوراکی قابلیت مصرف نداشتند را فراهم کرد. در بعضی از موارد همراهی دارو با نانوذرات می‌تواند دسترسی زیستی[۱] دارو را به نحوی بالا ببرد که استفاده آن‌ها به‌صورت خوراکی بدون اشکال باشد. نانوذرات داروهایی که مستعد تخریب در محیط بدن هستند را از آسیب حفظ می‌کنند و با طولانی کردن حضور دارو در خون برای بعضی و چسبندگی نانوذرات به بافت موردنظر و رهاسازی طولانی‌مدت دارو در محل برای بعضی دیگر، اثر و بازده داروها را تا چندین برابر افزایش می‌دهند. اهداف اصلی در تهیه سیستم‌های دارورسانی نانوذره‌ای کنترل اندازه ذرات، خصوصیات سطحی و رهاسازی دارو در محل اثر و با سرعت و دوز درمانی مناسب می‌باشند. در داروها مصرف متناوب سبب ایجاد افت‌وخیز غلظت دارو در جریان خون بین دو حد زیان‌بار و بی‌اثر می‌شود [۴-۷].

طراحی و ساخت سیستم‌های رهاسازی کنترل‌شده دارو[۲] می‌تواند در مدیریت روش‌های درمانی توسط داروها بسیار مفید باشد. تاکنون مواد زیادی به‌عنوان سامانه‌های رهاسازی دارو معرفی شده‌اند که در این میان می‌توان به مواد پلیمری زیست‌تخریب‌پذیر[۳] [۸]، مواد سرامیکی مانند هیدروکسی آپاتیت[۴] [۹]، کلسیم فسفات‌ها [۱۰] و... اشاره کرد. اخیراً مواد مزوپروس سیلیکا[۵] [۵, ۱۱, ۱۲]، بیشترین توجه را در این خصوص به خود جلب کرده‌اند. در

حقیقت حجم تخلخل‌های بالای مواد مزوپروس سیلیکا اجازه می‌دهد که مولکول‌های فعال بیولوژیکی با اندازه‌های متفاوت در حفرات این مواد استقرار یابند. همچنین شبکه تخلخل‌های منظم این مواد باعث می‌شود تا بتوان به یک سرعت بارگذاری و رهاسازی مناسب دست‌یافت. از سوی دیگر ازآنجایی‌که جذب مولکول‌ها در مواد مزوپروس یک پدیده سطحی است، سطح ویژه این مواد نیز منجر به جذب بیشتر مولکول‌های فعال بیولوژیکی می‌شود. آنچه در طراحی یک سیستم رهاسازی دارو حائز اهمیت است. زیست سازگاری[۶] و زیست‌تخریب‌پذیر بودن آن است[۱۳].

۲- تعریف مواد متخلخل

به‌طورکلی مواد جامدی که ساختارشان حاوی حفره و منفذ است، به‌عنوان مواد متخلخل[۷] شناخته می‌شوند. یکی از مفاهیم مهمی که در مواد متخلخل موردبررسی قرار می‌گیرد، تخلخل[۸] یا ضریب تخلخل است. تخلخل از تقسیم حجم حفرات به حجم کلی ماده به دست می‌آید. برای اینکه بتوان ماده‌ای متخلخل است که ضریب تخلخل آن بین ۰,۲ و ۰,۹۵ باشد. حفرات موجود در مواد متخلخل به دو نوع حفرات باز و بسته تقسیم می‌شوند. حفرات باز به سطح ماده دسترسی دارند و حفرات بسته در درون ماده محبوس هستند. در کاربردهای مهم نظیر فرآیندهای کاتالیز، جداسازی و فیلتراسیون، حفرات باز نقش اساسی دارند و مهم‌ترین کاربرد حفرات بسته ساخت عایق‌های حرارتی، صوتی و ساخت وسایلی با چگالی پایین است. حفرات مواد متخلخل شکل‌های[۹] متفاوتی دارند. مثلاً می‌توانند استوانه‌ای[۱۰]، کروی[۱۱]، درزی[۱۲] یا شکل‌های پیچیده‌ای مثل شش‌وجهی[۱۳] باشند[۱۴-۱۶].

۳- مواد متخلخل زیرمجموعه‌ای از مواد نانو

در سال‌های اخیر به دلیل کاربرد فراوان مواد متخلخل در کاتالیزوری، جداسازی، سنسورها و فوتوکاتالیز، سنتز و شناسایی مواد متخلخل جدید موردتوجه فراوان قرارگرفته است. ازاین میان، مواد نانوپروس به دلیل دارا بودن خواص منحصربه‌فردی که در ادامه به آن‌ها اشاره خواهد شد، بیشترین توجه رابه خود جلب کرده‌اند. مواد نانوپروس زیرمجموعه‌ای از مواد متخلخل با ضریب تخلخل بزرگتر از ۰,۴ و اندازه منافذ در محدوده ۱-۱۰۰nm هستند[۱۴, ۱۶].

بر اساس تعریف آیوپاک مواد متخلخل به سه دسته تقسیم می‌شوند[۱۶] :

۱) مواد میکروپروس: اندازه منافذ این مواد از ۲ nm کوچک‌تر است.

۲) مواد مزوپروس: اندازه منافذ این مواد بین ۲-۵۰ nm است.

۳) مواد ماکروپروس: اندازه منافذ این مواد بزرگ‌تر از ۵۰ nm است.

مواد نانوپروس خصوصیات بی نظیری نسبت به مواد غیر متخلخل مشابه دارند. مساحت سطحی بالا، نفوذپذیری در برابر سیالات و شکل گزینی از ویژگی‌های منحصربه‌فرد این مواد است. همچنین مواد نانوپروس به دلیل قابلیت کنترل اندازه حفرات، قابلیت تغییر ویژگی‌های سطحی، تغییر ساختار حفرات و... عملکردهای متفاوت و جالبی در کاربردهای متفاوت دارند[۱۴].

٤- نانوذرات سیلیس مزوپور

بعضی از کاتالیزورهای تجاری شامل ترکیبات فلزی هستند که بر روی اکسیدهای معدنی تثبیت می‌شوند و به علت عدم حلالیت کاتالیزور تثبیت شده روی بستر به نوعی مفهوم کاتالیزور جامد را پیدا می‌کنند. جنس نانوذرات اغلب سیلیس، آلومینوسیلیکات یا اکسید تیتانیوم است. جنس، تخلخل[۱۴]، ابعاد، نوع و همچنین تعداد گروه‌های عاملی روی آن، تأثیر بسزایی در خاصیت و کارایی کاتالیزور نهایی خواهد داشت. عموماً نانوذرات باید دو خاصیت را به طور همزمان دارا باشند:

الف) قابلیت بالا در عامل‌دار شدن

ب) توانایی نفوذ حلال که موجب در دسترس بودن مراکز فعال کاتالیزوری شود.

در تهیه نانوذرات سیلیکا، با توجه به سختی یا انعطاف‌پذیری، چربی‌دوست[۱۵] یا آب‌دوست[۱۶] بودن آن و میزان چگالی مراکز فعال کاتالیزوری روی سطح، از انواع مختلفی پیش ماده می‌توان استفاده کرد. از اوایل قرن بیست و یکم تلاش برای ساخت انواع نانوذرات سیلیس آغاز شد. با استفاده از سیلان‌های آلی به همراه عوامل هدایت‌کننده ساختار[۱۷] یا همان شکل‌دهنده‌ها و مخلوط آب و الکل به عنوان حلال، بسترهای معدنی جدیدی با ساختارهای منظم در ابعاد نانومتر تهیه شد[۱۷]. در اواخر دهه ۹۰ میلادی مطالعات مختلفی در زمینه شناسایی ساختار سیلیکایی و عوامل مؤثر بر فاکتورهای ریخت‌شناسی[۱۸] آن‌ها از قبیل دما، pH، غلظت شکل‌دهنده، ساختار اُرگانوسیلان، حلال و کمک حلال انجام شد. همچنین برخی ترکیبات دیگر ازجمله نمک‌ها به عنوان افزودنی منجر به ساخت انواع مختلفی از این مواد شد[۱۸].

