

Review Paper

A Review of the Limitations of Porous Nanosystems in Drug Delivery and How to Improve Them



Samira Nasirizadeh^{1,2} , Alireza Ghasempour³ , Fereshteh Rahimi⁴ , *Mahsa Sedighi^{1,2} 

1. Department of Pharmaceutics and Nanotechnology, School of Pharmacy, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

2. Cellular and Molecular Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

3. Student Research Committee, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

4. Division of Nanobiotechnology, Department of Life Sciences Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran, Tehran, Iran.



Citation Nasirizadeh S, Ghasempour A, Rahimi F, Sedighi M. [A Review of the Limitations of Porous Nanosystems in Drug Delivery and How to Improve Them (Persian)]. *Qom Univ Med Sci J*. 2025; 19:E2853.1. <https://doi.org/10.32598/qums.19.2853.1>

 <https://doi.org/10.32598/qums.19.2853.1>

Received: 11 Oct 2023

Accepted: 31 Dec 2023

Available Online: 06 May 2025

ABSTRACT

Background and Objectives: Modern drug delivery strategies using nano-systems have attracted attention in recent years. There are several studies on porous silicon (Psi)-based nanosystems due to their impressive features, including large surface area, high pore volume, biocompatibility, and biodegradability. Today, most studies have focused on designing smart drug carriers that can specifically respond to physical and chemical environmental changes such as magnetic field, pH, reducing agents, biomolecules, etc. However, their use has some limitations. This study aims to review the limitations of these nanosystems in drug delivery and investigate the solutions.

Methods In this review study, to collect information, related articles in English were searched in electronic databases such as Scopus, PubMed, Google Scholar, using the keywords including porous nanostructures, gatekeepers, controlled drug delivery, nanocarriers, silica nanoparticles, and stimuli-responsive nanosystems.

Results Despite the advantages of Psi nanosystems, burst release and drug leakage from their pores before reaching the target area have limited their use. Therefore, Gatekeepers are suggested as a suitable strategy to solve this challenge and create intelligent nanosystems, which can be inorganic nanoparticles, polymer coatings, or even a combination of them. Gatekeepers can cover the surface of Psi nanosystems to close the pores and prevent drug release before reaching the target area. However, according to the inherent characteristics of the gatekeepers, they can respond to internal or external stimuli in the target area and induce drug release by separating from the surface, by which the occurrence of side effects and uncertainty in determining the effective dose will be prevented.

Conclusion Considering promising applications of porous materials in nanomedicine, gatekeepers have been introduced in this review as an effective material to overcome the limitations of porous materials.

Keywords:

Drug delivery systems (DDS), Nanomedicine, Porous nanoparticles, Stimuli-responsive polymers

* Corresponding Author:

Mahsa Sedighi, Assistant Professor.

Address: Department of Pharmaceutics and Nanotechnology, School of Pharmacy, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

Tel: +98 (912) 5212197

E-Mail: m.sedighi@bums.ac.ir, m.sedighi@ut.ac.ir



Copyright © 2025 Qom University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).
Noncommercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Extended Abstract

Introduction

The bioavailability of drugs is basically determined by their solubility and permeability. One of the most important challenges of drug delivery formulations is the poor solubility of drug molecules, insufficient drug release, and rapid clearance and elimination from the body. Accordingly, the ability to overcome these limitations and improve the bioavailability of drug molecules in the target area is an essential feature of a drug delivery system (DDS). An ideal DDS should not only have good stability under physiological conditions, but also encapsulate active pharmaceutical compounds with high efficiency and control their release.

Porous silicon (Psi)-based materials (Psi nanoparticles and porous silica nanoparticles) have been widely studied as carriers for drug delivery due to their large surface area, high pore volume, biocompatibility, and biodegradability. Psi nanoparticles can improve the bioavailability of drugs by increasing their aqueous solubility. When drug molecules are loaded into the pores of these nanoparticles, the limited size of the pores and the interactions between the drug and the internal surfaces of the pores prevent the drug's crystallization, increasing the drug's solubility. Despite the significant advantages of using Psi nanomaterials, the leakage and premature release of drugs before reaching the target area limits their application, which leads to uncertainty in the drug dose required for treatment, and the DDS designed based on this efficiency does not have adequate and sufficient performance. To solve and improve this problem, the surface coating of porous nanosystems using inorganic nanoparticles with very small sizes or the use of different polymers have been suggested. The compounds used to block pores and cover porous nanosystems are known as "gatekeepers", and some of them have been studied so far. In this study, drug release control strategies in PSi nanosystems are investigated with an emphasis on the use of gatekeepers.

Methods

In the review study, the information obtained from related articles searched in various electronic databases such as [Scopus](#), [PubMed](#), and [Google Scholar](#) was used. In this regard, the keywords including porous nanostructures, gatekeepers, controlled drug delivery, nanocarriers, silica nanoparticles, and stimuli-responsive nanosystems were used.

Results

Biological compounds can be loaded into the pores of PSi nanoparticles and be released gradually. The diameter of the pores is an important and effective factor in the release rate of the loaded materials. Thus, the changes in the pore diameter of a few nanometers can influence the release rate of mesoporous silica nanoparticles. The release rate is usually a combination of the properties of the charged material and the particle. Additionally, differences in particle surface chemistry affect release rates in different formulations. The size and shape of the pores are also important because they can affect the path a molecule takes to be released. As a result, different characteristics of PSi nanoparticles, including pore size, pore shape, and modification of the surface structure, especially in the internal space of the pores, affect the drug release behavior from these particles and should be carefully evaluated in the design of Psi-based nanosystems.

One of the ways to control drug release is to modify the surface of nanoparticles. The internal space of the pores can be functionalized by various chemical modifications to control the release of loaded materials from the carrier nanoparticles. The change in surface properties affects the physical and chemical interactions between the loaded material and the particle surface. Stimulus-response models can be used to achieve targeted release and minimize drug leakage. Changes in the human body, such as pH, temperature, or glucose level, are used to create such models. In this regard, the design of gatekeepers is an emerging field. These materials are made to control the release of chemical or biochemical compounds from the pores of porous materials into the solution or vice versa in response to the desired stimulus.

These responses can be controlled by external stimuli. Such gated materials consist of two subunits: (a) a porous inorganic support in which a cargo is loaded and (b) a gatekeeper structure that is generally attached to the external surface and can control mass molecule transport from pores. With the ability to release one or more drugs due to an external stimulus, these systems are promising candidates in the field of biomedicine and creating pharmaceutical systems with higher efficiency and biosafety. Gatekeepers have the ability to cover the surface of Psi nanosystems, close the pores, and prevent the release of the drug in the pores before reaching the target area. But in the target area, according to the inherent characteristics of the gatekeeper, they can respond to internal or external stimuli by detaching from the surface and releasing the drug in the desired area, which can prevent the occurrence of side effects and uncertainty in determining the drug dose.

Conclusion

The non-toxicity and biocompatibility, as well as the controllable pore size, ease of chemical synthesis, and surface modification, have made PSi nanoparticles a suitable candidate for the construction and design of a DDS in which gatekeepers play a vital role. To ensure the specific drug release and efficient applications of the DDS in vivo, several factors should be considered. For example, the size of the gatekeeper should be proportional to the pore to achieve a satisfactory encapsulation effect. So far, many types of gatekeepers have been introduced; however, a deeper understanding of their applications requires conducting animal studies and clinical trials to confirm the effectiveness and safety of these systems in the body and introducing them as a suitable alternative to drugs in the treatment.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Ethics Committee of [Birjand University of Medical Sciences](#), Birjand, Iran (Code: IR.BUMS.REC.1401.063).

Funding

This study was taken from the PhD dissertation of Mahsa Sedighi, approved by the College of Interdisciplinary Science and Technology, [University of Tehran](#), Tehran, Iran.

Authors contributions

Conceptualization and supervision: Mahsa Sedighi; Study design: Mahsa Sedighi and Fereshteh Rahimi; Data collection: Alireza Ghasempour and Samira Nasirizadeh; Writing: All authors.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors are extremely grateful for the cooperation of the Molecular Cell Research Center of [Birjand University of Medical Sciences](#), Birjand, Iran.

مقاله مروری

مروری بر محدودیت نانوسامانه‌های متخلخل در انتقال دارو و راهکار بهبود آن

سمیرا نصیری‌زاده^{۱،۲}، علیرضا قاسم‌پور^۳، فرشته رحیمی^۴، مهسا صدیقی^{۱،۲}

۱. گروه فارماسیوتیکس و نانوفناوری، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.
۲. مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.
۳. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. بخش نانوبیوتکنولوژی، گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران.



Citation Nasirizadeh S, Ghasempour A, Rahimi F, Sedighi M. [A Review of the Limitations of Porous Nanosystems in Drug Delivery and How to Improve Them (Persian)]. *Qom Univ Med Sci J*. 2025; 19:E2853.1. <https://doi.org/10.32598/qums.19.2853.1>

doi <https://doi.org/10.32598/qums.19.2853.1>

چکیده

زمینه و هدف: سامانه‌های دارورسانی نانو، از جمله سامانه‌های نانویی متخلخل بر پایه سیلیکون، به دلیل ناحیه سطحی زیاد، حجم بالای منافذ، زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری بسیار مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. امروزه تمرکز بیشتر بر طراحی حامل‌های دارویی هوشمند است که توانایی پاسخ اختصاصی به تغییرات فیزیکی و شیمیایی در محیطی مانند pH، مولکول‌های زیستی و غیره را دارند. در کنار مزایای نانوسامانه‌های سیلیکونی متخلخل، رهایش زودرس و نشت دارو از منافذ قبل از رسیدن به ناحیه هدف، موجب محدودیت آن‌ها شده است. نگهبانان منافذ به‌عنوان راهکاری مناسب برای رفع این چالش و ایجاد نانوسامانه‌های هوشمند پیشنهاد شده‌اند که می‌توانند نانوذرات غیرآلی، پلیمرها و یا حتی ترکیبی از آن‌ها باشند.

روش بررسی: در مطالعه حاضر از مقالات علمی انگلیسی موجود در پایگاه داده‌های الکترونیکی گوگل اسکالر، پابمد و اسکوپوس و غیره استفاده شده و به مرور محدودیت‌های نانوسامانه‌های متخلخل در انتقال دارو و راهکارهای کنترل رهایش دارو با تمرکز بر نگهبانان منافذ پرداخته شده است.

یافته‌ها: نگهبانان منافذ توانایی پوشش‌دهی سطح نانوسامانه‌های سیلیکونی متخلخل و بستن منافذ را دارند و مانع از رهایش داروی موجود در منافذ، قبل از رسیدن به ناحیه هدف می‌شوند. ولیکن در ناحیه هدف باتوجه به ویژگی ذاتی نگهبانان منفذ، آن‌ها می‌توانند به محرک‌های داخلی یا خارجی پاسخ داده، با جدا شدن از سطح موجب رهایش دارو در ناحیه موردنظر شوند که این امر از بروز عوارض جانبی و عدم قطعیت در تعیین دوز دارویی ممانعت خواهد کرد.

نتیجه‌گیری: باتوجه به کاربردهای امیدبخش مواد متخلخل در نانوپزشکی، نگهبانان منفذ در این مطالعه به‌عنوان موادی مؤثر در غلبه بر محدودیت‌های مواد متخلخل معرفی شدند.

تاریخ دریافت: ۱۹ مهر ۱۴۰۲

تاریخ پذیرش: ۱۰ دی ۱۴۰۲

تاریخ انتشار: ۱۶ اردیبهشت ۱۴۰۴

کلیدواژه‌ها:

سیستم‌های انتقال دارو،
نانوپزشکی، نانوذرات
فلزی، پلیمرهای پاسخ
به محرک

* نویسنده مسئول:

دکتر مهسا صدیقی

نشانی: بیرجند، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، دانشکده داروسازی، گروه فارماسیوتیکس و نانوفناوری.

تلفن: ۵۲۱۲۱۹۷ (۹۱۲) ۹۸+

رایانامه: m.sedighi@bums.ac.ir

Copyright © 2025 Qom University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).
Noncommercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

مقدمه

دسترسی زیستی داروها اساساً به وسیله حلالیت و نفوذپذیری آن‌ها تعیین می‌شود [۱]. یک سیستم انتقال داروی^۱ ایدئال می‌بایست نه تنها پایداری خوبی تحت شرایط فیزیولوژیک داشته باشد، بلکه با کارایی بالایی ترکیبات فعال دارویی را انکپسوله کرده و رهایش آن‌ها را کنترل کند. مواد متخلخل برپایه سیلیکون^۲ (نانوذرات سیلیکون متخلخل و نانوذرات سیلیکا متخلخل) به طور وسیعی به عنوان حامل‌های انتقال دارو مطالعه شده‌اند [۲-۵].

از زمان معرفی کاربردهای آن‌ها به عنوان حامل برای مولکول‌های فعال زیستی، اثر اصلاح خواص ذره بر رهایش مواد بارگذاری شده تحت مطالعه‌ای وسیع قرار گرفته است. یکی از مهم‌ترین چالش‌های فرمولاسیون‌های انتقال دارو در حال حاضر، حلالیت ضعیف مولکول‌های دارویی، رهایش ناکافی دارو و پاک‌سازی و حذف سریع از بدن است. براین اساس، غلبه بر این محدودیت‌ها و بهبود دسترسی زیستی مولکول‌های دارویی در ناحیه هدف، ویژگی‌های اساسی‌ای هستند که یک سیستم انتقال دارو می‌بایست داشته باشد [۶]. بدین منظور نانوذرات متخلخل برپایه سیلیکون برای کاربرد انتقال دارو و بهبود دسترسی زیستی به وسیله افزایش حلالیت آبی داروها مورد توجه قرار گرفته‌اند [۲، ۷، ۸]. زمانی که مولکول‌های دارویی درون منافذ این نانوذرات بارگذاری می‌شوند، اندازه محدود منافذ و میان‌کنش‌های بین دارو و سطوح داخلی منفذ، مانع کریستالیزاسیون دارو شده که این امر باعث افزایش میزان حلالیت می‌شود [۷]. برای مثال، ذرات متخلخل برپایه سیلیکون بارگذاری شده با سیسپلاتین به طور قابل توجهی منجر به سمیت بالاتر نسبت به داروی آزاد در سلول‌های سرطان تخمدان انسانی می‌شود که این به دلیل بهبود حلالیت دارو است [۹].

دی روزا و همکاران [۱۰] از هیدروژل آگارز برای اصلاح سطح ذرات متخلخل برپایه سیلیکون استفاده کردند تا با افزایش توانایی رهایش تدریجی دارو از مصرف مکرر داروهای پروتئینی در مدت زمانی طولانی جلوگیری کنند و نیز پایداری مولکولی و یکپارچگی پروتئین بارگذاری شده را حفظ کنند. بنابراین انتقال درون هسته‌ای تحت تأثیر قرار گرفته و زیست‌سازگاری فرمولاسیون افزایش می‌یابد. از آنجایی که چالش اصلی فرمولاسیون‌های پروتئینی رایج، ناپایداری آن‌ها برای استعمال از راه دهان به علت تخریب آنزیمی و نفوذ روده‌ای ضعیف است، نانوذرات متخلخل برپایه سیلیکون می‌توانند از ساختار زیست‌فعال پروتئین‌ها محافظت کنند و دسترسی زیستی داروها را بهبود بخشند [۱۱].

با وجود مزایای چشمگیر در استفاده از نانومواد متخلخل برپایه سیلیکون، نشت و رهایش زودرس دارو قبل از رسیدن به ناحیه هدف کاربرد آن‌ها را محدود می‌کند که منجر به عدم قطعیت در دُز دارویی موردنیاز برای بحث درمان می‌شود و سیستم انتقال داروی طراحی شده براین اساس کارایی مناسب و کافی را ندارد. به منظور برطرف کردن این مشکل و بهبود آن، پوشش‌دهی سطحی نانوسامانه‌های متخلخل با استفاده از نانوذرات غیرآلی با اندازه‌های بسیار کوچک و یا استفاده از پلیمرهای مختلف پیشنهاد شده است. ترکیبات مورد استفاده برای مسدود کردن منافذ و پوشش‌دهی نانوسامانه‌های متخلخل تحت عنوان نگهبانان منافذ^۳ شناخته می‌شوند و تاکنون انواعی از آن‌ها مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. در این مطالعه راهکارهای کنترل رهایش دارو در نانوسامانه‌های مواد متخلخل برپایه سیلیکون با تأکید بر استفاده از نگهبانان منافذ مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

در پژوهش حاضر از داده‌های مقاله‌های انگلیسی علمی پژوهشی متعدد موجود در پایگاه داده‌های الکترونیکی مختلف، مانند اسکوپوس^۴، پابمد^۵، گوگل اسکالر^۶ و غیره برای بررسی موضوع محدودیت نانوسامانه‌های متخلخل در انتقال دارو و راهکار بهبود آن‌ها استفاده شده است. در این راستا، از کلیدواژه‌های porous nanostructures, gatekeepers, controlled drug delivery, livery, nanocarriers, silica nanoparticles و responsive nanosystems استفاده شد.

کنترل رهایش دارو با اصلاح خواص ذره

ترکیبات زیستی می‌توانند در منافذ نانوذرات متخلخل برپایه سیلیکون بارگذاری شده و به طور تدریجی رهایش یابند. مطالعاتی بر روی ژل‌های سیلیکایی [۱۲، ۱۳]، سیلیکا مزومتخلخل با آرایش شش وجهی منظم [۱۴-۱۷] و سیلیکون متخلخل [۴، ۷، ۱۸] نشان داده است که حلالیت داروهای کم‌محلول به طور آزاد، پس از بارگذاری در نانومواد متخلخل برپایه سیلیکون بهبود می‌یابد [۷]. قطر منافذ، فاکتوری مهم و مؤثر در سرعت رهایش ماده بارگذاری شده است. به طوری که حتی تغییراتی در حد چند نانومتر در قطر منفذ می‌تواند سرعت رهایش ایوپوروفن از نانوذرات سیلیکا مزومتخلخل را تحت تأثیر قرار دهد [۱۹]. سرعت رهایش معمولاً ترکیبی از خواص ماده بارگذاری شده و ذره است. به علاوه، تفاوت‌ها در شیمی سطح ذرات، سرعت رهایش را در فرمولاسیون‌های مختلف تحت تأثیر قرار می‌دهد [۸]. رهایش مولکول‌هایی با اندازه مختلف از منافذی با اندازه یکسان متفاوت

3. Gatekeepers
4. Scopus
5. PubMed
6. Google Scholar

1. Drug Delivery System (DDS)
2. Porous Silicon (Psi)

است و قطر منفذ می‌بایست براساس اندازه مولکول تنظیم شود. این امر به حدی حائز اهمیت است که افزایش بیش از حد قطر منفذ منجر به کریستالیزه شدن دارو درون منافذ و بنابراین کاهش سرعت رهایش می‌شود [۲۰، ۲۱].