نانوذرات مزوپور برای اولین بار در سال ۲۰۰۱ در زمینه زیست پزشکی به‌کار گرفته شدند و پیشرفت چشمگیری در این زمینه حاصل شد[۱۹].

ازجمله خصوصیات نانوذرات سیلیس مزوپور می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- نسبت سطح به حجم بسیار مناسب که پتانسیل بسیار زیادی برای جذب مواد دارویی و بارگذاری در حفرات نانوذره ایجاد می‌کند[۲۰]
- چگالی نسبتاً یکنواخت و قابل‌کنترل اندازه حفرات، برای بارگذاری و رهاسازی کنترل‌شده دارو[۲۱]
- آسانی در اصلاح سطح برای رهاسازی کنترلی و هدفمند دارو[۲۲]
- زیست سازگاری[۲۳, ۲۴]
- قابلیت به همراه داشتن ترکیبات مغناطیسی و یا ترکیبات فلورسنت برای دارورسانی و تصویربرداری زیستی[۲۵, ۲۶]
- سطح تماس بسیار بالا ($<۷۰۰ g^2 m^{-1}$) [۲۷]

MCM[۱۹]، SBA[۲۰] و HMS[۲۱] از مهم‌ترین ساختارهای نانوذرات سیلیس مزوپور[۲۲](MSNs) منظم تهیه شده می‌باشند. در بین این سه گروه، ساختارهای SBA-1 (مکعبی Pm3m)، SBA-2 (هگزاگونال سه‌بعدی $P6_3/mmc$) و SBA-3 (هگزاگونال دوبعدی $P6_3$) ساختارهای ساخته شده در محیط اسیدی می‌باشند. SBA-2 (هگزاگونال سه‌بعدی

MCM-41، ($P6_3/mmc$) (هگزاگونال دوبعدی P6m)، MCM-48 (مکعبی la3d) و MCM-50 (لایه‌ای) ساختارهای ساخته شده در محیط بازی می‌باشند. در ساخت این دو گروه، از شکل‌دهنده‌های یونی به عنوان عامل تعیین‌کننده ساختار (SDA) استفاده می‌شود. در سال‌های اخیر، ساختارهای جدیدتری شامل SBA-11 (مکعبی Pm3m)، SBA-12 (هگزاگونال سه‌بعدی $P6_3/mmc$)، SBA-15 (هگزاگونال دوبعدی P6m) و SBA-16 (مکعبی Im3m) با استفاده از شکل‌دهنده‌های غیر یونی در محیط اسیدی ساخته شده‌اند [۲۸-۳۱].

٤-۱- مکانیسم تشکیل ساختارهای مزوپور منظم

MCM های ساخته شده با حفرات هگزاگونال تحت عنوان کلی MCM-41 مهم‌ترین عضو این خانواده محسوب می‌شوند که اولین بار در سال ۱۹۹۲ توسط محققین شرکت موبیل[۲۳] تولید شدند. تهیه این ساختارها با استفاده از بلور مایع به عنوان عامل تعیین‌کننده ساختار صورت می‌پذیرد. با افزودن شکل‌دهنده‌هایی مانند $(C_{16}H_{33}(CH_3)_3)NOH/Cl$ به محلول بازی سیلیکات سدیم، ترکیب ژل مانندی تولید می‌شود. این ترکیب با آب مخلوط شده و حدود ۱۴۴ ساعت در دمای $100^{\circ}C$ قرار داده می‌شود. بِک[۲۴] و همکارانش دریافتند که با شکل‌گیری مولکول‌های شکل‌دهنده به صورت بلور مایع[۲۵] (به عنوان یک قالب[۲۶]) ساختار سیلیکایی تشکیل می‌شود[۳۲]. در مرحله اول میسل‌های شکل‌دهنده در محیط آبی به صورت میله‌ای[۲۷] شکل می‌گیرند و سپس پلیمره شدن سیلیکا به صورت شش‌وجهی در اطراف این ساختار میله‌ای صورت گرفته و تا انتها ادامه می‌یابد. در انتها اتصالات جانبی سبب تثبیت ساختار شش‌وجهی می‌شود (شکل ۱). بررسی‌های انجام شده در این مورد نشان می‌دهد که تشکیل ساختارهای بلور مایع در محلول‌های شکل‌دهنده به میزان زیادی به ویژگی‌های محلول و شکل‌دهنده بر می‌گردد. همچنین گروه بِک تلاش کردند تا با استفاده از شکل‌دهنده‌هایی با طول زنجیره آلکیلی متفاوت از ۶ تا ۱۶ کربن و در دماهای مختلف، MCM-41 را سنتز کنند[۲۸, ۳۳]. نتایج نشان داد که فقط در مواردی MCM-41 ساخته می‌شود که شرایط اجازه تشکیل ساختارهای هگزاگونالی بلور مایع را فراهم کند. به‌عنوان نمونه، وقتی از شکل‌دهنده‌های با زنجیره آلکیلی ۶ یا ۸ کربنی استفاده می‌شود، MCM-41 تشکیل نمی‌شود.

دو روش کلی برای تهیه نانوذرات سیلیس مزوپور وجود دارد:

٤-۱-۱- روش سُل-ژل

در این روش[۲۹]، ابتدا مقدار کاملاً مشخص و دقیق از یک عامل مؤثر سطح[۲۸] را که عامل تعیین‌کننده ساختار نهایی سیلیکای نانو ساختار است، در مقداری مشخص از حلال مناسب که اغلب آب یا مخلوطی از آب و الکل است، حل می‌کنند تا ساختار بلورمایع تشکیل شود. سپس $Si(OR)_4$ و $R'Si(OR)_3$ را با نسبت‌های کاملاً مشخص و دقیق به‌طور هم‌زمان به محلول در حال هم زدن اضافه می‌کنند. پس از گذشت مدت‌زمانی مخلوط واکنش را صاف‌کرده و ماده جامد حاصل را در حلال مناسبی (اغلب اتانول یا متانول) تحت باز روانی شستشو می‌دهند و به این طریق عامل مؤثر سطح از ماده جامد خارج می‌گردد (شکل۲).

عوامل مهم در تعیین اندازه و شکل حفرات سیلیکای نهایی شامل دما، حلال، کمک حلال، pH محیط و نوع گروه آلکوکسی در ترکیب ارگانوسیلان می‌باشند. ترکیبات مختلفی به‌عنوان سورفاکتانت در این زمینه استفاده می‌شوند که

معروف‌ترین آن‌ها تری متیل آلکیل آمونیوم هالید است. طول زنجیره آلکیل و همچنین غلظت SDA عامل مهمی در شکل و اندازه سیلیس نهایی است. علاوه بر این، نسبت R'Si(OR)3 به Si(OR)4 نیز می‌تواند هدایت‌کننده ساختار باشد. مطالعات نشان می‌دهد که درصد R'Si(OR)3 نباید از میزان مشخصی تجاوز کند؛ زیرا این ماده در غلظت‌های بالا به‌عنوان عامل مؤثر سطح همراه عمل کرده و سبب ازهم‌گسیختگی ساختار بلورمایع SDA می‌شود. به‌طورکلی بسترهای ساخته‌شده به دودسته جامدات نانو ساختار منظم و جامدات بی‌شکل حفره‌دار تقسیم می‌شوند. با استفاده از این بسترها می‌توان تعداد زیادی از کاتالیزورها را تهیه کرد و برای تریمریزاسیون گاز اتیلن استفاده نمود. کاتالیزورهای ساخته‌شده بر پایه جامدات دارای حفرات مزوپور منظم (۲-۵۰nm)، به علت خصوصیات منحصربه‌فرد نسبت به کاتالیزورهای تثبیت‌شده بر روی نانوذرات معمولی، از اهمیت خاصی برخوردارند. ازجمله این خصوصیات می‌توان به موارد زیر اشاره کرد[۱۴, ۲۹].