در مطالعه‌ای بر روی پروتئین‌های مختلف بارگذاری شده در نانوذرات سیلیکای اصلاح شده با گروه آمین، پروتئین آلفا لاکت آلبومین از شیر گاو^۷ که کوچک‌ترین پروتئین بارگذاری شده بود بیشترین درصد رهایش (۹۳ درصد) را از منافذ نشان داد. در این مطالعه پروتئین‌های آلبومین از سفیده تخم مرغ^۸ و آلبومین سرم گاوی^۹ که اندازه برابر داشته و بزرگ‌تر از پروتئین آلفا لاکت آلبومین از شیر گاو هستند درصد رهایش نسبتاً برابری نشان دادند (۸۰ و ۸۱ درصد) [۲۲]. اهمیت اندازه و شکل منفذ به اندازه‌ای است که می‌تواند مسیری که یک مولکول برای رهایش طی می‌کند را تحت تأثیر قرار دهد. نشان داده شده است که انتشار ونکومایسین در ذرات سیلیکای کروی در مقایسه با ذرات شبه فیبری کمتر محدود می‌شود [۲۳]. این پدیده به دلیل تعداد کم منافذ باز در ذرات شبه فیبری در مقایسه با انواع کروی بوده و حتی از اثرات اندازه منفذ هم مهم‌تر جلوه می‌کند. بنابراین مورفولوژی نیز می‌تواند به‌منظور کنترل سرعت رهایش ماده بارگذاری شده اصلاح شود. در نتیجه، ویژگی‌های مختلف نانوذرات متخلخل سیلیکا، از جمله اندازه منافذ، شکل منافذ، اصلاح ساختار سطحی خصوصاً در فضای داخلی منافذ بر رفتار رهایش دارو از این ذرات تأثیرگذار هستند [۲۳، ۲۴] و می‌بایست در طراحی نانوسامانه‌های مواد متخلخل برپایه سیلیکون به‌طور دقیق ارزیابی و کنترل شوند.

راهکارهای رهایش کنترل شده دارو

اصلاح سطح نانوذرات

سطوح داخلی منافذ می‌توانند با اصلاحات مختلف شیمیایی به‌منظور کنترل رهایش مواد بارگذاری شده از نانوذرات حامل، عامل دار شوند. تغییر در خواص سطحی، میان‌کنش‌های فیزیکی و شیمیایی بین ترکیب بارگذاری شده، سطح ذره را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۲۵]. یک گزینه، افزودن ترکیبی آب‌گریز به گروه‌های سیلاتول آب‌دوست ذرات به‌وسیله اتصال زنجیره‌های هیدروکربنی بر سطح آن‌ها است. این نوع از عامل دارسازی، اندازه منفذ و همچنین ترشوندگی سطح ذره با محلول‌های آبی را کاهش می‌دهد. نشان داده شده است که افزودن گروه‌های هیدروکربنی اکتیل آب‌گریز بر سطح ذره، سرعت رهایش آنتی‌بیوتیک آب‌گریز اریترومایسین از نانوذرات سیلیکای مزو متخلخل را کاهش می‌دهد. افزایش طول زنجیره هیدروکربنی نیز سرعت

رهایش را کاهش می‌دهد [۲۵]. این اثر شدیداً وابسته به حلال مورد استفاده در فرایند عامل دارسازی است. همچنین سطح مواد متخلخل برپایه سیلیکون می‌تواند با هیدروکربن‌ها اصلاح شود. عامل دارسازی مواد متخلخل برپایه سیلیکون با دودکن، سرعت رهایش داروی آب‌گریز دگزامتازون را در مقایسه با مواد متخلخل برپایه سیلیکون اصلاح نشده بیشتر کاهش می‌دهد [۲۶].

اصلاح سطح دیگری که به‌طور وسیع مطالعه شده است، عامل دارسازی با گروه‌های آمین است. گروه آمین عاملی مؤثر برای میان‌کنش‌های یونی با مولکول‌های اسیدی، مانند گروه کربوکسیل ایوپوروفن فراهم می‌کند. عامل دارسازی آمین همچنین آب‌گریزی سطح منفذ را افزایش می‌دهد و رهایش دارو از ذرات عامل دار شده با گروه‌های آمین اغلب آهسته‌تر خواهد بود [۲۷، ۲۸]. مشاهدات نشان می‌دهد میزان گروه‌های مثبت آمونیوم، بارگذاری و رهایش سولفاسالازین آنیونی از سطوح سیلیکایی عامل دار شده را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۲۹]. در مقادیر پایین pH، بار مثبت گروه‌های آمین، داروی آنیونی را به درون منافذ جذب می‌کنند و در pH خنثی، گروه‌های سیلاتول آزاد دپروتونه شده و دفع الکترواستاتیک داروی آنیونی رخ می‌دهد. بنابراین رهایش و بارگذاری دارو حساس به pH خواهد بود. به‌منظور دستیابی به میزان بارگذاری مؤثرتر، پدیده جذب بارهای مخالف می‌تواند برای بارگذاری دارو و تیمار سطحی ذرات استفاده شود [۳۰].

به‌طور کلی اصلاح سطحی نانوذرات سیلیکا می‌تواند خواص مطلوب و مورد نظر بسیاری را ایجاد کند که از آن جمله می‌توان به بهبود پایداری کلوئیدی، عملکرد انتخابی و دارورسانی هدفمند و توانایی پاسخ به محرک اشاره کرد [۳۱]. در نتیجه طراحی سامانه‌هایی برپایه سیلیکای متخلخل به همراه اصلاحات سطحی می‌تواند موجب بهبود ساختار آن‌ها شده و ویژگی‌های اختصاصی و قابل توجهی را برای کاربردهای مختلف ایجاد کند.

روش‌های پاسخ به محرک

روش‌های پاسخ به محرک به‌منظور دستیابی به رهایش هدفمند و به حداقل رساندن نشت دارو ایجاد شده‌اند. تغییرات در محیط بدن انسان، از قبیل pH، دما یا غلظت قند در ایجاد این گونه سیستم‌ها استفاده می‌شوند (تصویر شماره ۱). در سیستم‌های پاسخ به pH در فرمولاسیون‌های دارویی سنتی از پلیمرهای حساس به pH برای اصلاح سرعت رهایش دارو در سیستم گوارشی استفاده می‌شود. این روش همچنین با ذرات سیلیکای حاوی دارو که با پلیمر پوشیده شده‌اند به‌طور عملیاتی به اثبات رسیده است [۳۲، ۳۳]. کنترل منافذ ذرات سیلیکا با مولکول‌های پاسخ‌گو به pH روش پیچیده‌تری برای دستیابی به رهایش کنترل شده دارو توسط pH است؛ برای مثال جذب پلی‌کاتیون‌ها به‌عنوان نگهبان منفذ در سیلیکای اصلاح شده با

7. A-lactalbumin from bovine milk (LAC)

8. Albumin from chicken egg white - Ovalbumin (OVA)

9. Bovine Serum Albumin (BSA)

کربوکسیلیک اسید بررسی شده است. در این مطالعه جذب براساس میان کنش های یونی است و با تغییرات pH از خنثی به اسیدی، کربوکسیلیک اسید پروتونه شده و پلی کاتیون از سطح جدا می شود؛ بنابراین منافذ برای رهائش داروی بارگذاری شده باز خواهند شد [۳۴].

پوشش دهی با چندلایه های پلی الکترولیت نیز می تواند برای کنترل رهائش دارو از منافذ از طریق تغییرات pH یا غلظت نمک در محیط استفاده شود [۳۵]. این روش نیز براساس میان کنش های یونی بین مواد پوششی و سطح سیلیکا عمل می کند. پاسخ گویی به pH در این سیستم مشابه پلی کاتیون ها است که در مقادیر بالای pH، منافذ را می بندد و در مقادیر کم pH میان کنش های یونی بین لایه هایی با بار مخالف را تضعیف می کند و سبب باز شدن دهانه منافذ می شود.

پلیمر پاسخ گو به دما، پلی (N-ایزوپروپیل آکریلامید)، نیز درون ساختار سیلیکا برای تشکیل مواد هیبریدی استفاده شده است [۳۶]. با افزایش دمای محیط به اندازه دمای بدن، شکل فضایی زنجیره مولکولی پلیمر از حالت فشرده شده به باز تغییر می کند که این تغییر موجب رهائش ماده بارگذاری شده می شود. به علاوه نشان داده شده است تابش اشعه مادون قرمز به نانوکامپوزیت نانوذرات سیلیکای مزومتخلخل / نانومیله های طلا، دمای سیستم را افزایش داده و در نتیجه سرعت رهائش زیاد می شود [۳۷]. رهائش کنترل شده مولکول ها از ذرات سیلیکا به وسیله روش های دیگری نیز قابل دستیابی است؛ اگرچه مستقیماً در بدن انسان قابل استفاده نیست. به عنوان مثال، مشتقات کومارین دیمرهای برای بستن دهانه منفذ تشکیل می دهند و به طور برگشت پذیر با طول موج های مختلف نور فرابنفش وارد واکنش می شوند [۳۸]. همچنین زمانی که نانوذرات مغناطیسی در بستن منافذ یا ترکیب با ذرات استفاده می شوند، می توانند تحت اعمال میدان مغناطیسی به مکان مورد نظر هدایت شوند [۳۹، ۴۰]. جداسازی درپوش می تواند به وسیله آنتی اکسیدانت های سلولی از قبیل دی هیدرولیبوتیک اسید القا شود و همچنین به وسیله غلظت مولکول هدف تنظیم شود.

نگهبانان منافذ

ترکیبات متخلخل سیلیکونی در کنار تمامی مزایای قابل توجه خود، با چالش رهائش زودرس دارو از منافذ روبه رو هستند. به منظور غلبه بر این مشکل، ۲ رویکرد بسیار مهم مورد توجه قرار گرفته اند: ۱. اصلاح سطح نانوذرات با استفاده از ترکیبات بیومولکولی و سوپرمولکولی مانند نانوذرات مختلف و ماکرومولکول های زیستی؛ ۲. پوشش دهی با پلیمرها یا دولایه های لیپیدی (جدول شماره ۱) [۴۱].

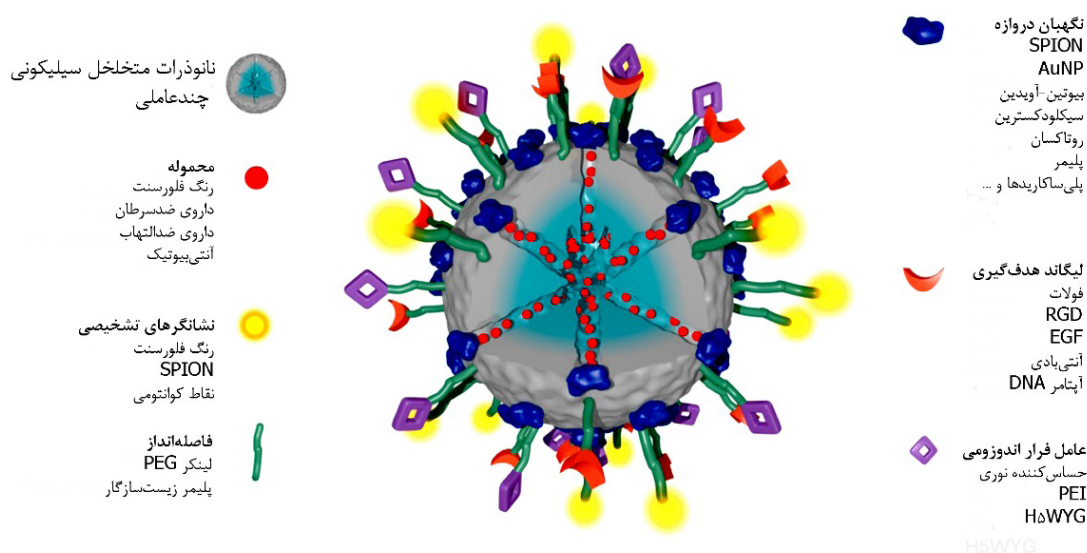
در این راستا طراحی مواد نگهدارنده، زمینه ای نوظهور است. این مواد برای کنترل رهائش ترکیبات شیمیایی یا بیوشیمیایی از حفرات مواد متخلخل به درون محلول یا برعکس در پاسخ به محرک مورد نظر ساخته می شوند [۴۱، ۸۹]. این پاسخ ها می توانند به وسیله محرک های خارجی کنترل شوند. چنین موادی از ۲ زیر واحد تشکیل شده اند: ۱. یک بستر متخلخل که دارو در آن بارگذاری شده است. ۲. ساختار نگهدارنده منافذ که عموماً بر سطح خارجی متصل شده و می تواند انتقال جرم از منافذ را کنترل کند (تصویر شماره ۲) [۴۱].

این سیستم ها با قابلیت رهائش یک یا چند دارو در اثر محرک خارجی، کاندیدای امیدبخشی در زمینه زیست پزشکی و ایجاد سیستم های دارویی با کارایی بالاتر و ایمنی زیستی هستند [۴۱، ۹۰، ۹۱]. اخیراً سازه های بسیار پیچیده ای در حوزه ابزارهای درمانی تشخیصی (ترانوستیک) طراحی شده اند [۹۲، ۹۳]. در این سیستم ها، بسترهای معدنی متخلخل در اندازه نانو با یک عامل دارویی، یک نشانگر تشخیصی یا مولکولی شاخص بارگذاری شده و منافذ با درپوشی تحریک پذیر بسته می شوند. همچنین گیرنده های زیستی مشخصی بر روی سطح خارجی برای هدف گیری متصل می شوند. این گونه ابزارهای نانومتری قادر به هدف گیری سلول ها یا بافت های مورد نظر، ممانعت از تخریب یا رهائش زودرس دارو و همچنین تسهیل انتقال از میان غشای سلولی هستند [۴۱].

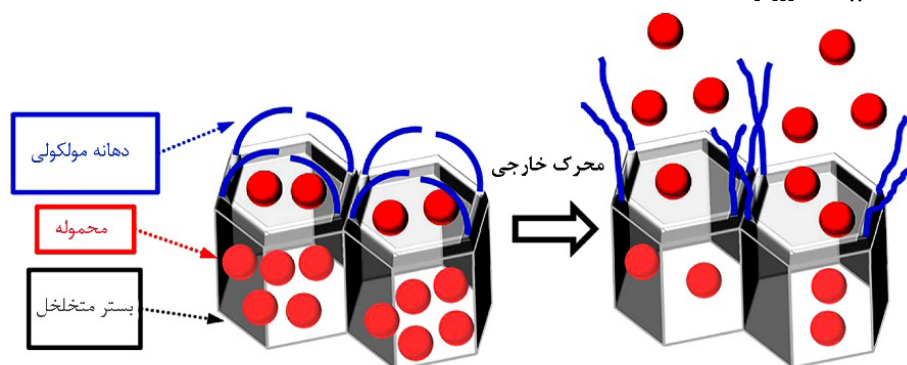
pH، معروف ترین محرک برای ایجاد مواد هیبریدی است. در مثال های گزارش شده، الگوی باز / بسته معمولاً با تغییرات در اندازه / شکل یا میان کنش های جاذبه / دافعه با دیگر گونه های باردار رخ می دهد که به دلیل افزودن یا حذف پروتون، استفاده از گروه هایی با توانایی هیدرولیز شدن با pH و یا پوشش هایی است که می توانند در طی تغییرات pH حل شوند. از این رو محققین، طیف وسیعی از ترکیبات شامل آمین ها، کمپلکس های فلزی، حلقه های ماکرو، پلیمرهای مختلف، گروه های سوپرمولکولی، از قبیل پوشش های پلیمری لایه به لایه، مولکول های زیستی، مثل دی ان ای و پروتئین ها، دولایه های لیپیدی و حتی نانوذرات معدنی را برای کنترل رهائش داروی مورد نظر استفاده کرده اند [۴۶، ۹۴-۹۶]. در سطح درون سلولی، تفاوت pH بین محیط خارج سلولی (pH ۷) و اندوزوم ها و لیزوزوم ها (pH ۵) ابزاری سودمند برای رهائش انتخابی عوامل درمانی به طور مستقیم در سلول ها است. همچنین محیط اسیدی در بسیاری از تومورها، به دلیل تولید اسید لاکتیک و هیدرولیز آدنوزین تری فسفات، سبب تفاوت pH بین بافت های سالم و تومور شده و می تواند برای انتقال هدفمند داروها مورد استفاده قرار گیرد. سیستم های کنترل شده با pH به ابزار آلات اضافی نیاز نداشته و در بسیاری از موارد، مکانیسم باز و بسته شدن برگشت پذیر است.

جدول ۱. لیستی از انواع نگرهبانان منفذ مورد استفاده برای پوشش دهی نانوذرات متخلخل بر پایه سیلیکون.

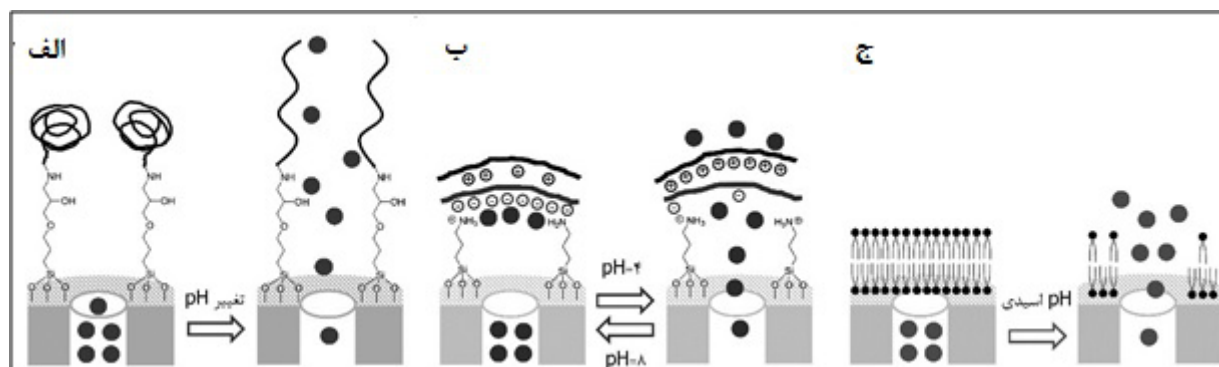
نوع نگرهبان منفذ	محرک	مثال هایی از نگرهبانان منفذ حساس به محرک
پلیمرها	pH	پلی ونیل الکل و پلی ۲- دی متیل آمینو اتیل متاکریلات [۴۳، ۴۲] کیتوزان و آلژینات [۴۴] پلی ۲- وینیل پیریدین [۴۵] پلی آلایل آمین هیدروکلراید و پلی استیرن سولفونات [۴۶] پلی اکریلیک اسید [۴۷] پلی N- سوسینمیدیل اکریلات [۴۸] دولایه لیپیدی [۴۹]
	توان احیا	گروه های دی پیندهای دی سولفید یا گروه های دی پالمیتول پلی ۲ دی متیل آمینو اتیل متاکریلات با اتصالات عرضی دی سولفید [۵۲] دندریمر پلی پروپیلن ایمین با پیوند دی سولفید [۵۳]
	دما	پلی N ایزوپروپیل اکریلامید [۵۴]
	پرتو دهی	مشتقات کومارین [۳۸]
	فراصوت	پرفلوروبنتان [۵۵]
نانوذرات معدنی	دما و pH؛ pH و گلوکز pH، توان احیا و پرتو دهی	فسفاتیدیل سویا و کوپلیمر پلی N ایزوپروپیل اکریلامید متاکریلیک اسید اکتادسیل اکریلات [۵۶، ۵۷] پلی اکریلیک اسید گلوکز آمین [۵۸] پلی ۲ دی اتیل آمینو اتیل متاکریلات [۵۹]
	پرتو دهی pH توان احیا	کادمیوم سولفید [۶۰] اکسید روی [۶۱] گرافن [۶۲]
	توان احیا	نانوذرات طلا با پیوند دی سولفید [۶۳]
	دوپامین توان احیا	نانوذرات نقره DNA-templated [۶۴، ۶۵]
	توان احیا	نانوذرات سریم اکسید [۶۶، ۶۷، ۶۸]
	pH، توان احیا و پرتو دهی	نانوذرات سریم اکسید و هماتوپورفیرین [۶۷]
	pH	مولکول های فولرنول [۶۸]
	pH	صفحات اکسید گرافن و photoacid generator [۶۹]
	پرتو دهی	اکسید گرافن [۷۰]
	توان احیا	صفحات نانویی MnO_2 [۷۱]
ماکرومولکول های زیستی	pH آنزیم پرتو دهی ATP	i-motif DNA cap [۷۲] سیستئین فسفودی استر گوانین الیگودوکسی نوکلئوتید [۷۳] مشتقات تیمین [۷۴] نانوذرات طلا اصلاح شده با آپتامر ATP [۷۵]
	آنزیم توان احیا pH	آلبومین سرم انسانی متصل به فنیل بورونیک اسید [۷۶]؛ استراز اصلاح شده با لاکتوز [۷۷] لکترین [۷۸] لیزوزیم [۷۹]
	آنزیم pH دما توان احیا pH و توان احیا	پپتید حاوی ناحیه برش اختصاصی ترومبین [۸۰] پپتید $Ac-(VKVS)_n-E-NH_2$ [۸۱] پپتید $Ac-SAAEAXAKXXAEAXAKG-NH_2$ [۸۲] پپتید حاوی RGD [۸۳] پپتید RGDFFFFC [۸۴]
	pH	کیتوزان [۸۵] دکستران [۸۶] سلولز [۸۷] هیالورونیک اسید [۸۸]
	pH	