۱) توزیع منظم و یکنواخت در سطح بستر

۲) چگالی نسبتاً یکنواخت و قابل کنترل مراکز فعال کاتالیزوری روی سطح

۳) تکرارپذیری نسبتاً مطلوب کاتالیزورهای تهیه شده

۴) کاهش مشکل نفوذ[۲۹] نسبت به میکرو حفره‌هایی مانند زئولیت‌ها و به دست آوردن شکل گزینی

٤-۱-۲- روش پیوند زنی

در این روش ابتدا مزو حفره ساخته شده و سپس در مرحله بعد، آلکیل تری آلکوکسی سیلان ($R'Si(OR)_3$) در شرایط باز روانی حلال مناسب در داخل حفرات کانال‌ها قرار می‌گیرد (شکل ۳)[۲۹]. سادگی و راحت بودن ساخت از مزایای این روش و عدم یکنواختی و مقدار کم گروه‌های آلی درون کانال‌ها از معایب آن است.

در دهه‌های اخیر، بیشترین کاربرد و استفاده از نانوذرات سیلیس مزوپور مربوط به خانواده MCM و SBA است. لیما[۳۰] و همکارانش با آمین دار کردن ترکیبات متخلخل MCM-41 و MCM-48 قدرت نفوذ این ترکیبات را بیشتر و از آن‌ها برای جذب بیشتر CO_2 استفاده کردند. آن‌ها با افزودن ۳-آمینوپروپیل‌تری‌متوکسی‌سیلان به ترکیبات متخلخل فوق توانستند ترکیبات متخلخل MCM-41 و MCM-48 را آمین دار کنند. آن‌ها عواملی مانند غلظت APTS و زمان واکنش را مورد بررسی قراردادند. شکل ۴ نحوه عامل‌دار شدن ترکیبات متخلخل MCM-41 را به تصویر می‌کشد[۳۴].

دیپاک[۳۱] و همکارانش در تحقیقی دیگر با استفاده از عامل‌دار کردن ترکیبات متخلخل MCM-41 به عنوان یک کاتالیست سازگار با محیط زیست، برای سنتز ۵-آریل-۲-اگزازولیدینون استفاده کردند. شکل ۵ نحوه عامل‌دار کردن را نشان می‌دهد[۳۵].

SBA-15 که یک سیلیکای مزوحفره منظم با ساختار هگزاگونال دوبعدی (P6mm) است، توسط گروه خاصی از SDAهای غیر یونی (کوپلیمرهای سه بلوکه پلی‌آلکیلن اکسید با عنوان کلی پلورونیک[۳۲] (P123))، تحت شرایط اسیدی ساخته می‌شود. مطالعات طیف‌سنجی پراش ایکس (XRD) نشان‌دهنده حفظ ساختار هگزاگونالی این ترکیب

تا دمای $85^{\circ}C$ است. پلورونیک‌ها دارای ترتیبی از پلی‌اتیلن اکسید–پلی‌پروپیلن اکسید روی هسته مرکزی آب‌گریز پلی‌پروپیلن گلیکول می‌باشند که در انتها به دو گروه هیدروکسی نوع اول ختم می‌شوند و بسته به تعداد واحدهای پلی‌اتیلن اکسید و پلی‌پروپیلن اکسید نام‌های تجاری متفاوتی دارند. پلورونیک P۱۲۳ با ساختار کلی EO_{20}، PO_{70}،EO_{20}[۳۳] و وزن مولکولی ۵۸۰۰ گرم بر مول مهم‌ترین عضو این خانواده است که ساختار هگزاگونالی SBA-15 توسط آن ساخته می‌شود. مزیت مهم استفاده از این پلورونیک نسبت به انواع دیگر، ثابت ماندن شکل هگزاگونالی سیلیکای نهایی در غلظت‌ها و دماهای متفاوت در حین ساخت است[۳۶].

۵- کاربرد نانوذرات سیلیس مزوپور

۵-۱- کاربرد نانوذرات سیلیس مزوپور در انتقال دارو

استفاده از نانوذرات سیلیس مزوپور برای انتقال و رهاسازی هدفمند دارو در اوایل سال ۱۹۸۳ گزارش شد[۳۷]. از آن به بعد نانوذرات سیلیس به خاطر زیست سازگاری بالا و فرمولاسیون راحت با دارو، به طور گسترده به عنوان حامل داروئی مطرح شدند. پس از حدود ده سال نانوذرات سیلیس به یک سامانه رایج در انتقال دارو تبدیل شدند. طیف گسترده‌ای از داروها از قبیل مولکول‌های کوچک[۳۴]، مولکول‌های حساس به نور[۳۵][۳۸]، پروتئین‌ها، دئوکسی ریبونوکلئیک‌اسیدها و ریبونوکلئیک‌اسیدها با حامل‌های سیلیکا در درمان بیماری‌هایی از قبیل سرطان، پارکینسون و مشکلات قلبی مورد استفاده قرار گرفتند[۳۹]. استفاده از نانوذرات سیلیس برای انتقال مولکول‌های زیست فعال[۳۶] توانست این مولکول‌ها را از تخریب شدن در شرایط فیزیولوژیکی محافظت کند و امکان رهاسازی کنترل‌شده، قابلیت گردش طولانی مدت در خون، بهبود هدف‌گیری بیماری و کاهش اثرات جانبی را فراهم کند. گروه ژائو و همکاران در سال ۲۰۰۹ سامانه دوگانه داروسانی را برای دو ماده انسولین و سیکلیک‌آدنوزین‌مونوفسفات[۳۷] (cAMP) با کنترل دقیق بر نحوه عملکرد توسعه دادند[۴۰]. در این سامانه cAMP درون حفرات نانوذره و انسولین بر روی سطح خارجی نانوذره تثبیت شده و به عنوان درپوش برای cAMP عمل می‌کند. برای تحریک سامانه می‌توان از قندهایی مانند گلوکز استفاده کرد.

۵-۲- کاربرد نانوذرات سیلیس مزوپور در انتقال ژن

در کنار انتقال مولکول‌های کوچک داروئی و پروتئین‌ها، انتقال ژن یکی دیگر از کاربردهای مهم نانوذرات سیلیس است[۴۱]. استفاده از نانوذرات سیلیس برای انتقال ژن به طور گسترده مورد بررسی قرارگرفته است. سطح نانوذرات سیلیس مزوپور به خاطر داشتن گروه‌هایی با بار منفی به راحتی توسط مولکول‌های کاتیونی تغییر می‌یابد و با ایجاد برهم‌کنش‌های پایدار با نوکلئوتیدها، آن‌ها را در برابر نوکلئازها مقاوم می‌سازد. سیلیس از لحاظ زیستی یک ماده‌ی خنثی است و در مقایسه با دیگر پلیمرهای کاتیونی سمیت بسیار پائینی دارد. همچنین، در شرایط فیزیولوژیک پایداری بسیار بالایی در مقایسه با لیپوزوم‌ها و دیگر نانو ساختارهای خود تجمع شونده دارد. در اوایل سال ۲۰۰۰ میلادی، گروه سالتزمن[۳۸]، نانوذرات سیلیس را از طریق هم دمادهی[۳۹] با مجموعه DNA- معرف ترانسفکشن[۴۰] به هم متصل کردند و مشاهده شد که به علت افزایش غلظت مجموعه DNA- معرف تراسفکشن در سطح سلول، بیان ژن بتاگالاکتوزیداز

به میزان ۷۵۰ درصد افزایش یافت[۴۲, ۴۳]. گو[۴۱] و همکاران گزارش کردند که نانوذرات سیلیس بیش از این که به عنوان یک عامل ترسیب مطرح باشند، به‌عنوان یک عامل ترانسفکشن ثانویه شناخته می‌شوند[۴۴]. این کشفیات کاربرد نانوذرات سیلیس را به عنوان ناقل ژن تقویت کرد.

۵-۳- کاربرد نانوذرات سیلیس مزوپور به‌عنوان انتقال‌دهنده مواد فعال زیستی

مواد فعال زیستی نقش مهمی در زمینه بازسازی بافت بدن ایفا می‌کنند. نانوذرات سیلیس مزوپور با خواص سطحی و تخلخل عالی، گزینه‌ای مناسب به‌عنوان مواد فعال زیستی برای بازسازی استخوان به شمار می‌آیند[۴۵]. گروه‌های سیلانول در سطح نانوذرات سیلیس مزوپور با مایعات بدن واکنش داده و یک ماده فعال در اندازه نانو به نام آپاتیت گازدار تولید می‌کنند که می‌توانند به استخوان طبیعی متصل شوند(شکل۶، الف)[۲۷]. علاوه بر این، گزارش‌های اخیر نشان می‌دهد که نانوذرات سیلیس مزوپور با اندازه ۵۰ نانومتر به‌طور مؤثری باعث مهار تمایز استئوکلاست و تحریک استئوکلاست و در نتیجه افزایش تراکم مواد معدنی استخوان در داخل بدن می‌شوند. والت و همکارانش سه نوع مختلف از مواد سیلیس مزوپور (SBA-15، MCM-48 و MCM-41) را برای ارزیابی کاربردشان در بازسازی استخوان با خیساندن آن‌ها در مایعات شبیه‌سازی شده بدن تهیه و بررسی کردند. در مطالعات و فعالیت آزمایشگاهی زیستی یک آپاتیت لایه مانند[۴۲] بر روی سطح SBA-15 و MCM-48 که به ترتیب پس از ۳۰ و ۶۰ روز، تولید شد، ارزش و کارایی مواد مزوپور برای مهندسی بافت و بازسازی استخوان مشخص شده است[۴۶]. اگرچه MCM-41 خالص هیچ‌گونه فعالیت زیستی از خود نشان نمی‌دهند، اما فسفر یا شیشه زیست فعال متصل شده با MCM-41 می‌تواند باعث تشکیل یک لایه آپاتیت شود[۴۷, ۴۸]. بنابراین، خصوصیات بافتی و ساختاری نانوذرات سیلیس مزوپور از عوامل مهمی است که رفتار فعال زیستی را تحت تأثیر قرار می‌دهد و با ترکیب فسفر با سیلیس مزوپور یا با اضافه کردن مقدار کمی از شیشه زیست فعال و یا دیگر مواد تشکیل‌دهنده فعال زیستی، سینتیک تشکیل آپاتیت می‌تواند تنظیم و بهبود یابد. علاوه بر این، MSNs می‌توانند عواملی که باعث ترویج و تشکیل استخوان جدید در داخل بدن می‌شوند را محافظت و منتقل کرده و همچنین به‌عنوان بازسازی‌کننده استخوان عمل کنند. به عنوان مثال، بالاس و همکارانش[۴۹] SBA-15 را به عنوان یک ماتریس فعال زیستی استفاده کردند و هم‌زمان L- تریپتوفان[۴۳](L-TRP) که یک اسیدآمینه آب‌گریز است و باعث تسریع ترمیم استخوان و فرایند شکل‌گیری استخوان می‌شود را در این نانوذره بارگذاری کردند. با توجه به ماهیت آب‌گریز L-TRP، SBA-15 قادر به بارگذاری L-TRP نیست. بنابراین، SBA-15 با آمین چهارتایی اصلاح می‌شود که این کار باعث افزایش آب‌گریزی سطح، افزایش بهره‌وری بارگذاری L-TRP و پایدار انتشار L-TRP می‌شود. MSNs را می‌توان با گروه‌های مختلف (مانند گروه‌های تیول یا آمینه) اصلاح کرد و یا به پروتئین‌های خاص (مانند پپتیدهای استخوان و عوامل رشد) اتصال داد. این کار موجب سرعت بخشیدن به بازسازی بافت داخل بدن می‌شود (شکل ۶، ب)[۵۰].

۵-٤- کاربرد نانوذرات سیلیس مزوپور در تصویربرداری فلورسنت

نانوذرات سیلیس مزوپور با توجه به اندازه ذرات در مقیاس نانو، به صورت شفاف نوری گزارش شده اند؛ بنابراین، MSNs برای انتشار عوامل فلورسنت مزاحمتی ایجاد نمی‌کنند. ازآنجاکه سطح MSNs آب‌دوست است، نانوذرات سیلیس مزوپور حاوی عوامل فلورسنت به‌خوبی در محلول آبی پخش و پراکنده می‌شوند. پس‌از آن که کوانتوم‌دات‌ها در MSNs قرار گرفتند، به دلیل پایداری شیمیایی که MSNs دارند، کوانتوم‌دات‌ها (QD) را از تخریب محافظت می‌کنند. با توجه به اینکه QDها می‌توانند به راحتی اکسید و منجر به خاموشی فلورسانس شوند، پان و همکارانش نانوذره MSNs / QD پوشش داده شده با لیپوزوم‌های حاوی پلی‌اتیلن گلیکول را تهیه و گزارش کردند که از اکسیداسیون QDها جلوگیری و همچنین باعث بهبود پایداری پخش آن‌ها می‌شود[۵۱]. در شرایط آزمایشگاهی انتشار یون‌های کادمیم (یک نوع کوانتوم دات) نشان داد که نانوذره (لیپوزوم–نانوذرات سیلیس مزوپور اصلاح شده) به طور مؤثر مانع از تخریب QD ها می‌شوند. در مطالعات متعدد، MSNs با رنگ‌های مختلف فلورسنت برای کاربردهای تصویربرداری زیستی اصلاح شده اند. تسو و همکارانش، با هدف اندازه‌گیری pH سلول در سیتوزول و مناطق اندوزوم –لیزوزوم، طیف گسترده‌ای از حسگرpH براساس نانوذرات HMS اصلاح شده با دو رنگ حساس به pH، FITC و رودامین بی ایزوتیوسیانات[۴۴](RITC) را طراحی کردند[۵۲].

۵-۵- کاربرد نانوذرات سیلیس مزوپور در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی

تصویربرداری رزونانس مغناطیسی[۴۵](MRI) یک روش تشخیصی باکیفیت بالا از تصاویر مقطعی اندام‌ها و ساختمان‌های داخل بدن، بدون اشعه X است. تصویر MRI اطلاعاتی در مورد ترکیب شیمیایی بافت می‌دهد؛ بنابراین به تشخیص نرمال، سرطان، آترواسکلروز و توده بافت در تصویر آسیب‌دیده کمک می‌کند[۵۳].

نانوذرات سیلیس مزوپور حاوی نانوذرات غیر آلی مانند گادولینیم، نانوذرات Fe3O4 یا اکسید منگنز، برای تصویربرداری رزونانس مغناطیسی استفاده شده است. نانوذرات سیلیس مزوپور بر پایه رزونانس مغناطیسی، به دلیل افزایش یافتن relaxivity که شاخصی برای نشان دادن چگونگی قدرت سیگنال MRI است و همچنین دارا بودن سطح بزرگ و حساس‌تر، از عوامل کنتراست محسوب می‌شوند که دارای نواحی بالایی از مراکز مغناطیسی فعال است[۵۴]. از همه مهم‌تر، مزوپورهای نانوذرات سیلیس مزوپور با فراهم کردن پروتون‌ها، دسترسی آسان به مرکز مغناطیسی را برای مولکول‌های آب ایجاد می‌کنند که به طور قابل ملاحظه‌ای T_1 و T_2 زمان افت آرامش را کاهش می‌دهند[۵۵]. علاوه بر این، نانوذرات سیلیس مزوپور با سطح هیدروفیلی خود از تجمع نانوذرات غیر آلی در داخل بدن جلوگیری می‌کنند[۵۶–۵۸]. همچنین، نانوذرات سیلیس مزوپور اصلاح شده با لیگاند، می‌توانند به طور مؤثر بافت‌های غیرطبیعی بدن را برای اهداف تشخیصی، هدف قرار دهند. لین و همکارانش MCM-41 را با کمپلکس Gd-Si-DTTA پوشش داده‌اند. دسترسی مولکول‌های آب به مراکز مغناطیسی فعال به افزایش relaxivity رزونانس مغناطیسی نسبت داده شد. مزوپور-Gd به‌عنوان یک عامل رزونانس مغناطیسی در عروق داخلی استفاده‌شده استو با توجه به اینکه T_1 وزن افزایش یافته که بعد از تزریق ۲,۱ میکرو مول/کیلوگرم وزن بدن از نانوذره مزوپور–گادولینیم با

استفاده از یک اسکنر (T ۹,۴) به‌وضوح در آئورت یک موش(DBA/1J) ۱۵دقیقه قابل‌مشاهده بوده است (شکل۷ ، A و B). در واقع این دوز بسیار پایین‌تر از دوز استفاده شده برای عوامل ایجاد تضاد رزونانس مغناطیسی (۰,۱ –۰,۳ میلی مول/کیلوگرم)[۵۹] است. علاوه بر این، در دوز بالاتر از ۳۱میکرو مول/کیلوگرم، MSN -گادولینیم بر T_2. وزن ماده برای تصویربرداری رزونانس مغناطیسی از اختلالات کبدی (شکل ۷، C و D) مؤثر بوده است. MSNs حاوی نانوذرات Fe_3O_4 (Fe_3O_4 @ $mSiO_2$) توسط کیم و همکارانش برای MRI تهیه و به‌کار برده شد. اثر نانوذرات Fe_3O_4 @ $mSiO_2$ به عنوان یک عامل ایجاد تضاد رزونانس مغناطیسی است[۶۰].