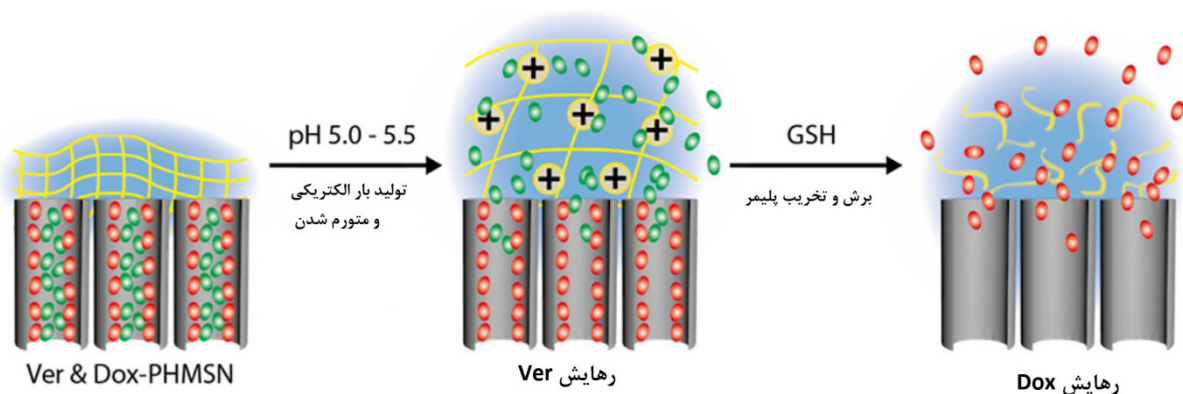
تصویر ۱. نانوذرات سیلیکای مزومتخلخل چندعملکردی حاوی ویژگی‌های الزامی برای رهایش کنترل‌شده پاسخ‌گو به محرک در سیتوزول سلول هدف. SPION: نانوذره اکسید آهن سوپرپارامغناطیس، PEG: پلی‌اتیلن گلیکول، Au-NP: نانوذره طلا، RGD: توالی آمینواسیدی EGF-Arg-Gly-Asp: فاکتور رشد اپیدرمال، PEI: پلی‌اتیلن ایمین، H5WYG: پپتید اندوزومولیتیک [۱۱۳].



تصویر ۲. تصویری از مواد نگهبان منفذ برای رهایش کنترل‌شده [۴۱].



تصویر ۳. روش‌های مختلف مورد استفاده برای مسدود کردن منافذ. (الف) نانوذرات سیلیکای مزومتخلخل پوشش‌دهی شده با کیتوزان به وسیله واکنش اتصال عرضی. (ب) نانوذرات سیلیکای مزومتخلخل بارگذاری شده با دوکسوروبیسین و پوشش‌دهی شده با آلزینات و کیتوزان به وسیله تکنیک لایه‌به‌لایه. رهایش دوکسوروبیسین در طی اسیدی شدن محیط مشاهده شده است. (ج) نانوذرات سیلیکای مزومتخلخل بارگذاری شده با دارو مدل و پوشش‌دار شده با دولایه لیپیدی [۴۱].


 مجله
دانشگاه علوم پزشکی قم

تصویر ۴: تصویر شماتیک از تغییر بار الکتریکی، تغییر حجم پوشش پلیمری و رهایش متوالی داروها در پی تغییر pH و غلظت گلوکاتینون. Ver: وراپامیل هیدروکلراید؛ Dox: دوکسوروبیسین؛ GSH: گلوکاتینون [۱۰۶].

بوده و براساس این روش، چندین بستر سیلیکایی پاسخگو به pH ایجاد شده‌اند. در یک پژوهش، هی و همکاران [۱۰۱]، نانوذرات سیلیکایی مزومتخلخل را با گروه‌های آمینوپروپیل عامل‌دار کرده و بارگذاری دوکسوروبیسین را در منافذ انجام دادند. سپس، سطح خارجی را با آلزینات با بار الکتریکی منفی و کیتوزان با بار الکتریکی مثبت پوشش‌دهی کردند (تصویر شماره ۳-ب). سوسپانسیون‌های آبی نانوذرات سیلیکایی مزومتخلخل پوشش‌دهی شده، رهایش بسیار کمی را در pH بازی و خنثی نشان دادند. ولیکن با اسیدی شدن محیط، رهایش دوکسوروبیسین افزایش یافت.

در روشی دیگر، برینکر و همکاران سیستمی را پیشنهاد دادند که در آن الحاق خودبه‌خودی لیپوزوم‌ها بر سطح نانوذرات سیلیکایی مزومتخلخل منجر به ایجاد دولایه لیپیدی شده و پروتوسل ایجاد می‌کند که برای کاربردهای انتقال دارو به سلول‌ها سودمند است [۱۰۲]. آن‌ها ترکیبات مختلف لیپوزومی را بر سطح سیلیکا مورد بررسی قرار دادند (تصویر شماره ۳ ج) که در این میان لیپید کاتیونی ¹¹DOTAP کارایی محصورسازی بهتری را نشان داده است که بستگی به میان‌کنش سامانه با بار منفی و لیپوزوم با بار مثبت دارد. همچنین رهایش دارو در pH ۴ سریع‌تر از pH ۸ بود. مطالعات سلولی نشان داد نانوذرات به‌وسیله اندوسیتوز وارد سلول شده و دارو درون سیتوپلاسم آزاد می‌شود [۱۰۳].

علاوه بر pH، محرک درون‌سلولی مهم دیگر، تغییرات شرایط اکسایش / کاهش است. از آنجایی که عوامل کاهنده در سطح درون‌سلولی حضور داشته و می‌توانند به‌عنوان عوامل محرک استفاده شوند، این محرک خاص، بسیار جذاب است. افزایش در غلظت چنین گونه‌های فعال کاهنده برای برخی از بیماری‌ها از قبیل سرطان گزارش شده است و کاربرد زیستی وسیع سیستم‌های پاسخگو به محرک کاهنده می‌تواند به‌سادگی توجیه شود [۱۰۴، ۶۶].

یکی از معروف‌ترین نگهدارنده‌ها، نانوذرات معدنی هستند که می‌توانند با بستن منافذ در عدم حضور محرک، سدی در مقابل رهایش دارو باشند. بسیاری از این نانوذرات عملکردهای دیگری از قبیل اثر آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌نئوپلازی (مثل نانوذرات سریم اکسید یا نقره)، خصوصیات هابپ‌ترمیا (مثل نانوذرات طلا) یا خواص رزونانس مغناطیسی (مثل اکسید آهن) دارند [۹۷-۹۹].

دسته مهم دیگر از نگهدارنده‌ها، یعنی پلیمرها توجه زیادی را در ایجاد سیستم‌های کنترل‌شده با pH به خود جلب کرده‌اند. در این میان، پلیمر کیتوزان به دلیل حضور گروه‌های آمین با pK_a برابر ۶/۵ که سبب ایجاد تغییرات قابل‌توجه در پاسخ به نوسانات pH محیط می‌شود، بسیار مورد توجه است. همچنین نشان داده شده است که پاسخ به pH در کیتوزان می‌تواند با اصلاحات شیمیایی پلیمر مثلاً با اتصال گروه‌های عاملی خاص، تغییر داده شود. در مطالعات انجام‌شده، بسترهای سیلیکایی پوشش‌دهی‌شده با کیتوزان، رهایش دارویی ضعیفی را در pH خنثی نشان دادند که به دلیل شکل غیرپروتونه کیتوزان در این شرایط و بستن منافذ سیلیکا است. درحالی‌که در pH اسیدی، با پروتونه شدن گروه‌های آمین، پلیمر دارای بار مثبت شده و شکل فضایی متورم پیدا می‌کند که منجر به باز شدن منافذ می‌شود. در یک مطالعه، سیستم انتقال انسولین با استفاده از این سامانه در پاسخ به pH مورد بررسی قرار گرفت (تصویر شماره ۳ الف). بدین منظور فیلم سیلیکایی متخلخلی که با انسولین بارگذاری شده و با هیدروژل برپایه کیتوزان عامل‌دار شده را ایجاد کردند. در این شرایط، انسولین قادر به نفوذ در لایه هیدروژلی متورم‌شده در pH برابر ۶ بود که منجر به رهایش مداوم در محلول شد [۱۰۰].