نتیجه‌گیری

مزوپورها با ساختار متخلخل منظم خود، دارای مزایای قابل توجهی هستند: ۱) قابل تنظیم بودن اندازه حفرات و مورفولوژی MSNs که برای بارگذاری مواد مختلف مناسب می‌باشد. ۲) به عنوان سیستم‌های دارورسانی، MSNs با سطح اصلاح‌شده می‌توانند مواد بارگذاری شده در خود را به شیوه‌ای کنترلی آزاد کنند. ۳) MSNs با ویژگی چند کاربردی خود (مغناطیسی و فلورسنت)، امکان تصویربرداری زیست پزشکی و دارورسانی را به طور همزمان ارائه می دهند. به طورکلی، پیشرفت‌های پژوهشی زیادی در سیستم‌های دارورسانی بر اساس MSN انجام گرفته است. این سیستم پتانسیل بسیار بالایی برای کاربردهای زیست پزشکی در آینده دارد، البته با چالش‌هایی نیز روبه‌رو است که در روند گسترش برنامه‌های کاربردی و عملی در درمان بیماری‌های انسان باید با دقت مورد و بررسی قرارگیرند. به‌عنوان مثال، برای طراحی MSNs چندمنظوره، تنظیم زمان واقعی رهاسازی دارو در بافت هدف بسیار اهمیت دارد. همچنین نیاز به دانش و تحقیقات بیشتری در مورد سیستم‌های دارورسانی و تصویربرداری زیست پزشکی برای توسعه و گسترش تشخیص جامع‌تر و درمان صحیح‌تر درزمینه نانو پزشکی احساس می‌شود.

منابع

[۱]K. M. Taylor, J. S. Kim, W. J. Rieter, H. An, W. Lin, and W. Lin, "Mesoporous silica nanospheres as highly efficient MRI contrast agents," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 130, pp. 2154-2155, 2008.

[۲]D. Solomon, "Patent 4,581,429, 1986 .b) Rizzardo, E," *Chem. Aust*, vol. 32, 1987.

[۳]N. A. Listigovers, M. K. Georges, P. G. Odell, and B. Keoshkerian, "Narrow-polydispersity diblock and triblock copolymers of alkyl acrylates by a “living” stable free radical polymerization," *Macromolecules*, vol. 29, pp. 8992-8993, 1996.

[٤]Z.-G. Shi, Q.-Z. Guo, Y.-T. Liu, Y.-X. Xiao, and L. Xu, "Drug delivery devices based on macroporous silica spheres," *Materials Chemistry and Physics*, vol. 126, pp. 826-831, 2011.

[٥]Z. Li, K. Su, B. Cheng, and Y. Deng" ,Organically modified MCM-type material preparation

and its usage in controlled amoxicillin delivery," *Journal of colloid and interface science,* vol. 342, pp. 607-613, 2010.

[٦]D. H. Hwang, D. Lee, H. Lee, D. Choe, S. H. Lee, and K. Lee, "Surface functionalization of SBA-15 particles for ibuprofen delivery," *Korean Journal of Chemical Engineering,* vol. 27, pp. 1087-1092, 2010.

[٧]P. Yang, Z. Quan, C. Li, H. Lian, S. Huang, and J. Lin, "Fabrication, characterization of spherical CaWO 4: Ln@ MCM-41 (Ln =Eu 3+, Dy 3+, Sm 3+, Er 3+) composites and their applications as drug release systems," *Microporous and Mesoporous Materials,* vol. 116, pp. 524-531, 2008.

[٨]Y. Shin, J. H. Chang, J. Liu, R. Williford, Y.-K. Shin, and G. J. Exarhos, "Hybrid nanogels for sustainable positive thermosensitive drug release," *Journal of controlled release,* vol. 73, pp. 1-6, 2001.

[٩]J. Han, Z. Yu, and L. Zhou, "Hydroxyapatite/titania composite bioactivity coating processed by the sol–gel method," *Biomedical Materials,* vol .3 ,p. 044109, 2008.

[١٠] M. Vallet-Regí and J. M. González-Calbet, "Calcium phosphates as substitution of bone tissues," *Progress in solid state Chemistry,* vol. 32, pp. 1-31, 2004.

[١١] F. Qu, G. Zhu, S. Huang, S. Li, J. Sun, D. Zhang, *et al.*, "Controlled release of Captopril by regulating the pore size and morphology of ordered mesoporous silica," *Microporous and Mesoporous Materials,* vol. 92, pp. 1-9, 2006.

[١٢] X. Li, L. Zhang, X. Dong, J. Liang, and J. Shi, "Preparation of mesoporous calcium doped silica spheres with narrow size dispersion and their drug loading and degradation behavior," *Microporous and Mesoporous Materials,* vol. 102, pp. 151-158, 2007.

[١٣] S. Wang, "Ordered mesoporous materials for drug delivery," *Microporous and mesoporous materials,* vol. 117, pp. 1-9, 2009.

[١٤] F. Hoffmann, M. Cornelius, J. Morell, and M. Fröba, "Silica-based mesoporous organic–inorganic hybrid materials," *Angewandte Chemie International Edition,* vol. 45, pp. 3216-3251, 2006.

[١٥] S. Polarz and B. Smarsly, "Nanoporous materials," *Journal of nanoscience and nanotechnology,* vol. 2, pp. 581-612, 2002.

[١٦] E. DeOliveira, C. R. Neri, O. A. Serra, and A. G. Prado, "Antenna effect in highly luminescent Eu3+ anchored in hexagonal mesoporous silica," *Chemistry of Materials,* vol. 19, pp. 5437-5442, 2007.

[١٧] M. Morey, A. Davidson, H. Eckert, and G. Stucky, "Pseudotetrahedral O3/2V O Centers Immobilized on the Walls of a Mesoporous, Cubic MCM-48 Support: Preparation, Characterization, and Reactivity toward Water As Investigated by 51V NMR and UV− Vis Spectroscopies," *Chemistry of materials,* vol. 8, pp. 486-492, 1996.

[١٨] A. Wight and M. Davis, "Design and preparation of organic− inorganic hybrid catalysts," *Chemical reviews,* vol. 102, pp. 3589-3614, 2002.

[۱۹] M. Vallet-Regi, A. Ramila, R. Del Real, and J. Pérez-Pariente, "A new property of MCM-41: drug delivery system," *Chemistry of Materials,* vol. 13, pp. 308-311, 2001.

[۲۰] Y. Hu, J. Wang, Z. Zhi, T. Jiang, and S. Wang, "Facile synthesis of 3D cubic mesoporous silica microspheres with a controllable pore size and their application for improved delivery of a water-insoluble drug," *Journal of colloid and interface science,* vol. 363, pp. 410-417, 2011.

[۲۱] Y. Hu, Z. Zhi, Q. Zhao, C. Wu, P. Zhao, H. Jiang, *et al.*, "3D cubic mesoporous silica microsphere as a carrier for poorly soluble drug carvedilol," *Microporous and Mesoporous Materials,* vol. 147, pp. 94-101, 2012.

[۲۲] P. Nadrah, F. Porta, O. Planinšek, A. Kros, and M. Gaberšček, "Poly (propylene imine) dendrimer caps on mesoporous silica nanoparticles for redox-responsive release: smaller is better," *Physical Chemistry Chemical Physics,* vol. 15, pp. 10740-10748, 2013.

[۲۳] M. Colilla, M. Manzano, I. Izquierdo-Barba, M. a. Vallet-Regí, C. d. Boissiére, and C. Sanchez, "Advanced drug delivery vectors with tailored surface properties made of mesoporous binary oxides submicronic spheres," *Chemistry of Materials,* vol. 22, pp. 1821-1830, 2009.

[۲٤] A. García, M. Colilla, I. Izquierdo-Barba, and M. a. Vallet-Regí, "Incorporation of phosphorus into mesostructured silicas: a novel approach to reduce the SiO2 leaching in water," *Chemistry of Materials,* vol. 21, pp. 4135-4145, 2009.

[۲٥] H. Wu, S. Zhang, J. Zhang, G. Liu, J. Shi, L. Zhang, *et al.*, "A Hollow-Core, Magnetic ,and Mesoporous Double-Shell Nanostructure: In Situ Decomposition/Reduction Synthesis, Bioimaging, and Drug-Delivery Properties," *Advanced Functional Materials,* vol. 21, pp. 1850-1862, 2011.

[۲٦] J. Kim, H. S. Kim, N. Lee, T. Kim, H. Kim, T. Yu, *et al*" ,.Multifunctional uniform nanoparticles composed of a magnetite nanocrystal core and a mesoporous silica shell for magnetic resonance and fluorescence imaging and for drug delivery," *Angewandte Chemie International Edition,* vol. 47, pp. 8438-8441, 2008.

[۲۷] M. Vallet-Regi, J. Pérez-Pariente, I. Izquierdo-Barba, and A. Salinas, "Compositional variations in the calcium phosphate layer growth on gel glasses soaked in a simulated body fluid," *Chemistry of materials,* vol. 12, pp. 3770-3775, 2000.

[۲۸] C.-Y. Chen, S. L. Burkett, H.-X. Li, and M. E. Davis, "Studies on mesoporous materials II. Synthesis mechanism of MCM-41," *Microporous Materials,* vol. 2, pp. 27-34, 1993.

[۲۹] C. Yu, B. Tian, J. Fan, G. D. Stucky, and D. Zhao, "Salt effect in the synthesis of mesoporous silica templated by non-ionic block copolymers," *Chemical Communications,* pp. 2726-2727, 2001.

[۳۰] A. Monnier, F. Schuth, Q. Huo, D. Kumar, and D. Margolese, "Cooperative formation of inorganic-organic interfaces in the synthesis of silicate mesostructures," DTIC Document1993.

[۳۱] T. Asefa and Z. Tao, "Mesoporous silica and organosilica materials—Review of their

synthesis and organic functionalization," *Canadian Journal of Chemistry*, vol. 90, pp. 1015-1031, 2012.

[۳۲] J. Beck, J. Vartuli, W. J. Roth, M. Leonowicz, C. Kresge, K. Schmitt, *et al.*, "A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 114, pp. 10834-10843, 1992.

[۳۳] J. Beck, J. Vartuli, G. Kennedy, C. Kresge, W. Roth, and S. Schramm, "Molecular or supramolecular templating: defining the role of surfactant chemistry in the formation of microporous and mesoporous molecular sieves," *Chemistry of materials*, vol. 6, pp. 1816-1821, 1994.

[۳٤] A. L. de Lima, A .Mbengue, R. A. San Gil, C. M. Ronconi, and C. J. Mota, "Synthesis of amine-functionalized mesoporous silica basic catalysts for biodiesel production," *Catalysis Today*, vol. 226, pp. 210-216, 2014.

[۳٥] D. B. Nale, S. Rana, K. Parida, and B. M. Bhanage, "Amine functionalized MCM-41 as a green, efficient, and heterogeneous catalyst for the regioselective synthesis of 5-aryl-2-oxazolidinones, from CO 2 and aziridines," *Applied Catalysis A: General*, vol. 469, pp. 340-349, 2014.

[۳٦] G. Spoto, S. Bordiga, E. Garrone, G. Ghiotti, A. Zecchina, G. Petrini, *et al.*, "Cr (II) and Cr (III) ions grafted at internal nests of a pentasilic zeolite (silicalite): characterization and formation of polycarbonylic, polynitrosylic, and mixed species by interaction with CO and NO," *Journal of molecular catalysis*, vol. 74, pp. 175-184, 1992.

[۳۷] K. Unger, H. Rupprecht, B. Valentin, and W. Kircher, "The use of porous and surface modified silicas as drug delivery and stabilizing agents," *Drug Development and Industrial Pharmacy* ,vol. 9, pp. 69-91, 1983.

[۳۸] B. Qian, Y. Deng, J. H. Im, R. J. Muschel, Y. Zou, J. Li, *et al.*, "A distinct macrophage population mediates metastatic breast cancer cell extravasation, establishment and growth," *PloS one*, vol. 4, p. e6562, 2009.

[۳۹] T. López, M. Alvarez, S. Arroyo, A. Sánchez, D. Rembao, and R. López, "Obtainin g of SiO 2 nanostructured materials for local drug delivery of methotrexate," *J Biotechnol Biomaterial S*, vol. 4, p. 2, 2011.

[٤۰] Y. Zhao, B. G. Trewyn, I. I. Slowing, and V. S.-Y .Lin, "Mesoporous silica nanoparticle-based double drug delivery system for glucose-responsive controlled release of insulin and cyclic AMP," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 131, pp. 8398-8400, 2009.

[٤۱] I. I. Slowing, J. L. Vivero-Escoto ,C.-W. Wu, and V. S. Y. Lin, "Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers," *Advanced drug delivery reviews*, vol. 60, pp. 1278-1288, 2008.

[٤۲] D. Luo and W. M. Saltzman, "Enhancement of transfection by physical concentration of DNA at the cell surface," *Nature biotechnology*, vol. 18, pp. 893-895, 2000.

[٤۳] D. Luo, E. Han, N. Belcheva, and W. M. Saltzman, "A self-assembled, modular DNA delivery system mediated by silica nanoparticles," *Journal of Controlled Release*, vol. 95, pp.

333-341, 2004.

[٤٤] R. A. Gemeinhart, D. Luo, and W. M. Saltzman, "Cellular fate of a modular DNA delivery system mediated by silica nanoparticles," *Biotechnology progress,* vol. 21, pp. 532-537, 2005.

[٤٥] D. G. Castner and B .D. Ratner, "Biomedical surface science: Foundations to frontiers," *Surface Science,* vol. 500, pp. 28-60, 2002.

[٤٦] I. Izquierdo-Barba, L. Ruiz-González, J. C. Doadrio, J. M. González-Calbet, and M. Vallet-Regí, "Tissue regeneration: a new property of mesoporous materials," *Solid state sciences,* vol. 7, pp. 983-989, 2005.

[٤٧] M. Vallet-Regí, I. Izquierdo-Barba, A. Rámila, J. Pérez-Pariente, F. Babonneau, and J. M. González-Calbet, "Phosphorous-doped MCM-41 as bioactive material," *Solid state sciences* ,vol. 7, pp. 233-237, 2005.

[٤٨] P. Horcajada, A. Rámila, K. Boulahya, J. González-Calbet, and M. Vallet-Regí, "Bioactivity in ordered mesoporous materials," *Solid state sciences,* vol. 6, pp. 1295-1300, 2004.

[٤٩] F. Balas, M. Manzano, M. Colilla, and M. Vallet-Regí, "L-Trp adsorption into silica mesoporous materials to promote bone formation," *Acta biomaterialia,* vol. 4, pp. 514-522, 2008.

[٥٠] M. Vallet-Regí, L. Ruiz-González, I. Izquierdo-Barba, and J. M. González-Calbet, "Revisiting silica based ordered mesoporous materials: medical applications," *Journal of Materials Chemistry,* vol. 16, pp. 26-31, 2006.