تکنیک لایه‌به‌لایه^{۱۰}، فناوری ساخت شناخته‌شده‌ای است که در آن فیلم‌ها به‌وسیله نشانندن لایه‌هایی با بار مخالف بر سطح تشکیل می‌شوند. تکنیک لایه‌به‌لایه روشی ساده و معمولاً ارزان

11. 1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium-propane

10. Layer By Layer technique (LBL)

به‌طور کلی یک نانوذره مطلوب سیلکای مزومتخلخل قادر است دارو را به محل موردنظر رسانده و بیشترین مقدار دارو را برحسب نیاز آزاد کند که اساساً به تغییرات نگهبانان منافذ و باز و بسته بودن منافذها در حضور محرک خاص بستگی دارد [۱۱۱]. از آنجاکه نگهبانان منافذ در عملکرد سیستم‌های دارورسانی نقش بسیار مهمی دارند، محققان برای توسعه انواع مختلف آن‌ها و فهم عملکرد کنترل‌شده نگهبانان منافذ در مقابل محرک‌های مختلف تلاش زیادی می‌کنند [۹۸]. در نتیجه حضور نگهبانان منافذ به‌صورت نانوذرات معدنی یا پلیمرهای مختلف بر روی سطح نانوذرات سیلیکا ضروری به نظر می‌رسد و حساسیت و اختصاصیت مطلوبی را به این نانوذرات اعطا می‌کنند.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، تحقیقات اخیر در حوزه تأثیر استفاده از پلیمرها، نانومواد معدنی و مولکول‌های زیستی به‌عنوان نگهبان منافذ حساس به محرک بر سطح نانوسامانه‌های مواد متخلخل بر پایه سیلیکون مورد بررسی قرار گرفتند. عدم سمیت و زیست‌سازگاری نانوذرات متخلخل بر پایه سیلیکون همراه با اندازه منافذ قابل کنترل، سهولت در سنتز شیمیایی و اصلاح سطح آن‌ها این نانوذرات را نامزدی بسیار مناسب برای ساخت و طراحی سیستم انتقال داروهایی کرده است که در آن‌ها نگهبانان منافذ نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کنند. امروزه مطالعات زیادی به ایجاد و توسعه نگهبانان منافذ گوناگون با قابلیت پاسخ‌گویی به محرک‌های مختلف پرداخته‌اند. اگرچه استفاده از آن‌ها همراه با موفقیت‌های زیادی بوده است، اما همچنان سؤالات و چالش‌هایی وجود دارد که نیازمند مطالعات بیشتر هستند.

چشم‌انداز آینده

در حال حاضر، مطالعات در این حوزه در مراحل اولیه است و در اصل، تعیین کاربردهای بالقوه آن‌ها در بدن انسان به بررسی‌های بیشتر و دقیق‌تری نیاز دارد تا بتوان از آن‌ها در طراحی سیستم انتقال داروهای هدفمند بر پایه نانوذرات متخلخل بر پایه سیلیکون استفاده کرد. برای مثال مطالعاتی باید انجام شود که نشان دهند چطور پایداری کلوئیدی نانوذرات متخلخل بر پایه سیلیکون پوشش‌دهی‌شده با نگهبان منافذ بعد از تزریق وریدی تضمین می‌شود، زمان بقای بهینه در خون چقدر است، چگونه بر اثر جذب غیراختصاصی پروتئین‌ها در خون غلبه می‌کند (به عبارتی دیگر ایجاد پروتئین کرونا و تأثیر آن بر سامانه دارویی باید مورد بررسی قرار گیرد) [۱۱۲] و فرایند متابولیسم این نگهبانان منافذ و سامانه‌های دارویی آن‌ها در سلول‌ها، حیوانات و حتی بدن انسان به چه صورت است. برای پاسخ به سؤالات موجود و درک بیشتر و عمیق‌تر کاربردهای نانوذرات متخلخل پوشیده‌شده با نگهبانان منافذ نیاز به انجام تحقیقات در حیوانات و آزمایشات بالینی و استفاده از نگهبانان منافذ غیرسمی، زیست‌سازگار و سازگار خونی

استفاده از نانوذرات پاسخ‌دهنده به شرایط احیایی، رهاسازی دارو را در سلول‌های هدف تضمین می‌کند، زیرا غلظت گونه‌های کاهنده در گردش خون پایین است و توان احیای نانوذرات به‌طور وسیع را ندارد [۱۰۵]. افزایش در غلظت این گونه‌های فعال کاهنده در برخی بیماری‌ها، مانند سرطان گزارش شده است و از رهایش دارو در خون و توزیع دارو در بافت‌ها جلوگیری می‌کند و عوارض جانبی را کاهش می‌دهد [۱۰۵-۱۰۷]. همچنین به علت تخریب عروق خونی در ناحیه تومور و تخلیه لنفاوی ضعیف در بافت‌های سرطانی، نفوذپذیری و ماندگاری افزایش‌یافته^{۱۲} نانوذرات در تومور اتفاق می‌افتد که توجیه مناسب دیگری برای استفاده از نانوذرات و به‌خصوص نانوذرات پاسخ‌دهنده به تغییرات شرایط اکسایش / کاهش است [۱۰۸].

همان‌طور که گفته شد، سلول‌های توموری باعث تولید مقادیر زیادی از گونه‌های کاهنده می‌شوند. در واقع این‌ها همان گلوکاتانیون هستند که باعث بالا نگه داشتن سطح گونه‌های فعال اکسیژن می‌شود که در رشد، تکثیر و متاستاز تومور نقش دارند [۱۰۹]. از مهم‌ترین این گونه‌های فعال اکسیژن می‌توان به رادیکال آنیون سوپراکسید، هیدروژن پراکسید و رادیکال هیدروکسیل اشاره کرد [۱۰۵]. غلظت بالای گونه‌های کاهنده در داخل سلول‌ها باعث شکستن پیوندهای دی سولفید و دی سلفید در نانوذرات می‌شود. از این پیوندها برای ساخت انواع نگهبانان منافذ و طراحی انواع راهکارهای وابسته به شرایط اکسایش / کاهش استفاده می‌شود [۱۰۵، ۱۱۰].

برای مثال، در مطالعه پالانیکومار و همکاران [۱۰۶] راهکاری برای انتشار مکانی‌زمانی داروهای مختلف با استفاده از یک سیستم انتشار وابسته به pH / احیا و استفاده از نانوذرات سیلیکای متخلخل ارائه شد. برای این منظور نگهبان‌های منافذ پلیمری کاتیونی بر سطح نانوذرات سیلیکا قرار داده شد. برای اعمال این نگهبان‌های منافذ، کوپلیمر با قابلیت اتصال متقاطع حاوی پیریدین دی سولفید، ۲-ایزوپروپیل آمین اتیل متاکریلات و پلی اتیلن گلیکول استفاده شد. این ساختار باعث می‌شود که در pH اسیدی محیط توموری، بار سطحی مثبت بر روی نانوذرات سیلیکای متخلخل ایجاد شود که دسترسی زیستی دارو را افزایش می‌دهد. به دنبال این موضوع و پس از ورود نانوذرات به داخل سلول‌های توموری، چگالی بالاتری از بار کاتیونی روی پوسته پلیمری در محیط اسیدی‌تر اندوزوم‌ها ایجاد شده و باعث تورم لایه پلیمری می‌شود که منجر به آزاد شدن داروی آب‌دوست و راپامیل هیدروکلراید و مسدود شدن پمپ گلیکوپروتئینی خروج دارو می‌شود. همچنین در داخل سیتوزول، نگهبان‌های پلیمری، از طریق احیای دی سولفید توسط گلوکاتانیون تجزیه شده و باعث آزاد شدن متوالی داروی آب‌گریز دکسوروبیسیکسین از داخل نانوذره می‌شود تا سلول‌های سرطانی مقاوم به دارو را از بین ببرد (تصویر شماره ۴).

12. Enhanced Permeability and Retention (EPR)

است که برای درمان دارویی و استفاده بالینی بدون یا با حداقل عوارض جانبی مناسب باشند.

از این‌ها گذشته، برای اطمینان از رهایش اختصاصی دارو و کاربردهای کارآمد سامانه طراحی‌شده در بدن انسان، نکات متعددی باید در نظر گرفته شوند. برای مثال، اندازه نگهبانان منفذ باید متناسب با ورودی منفذ باشد تا اثر انکپسولاسیون رضایت‌بخشی را به همراه داشته باشد. براین اساس نگهبانان منفذ به‌منظور جلوگیری از نشت و رهایش ناخواسته دارو از منافذ نانو سامانه‌های متخلخل بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند و تاکنون انواع زیادی از آن‌ها معرفی شده‌اند، اما مطالعات بیشتری نیاز است تا اثربخشی و ایمنی این سامانه‌ها در بدن مورد تأیید قرار گیرد تا این سامانه‌ها بتوانند به‌عنوان جایگزین مناسبی برای داروهای موجود در بحث درمان معرفی شوند.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه در غالب یک طرح تحقیقاتی با کد IR.BUMS. REC.1401.063T توسط **دانشگاه علوم پزشکی بیرجند** تأیید شده است.

حامی مالی

این مطالعه حاصل پایان‌نامه مقطع دکتری تخصصی مهسا صدیقی در دانشکده‌های علوم و فناوری‌های میان رشته‌ای **دانشگاه تهران** است.

مشارکت‌نویسندگان

ارائه ایده پژوهشی و نظارت بر مطالعه: مهسا صدیقی؛ طراحی مطالعه: مهسا صدیقی و فرشته رحیمی؛ جمع‌آوری داده‌ها: علیرضا قاسم‌پور و سمیرا نصیری‌زاده؛ گردآوری اطلاعات: علیرضا قاسم‌پور و سمیرا نصیری‌زاده؛ نگارش: همه نویسندگان.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از حمایت معاونت محترم تحقیقات و فناوری و همکاری مرکز تحقیقات سلولی مولکولی **دانشگاه علوم پزشکی بیرجند** قدردانی می‌کنند.