[٥١] J. Pan, D. Wan, and J. Gong, "PEGylated liposome coated QDs/mesoporous silica core-shell nanoparticles for molecular imaging," *Chemical Communications,* vol. 47, pp. 3442-3444, 2011.

[٥٢] C.-J. Tsou, C.-y. Chu, Y. Hung, and C.-Y. Mou, "A broad range fluorescent pH sensor based on hollow mesoporous silica nanoparticles, utilising the surface curvature effect," *Journal of Materials Chemistry B,* vol .1 ,pp. 5557-5563, 2013.

[٥٣] M. Miccò, E. Sala, Y. Lakhman, H. Hricak, and H. A. Vargas, "Role of imaging in the pretreatment evaluation of common gynecological cancers," *Women's Health,* vol. 10, pp. 299-321, 2014.

[٥٤] N. Wartenberg, P. Fries, O. Raccurt ,A. Guillermo, D. Imbert, and M. Mazzanti, "A gadolinium complex confined in silica nanoparticles as a highly efficient T1/T2 MRI contrast agent," *Chemistry-A European Journal,* vol. 19, pp. 6980-6983, 2013.

[٥٥] J. S. Kim, W. J. Rieter, K. M. Taylor, H .An, W. Lin, and W. Lin, "Self-assembled hybrid nanoparticles for cancer-specific multimodal imaging," *Journal of the American Chemical Society,* vol. 129, pp. 8962-8963, 2007.

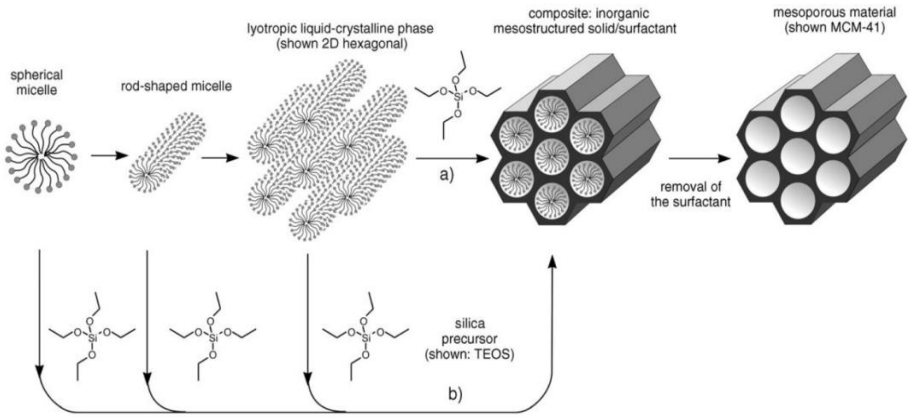
[٥٦] Y. Piao, A. Burns, J. Kim, U. Wiesner, and T. Hyeon, "Designed fabrication of silica-based nanostructured particle systems for nanomedicine applications," *Advanced Functional Materials,* vol. 18, pp. 3745-3758, 2008.

[۵۷] A. Burns, H. Ow, and U. Wiesner, "Fluorescent core–shell silica nanoparticles: towards “Lab on a Particle” architectures for nanobiotechnology," *Chemical Society Reviews*, vol. 35, pp. 1028-1042, 2006.

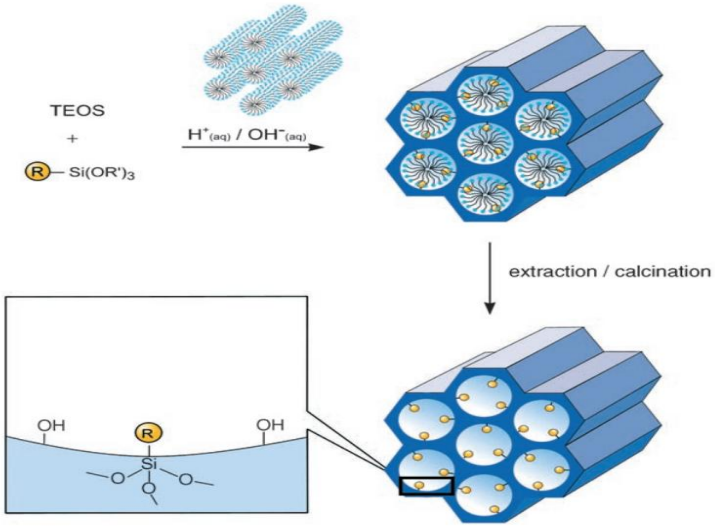
[۵۸] B. G. Trewyn, I. I. Slowing, S. Giri, H.-T. Chen, and V. S.-Y. Lin, "Synthesis and functionalization of a mesoporous silica nanoparticle based on the sol–gel process and applications in controlled release," *Accounts of chemical research*, vol. 40, pp. 846-853, 2007.

[۵۹] W. S. Seo, J. H. Lee, X. Sun, Y. Suzuki, D. Mann, Z. Liu, *et al.*, "FeCo/graphitic-shell nanocrystals as advanced magnetic-resonance-imaging and near-infrared agents," *Nature materials*, vol. 5, pp. 971-976, 2006.

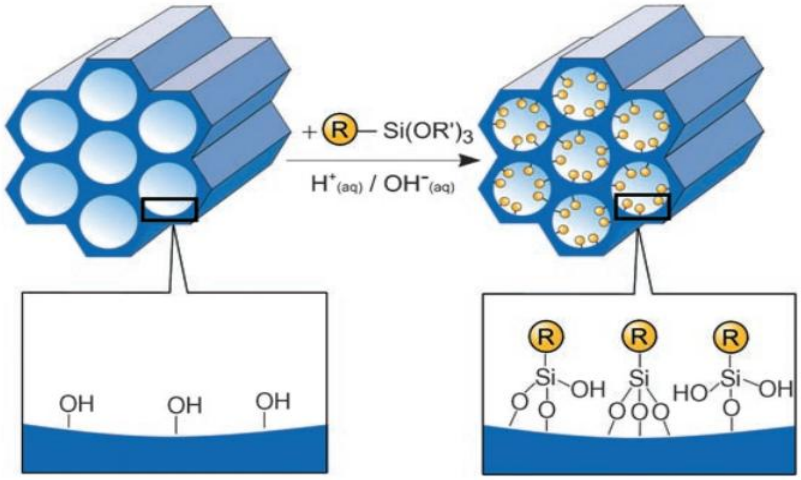
[۶۰] J. Kim, H. S. Kim, N. Lee, T. Kim, H. Kim, T. Yu, *et al.*, "Innentitelbild: Multifunctional Uniform Nanoparticles Composed of a Magnetite Nanocrystal Core and a Mesoporous Silica Shell for Magnetic Resonance and Fluorescence Imaging and for Drug Delivery (Angew. Chem. 44/2008)," *Angewandte Chemie*, vol. 120, pp. 8446-8446, 2008.



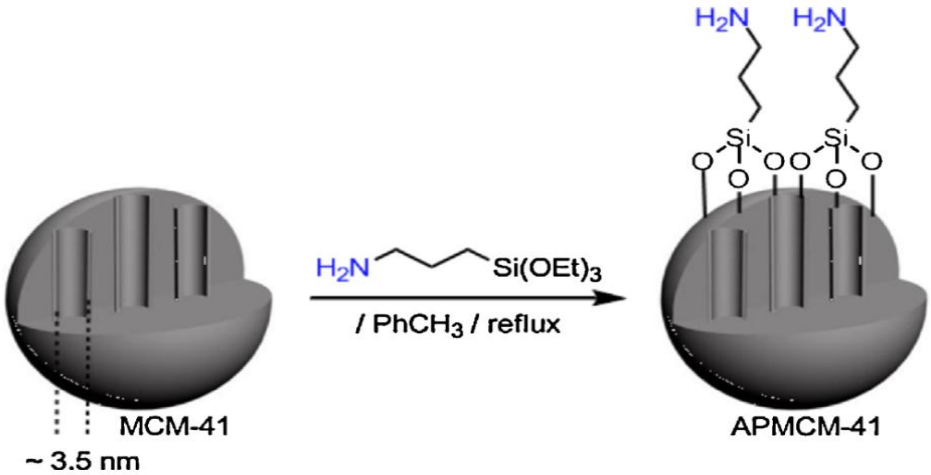
شکل ۱. مکانیسم پیشنهادی بک در تشکیل بستر سیلیکایی با استفاده از سورفاکتانت [۲۲]



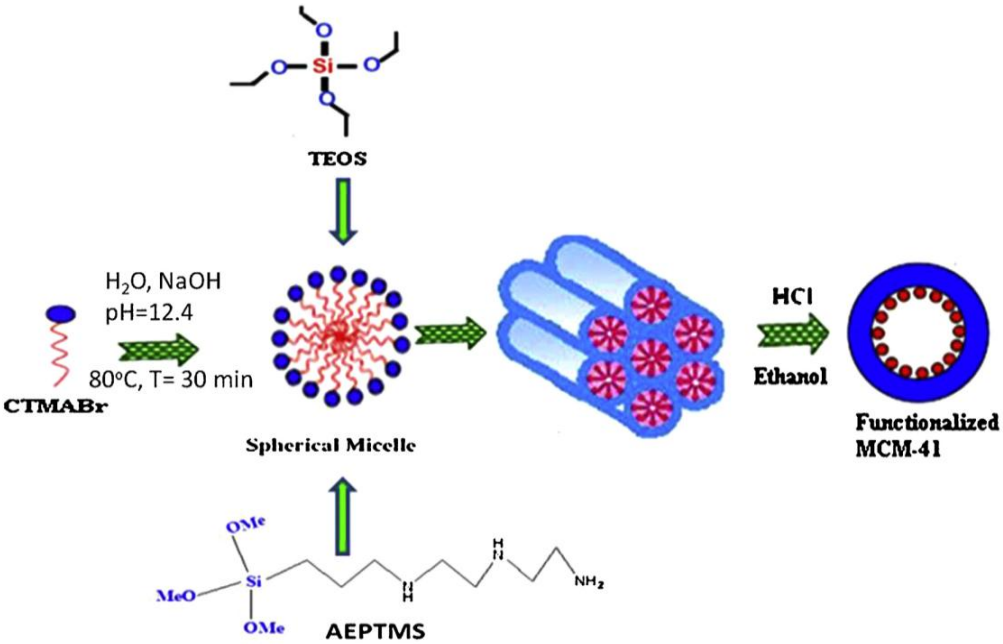
شکل ۲. سنتز ساختار مزو حفره به روش سل-ژل [۱۸]



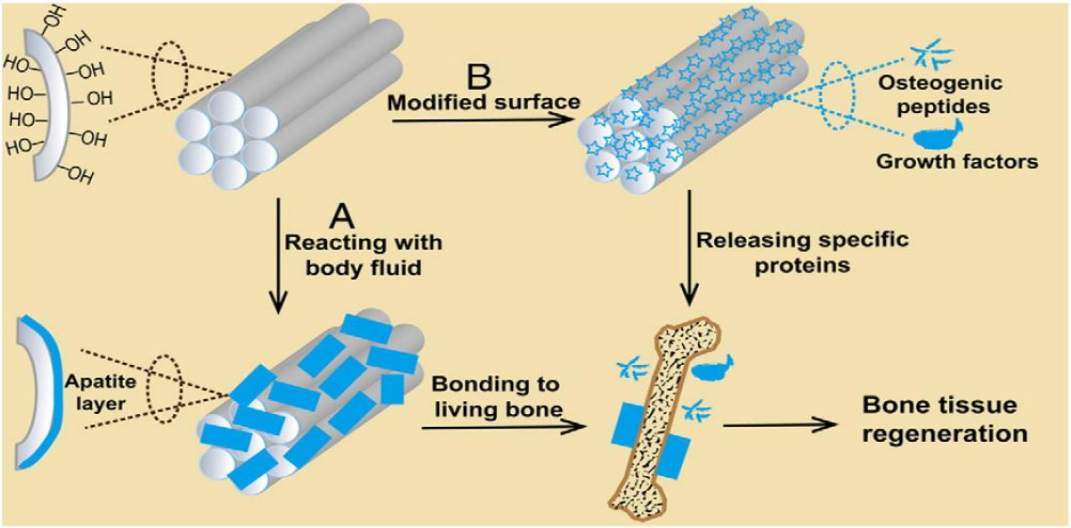
شکل ۳. سنتز ساختار مزو حفره به روش پیوندزنی [۱۸]



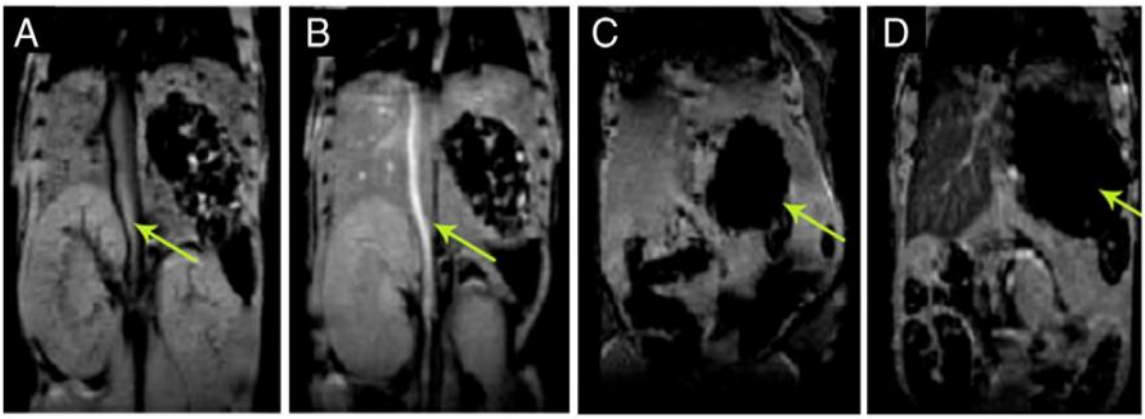
شکل ٤. نحوه عامل‌دار شدن ترکیبات متخلخل MCM-41 [۲٤]



شکل ۵. نحوه عامل‌دار شدن ترکیبات متخلخل MCM-41 [۲۵]



شکل ٦. شبیه‌سازی از بازسازی بافت استخوان بر اساس نانوذرات سیلیس مزوپور شامل دو روش است، (A) نانوذرات سیلیس مزوپور با مایعات بدن وارد واکنش می‌شوند تا آپاتیت فعال برای بازسازی استخوان تولید کنند، (B) اصلاح سطح نانوذرات سیلیس مزوپور سپس پیوستن پروتئین‌های خاص (پپتیدهای استئوژنیک و عوامل رشد) که سرعت بازسازی استخوان را افزایش می‌دهند.



شکل ۷. (A)پیش کنتراست و (B) پس از کنتراست (دوز ۲,۱ میکرو مول / کیلوگرم)،(C) قبل کنتراست و (D) پس از کنتراست (۳۱ میکرو مول/ کیلوگرم)[۱]

پی نوشت

[1] bioavailability
[2] drug delivery
[3] biodegradable
[4] hydrpatite
[5] mesoporous silica
[6] biocompatible
[7] Porous materials
[8] Porosity
[9] Shape
[10] Cylindrical
[11] Spherical
[12] Slit
[13] Hexagonal
[14] Porosity

[15] Lipophilic
[16] Hydrophilic
[17] Structure directing agents (SDA)
[18] Morphology
[19] Mobil Crystalline Materials
[20] Santa Barbara Amorphous
[21] Hexagonal Mesoporous Silica
[22] mesoporous silica nanoparticles
[23] Mobile company
[24] Beck
[25] Liquid crystal templating mechanism (LCT)
[26] Template
[27] Micellar rod
[28] Surfactant
[29] Diffusion
[30]- Lima
[31]-Deepak
[32] Pluronic P123
[33] EO = Ethylene oxide, PO = Propylene oxide
[34] Small molecules
[35] Photosensitize
[36] Bioactive
[37] Cyclic adenosine monophosphate
[38] Saltzeman
[39] Co-incubation
[40] Transfection reagent—DNA complex
[41] Guo
[42] Apatite -like layer
[43] L-Tryptophan
[44] Rhodamine B Isothiocyanate
[45] Magnetic resonance imaging