References

- [1] Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res.* 1995; 12(3):413-20. [DOI:10.1023/A:1016212804288] [PMID]
- [2] Salonen J, Kaukonen AM, Hirvonen J, Lehto VP. Mesoporous silicon in drug delivery applications. *J Pharm Sci.* 2008; 97(2):632-53. [DOI:10.1002/jps.20999] [PMID]
- [3] Anglin EJ, Cheng L, Freeman WR, Sailor MJ. Porous silicon in drug delivery devices and materials. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008; 60(11):1266-77. [DOI:10.1016/j.addr.2008.03.017] [PMID] [PMCID]
- [4] Wang F, Hui H, Barnes TJ, Barnett C, Prestidge CA. Oxidized mesoporous silicon microparticles for improved oral delivery of poorly soluble drugs. *Mol Pharm.* 2010; 7(1):227-36. [DOI:10.1021/mp900221e] [PMID]
- [5] Vallet-Regí M. Nanostructured mesoporous silica matrices in nanomedicine. *J Intern Med.* 2010; 267(1):22-43. [DOI:10.1111/j.1365-2796.2009.02190.x] [PMID]
- [6] Ozeki T, Tagami T. Functionally engineered nanosized particles in pharmaceuticals: Improved oral delivery of poorly water-soluble drugs. *Curr Pharm Des.* 2013; 19(35):6259-69. [DOI:10.2174/1381612811319350004] [PMID]
- [7] Salonen J, Laitinen L, Kaukonen AM, Tuura J, Björkqvist M, Heikkilä T, et al. Mesoporous silicon microparticles for oral drug delivery: Loading and release of five model drugs. *J Control Release.* 2005; 108(2-3):362-74. [DOI:10.1016/j.jconrel.2005.08.017] [PMID]
- [8] Kinnari P, Mäkilä E, Heikkilä T, Salonen J, Hirvonen J, Santos HA. Comparison of mesoporous silicon and non-ordered mesoporous silica materials as drug carriers for itraconazole. *Int J Pharm.* 2011; 414(1-2):148-56. [DOI:10.1016/j.ijpharm.2011.05.021] [PMID]
- [9] Park JS, Kinsella JM, Jandial DD, Howell SB, Sailor MJ. Cisplatin-loaded porous Si microparticles capped by electroless deposition of platinum. *Small.* 2011; 7(14):2061-9. [DOI:10.1002/sml.201100438] [PMID] [PMCID]
- [10] De Rosa E, Chiappini C, Fan D, Liu X, Ferrari M, Tasciotti E. Agarose surface coating influences intracellular accumulation and enhances payload stability of a nano-delivery system. *Pharm Res.* 2011; 28(7):1520-30. [DOI:10.1007/s11095-011-0453-2] [PMID]
- [11] Shrestha N, Shahbazi MA, Araújo F, Zhang H, Mäkilä EM, Kauppila J, et al. Chitosan-modified porous silicon microparticles for enhanced permeability of insulin across intestinal cell monolayers. *Biomaterials.* 2014; 35(25):7172-9. [DOI:10.1016/j.biomaterials.2014.04.104] [PMID]
- [12] Miura H, Kanabako M, Shirai H, Nakao H, Inagi T, Terada K. Enhancement of dissolution rate and oral absorption of a poorly water-soluble drug, K-832, by adsorption onto porous silica using supercritical carbon dioxide. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010; 76(2):215-21. [DOI:10.1016/j.ejpb.2010.06.016] [PMID]
- [13] Planinšek O, Kovačič B, Vrečer F. Carvedilol dissolution improvement by preparation of solid dispersions with porous silica. *Int J Pharm.* 2011; 406(1-2):41-8. [DOI:10.1016/j.ijpharm.2010.12.035] [PMID]
- [14] Shen SC, Ng WK, Chia L, Dong YC, Tan RB. Stabilized amorphous state of ibuprofen by co-spray drying with mesoporous SBA-15 to enhance dissolution properties. *J Pharm Sci.* 2010; 99(4):1997-2007. [DOI:10.1002/jps.21967] [PMID]
- [15] Van Speybroeck M, Barillaro V, Thi TD, Mellaerts R, Martens J, Van Humbeeck J, et al. Ordered mesoporous silica material SBA-15: A broad-spectrum formulation platform for poorly soluble drugs. *J Pharm Sci.* 2009; 98(8):2648-58. [DOI:10.1002/jps.21638] [PMID]
- [16] Thomas MJ, Slipper I, Walunj A, Jain A, Favretto ME, Kallinteri P, et al. Inclusion of poorly soluble drugs in highly ordered mesoporous silica nanoparticles. *Int J Pharm.* 2010; 387(1-2):272-7. [DOI:10.1016/j.ijpharm.2009.12.023] [PMID]
- [17] Zhang Y, Zhi Z, Jiang T, Zhang J, Wang Z, Wang S. Spherical mesoporous silica nanoparticles for loading and release of the poorly water-soluble drug telmisartan. *J Control Release.* 2010; 145(3):257-63. [DOI:10.1016/j.jconrel.2010.04.029] [PMID]
- [18] Bimbo LM, Mäkilä E, Laaksonen T, Lehto VP, Salonen J, Hirvonen J, et al. Drug permeation across intestinal epithelial cells using porous silicon nanoparticles. *Biomaterials.* 2011; 32(10):2625-33. [DOI:10.1016/j.biomaterials.2010.12.011] [PMID]
- [19] Horcajada P, Rámila A, Pérez-Pariente J, Vallet-Regí M. Influence of pore size of MCM-41 matrices on drug delivery rate. *Microporous Mesoporous Mater.* 2004; 68(1-3):105-9. [DOI:10.1016/j.micromeso.2003.12.012]
- [20] Shen SC, Ng WK, Chia L, Hu J, Tan RB. Physical state and dissolution of ibuprofen formulated by co-spray drying with mesoporous silica: Effect of pore and particle size. *Int J Pharm.* 2011; 410(1-2):188-95. [DOI:10.1016/j.ijpharm.2011.03.018] [PMID]
- [21] Miura H, Kanabako M, Shirai H, Nakao H, Inagi T, Terada K. Stability of amorphous drug, 2-benzyl-5-(4-chlorophenyl)-6-[4-(methylthio)phenyl]-2H-pyridazin-3-one, in silica mesopores and measurement of its molecular mobility by solid-state (13)C NMR spectroscopy. *Int J Pharm.* 2011; 410(1-2):61-7. [DOI:10.1016/j.ijpharm.2011.03.030] [PMID]
- [22] Tu J, Boyle AL, Friedrich H, Bomans PH, Bussmann J, Sommerdijk NA, et al. Mesoporous silica nanoparticles with large pores for the encapsulation and release of proteins. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016; 8(47):32211-19. [DOI:10.1021/acsami.6b11324] [PMID]
- [23] Cauda V, Onida B, Platschek B, Mühlstein L, Bein T. Large antibiotic molecule diffusion in confined mesoporous silica with controlled morphology. *J Mater Chem.* 2008; 18(48):5888-99. [DOI:10.1039/b805395b]
- [24] Mekaru H, Lu J, Tamanoi F. Development of mesoporous silica-based nanoparticles with controlled release capability for cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015; 95:40-9. [DOI:10.1016/j.addr.2015.09.009] [PMID] [PMCID]

- [25] Doadrio JC, Sousa EMB, Izquierdo-Barba I, Doadrio AL, Perez-Pariente J, Vallet-Regí M. Functionalization of mesoporous materials with long alkyl chains as a strategy for controlling drug delivery pattern. *J Mater Chem*. 2006; 16(5):462-6. [DOI:10.1039/B510101H]
- [26] Anglin EJ, Schwartz MP, Ng VP, Perelman LA, Sailor MJ. Engineering the chemistry and nanostructure of porous silicon Fabry-Pérot films for loading and release of a steroid. *Langmuir*. 2004; 20(25):11264-9. [DOI:10.1021/la048105t] [PMID]
- [27] Manzano M, Aina V, Areán CO, Balas F, Cauda V, Colilla M, et al. Studies on MCM-41 mesoporous silica for drug delivery: Effect of particle morphology and amine functionalization. *Chem Eng J*. 2008; 137(1):30-7. [DOI:10.1016/j.cej.2007.07.078]
- [28] Contessotto L, Ghedini E, Pinna F, Signoretto M, Cerato G, Crocellà V. Hybrid organic-inorganic silica gel carriers with controlled drug-delivery properties. *Chemistry*. 2009; 15(44):12043-9. [DOI:10.1002/chem.200900603] [PMID]
- [29] Lee CH, Lo LW, Mou CY, Yang CS. Synthesis and characterization of positive-charge functionalized mesoporous silica nanoparticles for oral drug delivery of an anti-inflammatory drug. *Adv Funct Mater*. 2008; 18(20):3283-92. [DOI:10.1002/adfm.200800521]
- [30] Tasciotti E, Liu X, Bhavane R, Plant K, Leonard AD, Price BK, et al. Mesoporous silicon particles as a multistage delivery system for imaging and therapeutic applications. *Nat Nanotechnol*. 2008; 3(3):151-7. [DOI:10.1038/nnano.2008.34] [PMID]
- [31] Kankala RK, Han YH, Na J, Lee CH, Sun Z, Wang SB, et al. Nanoarchitected structure and surface biofunctionality of mesoporous silica nanoparticles. *Adv Mater*. 2020; 32(23):e1907035. [DOI:10.1002/adma.201907035] [PMID]
- [32] Ohta KM, Fuji M, Takei T, Chikazawa M. Development of a simple method for the preparation of a silica gel based controlled delivery system with a high drug content. *Eur J Pharm Sci*. 2005; 26(1):87-96. [DOI:10.1016/j.ejps.2005.05.002] [PMID]
- [33] Xu W, Gao Q, Xu Y, Wu D, Sun Y. pH-Controlled drug release from mesoporous silica tablets coated with hydroxypropyl methylcellulose phthalate. *Mater Res Bull*. 2009; 44(3):606-12. [DOI:10.1016/j.materresbull.2008.07.001]
- [34] Yang Q, Wang S, Fan P, Wang L, Di Y, Lin K, et al. pH-responsive carrier system based on carboxylic acid modified mesoporous silica and polyelectrolyte for drug delivery. *Chem Mater*. 2005; 17(24):5999-6003. [DOI:10.1021/cm051198v]
- [35] Zhu Y, Shi J, Shen W, Dong X, Feng J, Ruan M, et al. Stimuli-responsive controlled drug release from a hollow mesoporous silica sphere/polyelectrolyte multilayer core-shell structure. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2005; 44(32):5083-7. [DOI:10.1002/anie.200501500] [PMID]
- [36] Fu Q, Rao GV, Ward TL, Lu Y, Lopez GP. Thermoresponsive transport through ordered mesoporous silica/PNIPAAm copolymer membranes and microspheres. *Langmuir*. 2007; 23(1):170-4. [DOI:10.1021/la062770f] [PMID]
- [37] Al-Kady AS, Gaber M, Hussein MM, Ebeid el-ZM. Nanostructure-loaded mesoporous silica for controlled release of coumarin derivatives: A novel testing of the hyperthermia effect. *Eur J Pharm Biopharm*. 2011; 77(1):66-74. [DOI:10.1016/j.ejpb.2010.10.007] [PMID]
- [38] Mal NK, Fujiwara M, Tanaka Y. Photocontrolled reversible release of guest molecules from coumarin-modified mesoporous silica. *Nature*. 2003; 421(6921):350-3. [DOI:10.1038/nature01362] [PMID]
- [39] Huang S, Fan Y, Cheng Z, Kong D, Yang P, Quan Z, et al. Magnetic mesoporous silica spheres for drug targeting and controlled release. *J Phys Chem C*. 2009; 113(5):1775-84. [DOI:10.1021/jp808886c]
- [40] Giri S, Trewyn BG, Stellmaker MP, Lin VS. Stimuli-responsive controlled-release delivery system based on mesoporous silica nanorods capped with magnetic nanoparticles. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2005; 44(32):5038-44. [DOI:10.1002/anie.200501819] [PMID]
- [41] Aznar E, Oroval M, Pascual L, Murguía JR, Martínez-Mañez R, Sancenón F. Gated materials for on-command release of guest molecules. *Chem Rev*. 2016; 116(2):561-718. [DOI:10.1021/acs.chemrev.5b00456] [PMID]
- [42] Wu W, Liu J, Cao S, Tan H, Li J, Xu F, et al. Drug release behaviors of a pH sensitive semi-interpenetrating polymer network hydrogel composed of poly(vinyl alcohol) and star poly[2-(dimethylamino)ethyl methacrylate]. *Int J Pharm*. 2011; 416(1):104-9. [DOI:10.1016/j.ijpharm.2011.06.015] [PMID]
- [43] Tian Y, Glogowska A, Zhong W, Klonisch T, Xing M. Polymeric mesoporous silica nanoparticles as a pH-responsive switch to control doxorubicin intracellular delivery. *J Mater Chem B*. 2013; 1(39):5264-72. [DOI:10.1039/c3tb20544d] [PMID]
- [44] Sedighi M, Rahimi F, Rezayan AH, Shahbazi MA, Witzigmann D, Huwyler J. Combined cerium oxide nanocapping and layer-by-layer coating of porous silicon containers for controlled drug release. *J Mater Sci*. 2018; 53(21):14975-88. [DOI:10.1007/s10853-018-2731-4]
- [45] Niedermayer S, Weiss V, Herrmann A, Schmidt A, Datz S, Müller K, et al. Multifunctional polymer-capped mesoporous silica nanoparticles for pH-responsive targeted drug delivery. *Nanoscale*. 2015; 7(17):7953-64. [DOI:10.1039/C4NR07245F] [PMID]
- [46] Feng W, Zhou X, He C, Qiu K, Nie W, Chen L, et al. Polyelectrolyte multilayer functionalized mesoporous silica nanoparticles for pH-responsive drug delivery: Layer thickness-dependent release profiles and biocompatibility. *J Mater Chem B*. 2013; 1(43):5886-98. [DOI:10.1039/c3tb21193b] [PMID]
- [47] Chen M, He X, Wang K, He D, Yang S, Qiu P, et al. A pH-responsive polymer/mesoporous silica nano-container linked through an acid cleavable linker for intracellular controlled release and tumor therapy in vivo. *J Mater Chem B*. 2014; 2(4):428-36. [DOI:10.1039/C3TB21268H] [PMID]
- [48] Yang K, Luo H, Zeng M, Jiang Y, Li J, Fu X. Intracellular pH-triggered, targeted drug delivery to cancer cells by multifunctional envelope-type mesoporous silica nanocontainers. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015; 7(31):17399-407. [DOI:10.1021/acsami.5b04684] [PMID]
- [49] Sedighi M, Rahimi F, Shahbazi MA, Rezayan AH, Kettiger H, Einfalt T, et al. Controlled tyrosine kinase inhibitor delivery to liver cancer cells by gate-capped mesoporous silica nanoparticles. *ACS Appl Bio Mater*. 2020; 3(1):239-51. [DOI:10.1021/acsbam.9b00772] [PMID]

- [50] Roggers RA, Lin VS, Trewyn BG. Chemically reducible lipid bilayer coated mesoporous silica nanoparticles demonstrating controlled release and HeLa and normal mouse liver cell biocompatibility and cellular internalization. *Mol Pharm*. 2012; 9(9):2770-7. [DOI:10.1021/mp200613y] [PMID]
- [51] Cui Y, Dong H, Cai X, Wang D, Li Y. Mesoporous silica nanoparticles capped with disulfide-linked PEG gatekeepers for glutathione-mediated controlled release. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2012; 4(6):3177-83. [DOI:10.1021/am3005225] [PMID]
- [52] Lin D, Cheng Q, Jiang Q, Huang Y, Yang Z, Han S, et al. Intracellular cleavable poly(2-dimethylaminoethyl methacrylate) functionalized mesoporous silica nanoparticles for efficient siRNA delivery in vitro and in vivo. *Nanoscale*. 2013; 5(10):4291-301. [DOI:10.1039/c3nr00294b] [PMID]
- [53] Nadrah P, Porta F, Planinšek O, Kros A, Gaberšček M. Poly(propylene imine) dendrimer caps on mesoporous silica nanoparticles for redox-responsive release: Smaller is better. *Phys Chem Chem Phys*. 2013; 15(26):10740-8. [DOI:10.1039/c3cp44614j] [PMID]
- [54] Chung PW, Kumar R, Pruski M, Lin VSY. Temperature responsive solution partition of organic-inorganic hybrid poly(N-isopropylacrylamide)-coated mesoporous silica nanospheres. *Adv Funct Mater*. 2008; 18(9):1390-8. [DOI:10.1002/adfm.200701116]
- [55] Amin MU, Ali S, Tariq I, Ali MY, Pinnapreddy SR, Preis E, et al. Ultrasound-responsive smart drug delivery system of lipid coated mesoporous silica nanoparticles. *Pharmaceutics*. 2021; 13(9):1396. [DOI:10.3390/pharmaceutics13091396] [PMID] [PMCID]
- [56] Wu X, Wang Z, Zhu D, Zong S, Yang L, Zhong Y, et al. pH and thermo dual-stimuli-responsive drug carrier based on mesoporous silica nanoparticles encapsulated in a copolymer-lipid bilayer. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2013; 5(21):10895-903. [DOI:10.1021/am403092m] [PMID]
- [57] Liu X, Yu D, Jin C, Song X, Cheng J, Zhao X, et al. A dual responsive targeted drug delivery system based on smart polymer coated mesoporous silica for laryngeal carcinoma treatment. *New J Chem*. 2014; 38(10):4830-6. [DOI:10.1039/C4NJ00579A]
- [58] Tan L, Yang MY, Wu HX, Tang ZW, Xiao JY, Liu CJ, et al. Glucose- and pH-responsive nanogated ensemble based on polymeric network capped mesoporous silica. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015; 7(11):6310-6. [DOI:10.1021/acsami.5b00631] [PMID]
- [59] Zhang Y, Ang CY, Li M, Tan SY, Qu Q, Luo Z, et al. Polymer-coated hollow mesoporous silica nanoparticles for triple-responsive drug delivery. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015; 7(32):18179-87. [DOI:10.1021/acsami.5b05893] [PMID]
- [60] Knežević NŽ, Lin VS. A magnetic mesoporous silica nanoparticle-based drug delivery system for photosensitive cooperative treatment of cancer with a mesopore-capping agent and mesopore-loaded drug. *Nanoscale*. 2013; 5(4):1544-51. [DOI:10.1039/c2nr33417h] [PMID]
- [61] Wu S, Huang X, Du X. pH- and redox-triggered synergistic controlled release of a ZnO-gated hollow mesoporous silica drug delivery system. *J Mater Chem B*. 2015; 3(7):1426-32. [DOI:10.1039/C4TB01794C] [PMID]
- [62] Huang S, Song L, Xiao Z, Hu Y, Peng M, Li J, et al. Graphene quantum dot-decorated mesoporous silica nanoparticles for high aspirin loading capacity and its pH-triggered release. *Anal Methods*. 2016; 8(12):2561-7. [DOI:10.1039/C5AY03176A]
- [63] Sun X, Zhao Y, Lin VS, Slowing II, Trewyn BG. Luciferase and luciferin co-immobilized mesoporous silica nanoparticle materials for intracellular biocatalysis. *J Am Chem Soc*. 2011; 133(46):18554-7. [DOI:10.1021/ja2080168] [PMID]
- [64] Yang X, He D, He X, Wang K, Zou Z, Yang X, et al. A dopamine responsive nano-container for the treatment of pheochromocytoma cells based on mesoporous silica nanoparticles capped with DNA-templated silver nanoparticles. *J Mater Chem B*. 2015; 3(35):7135-42. [DOI:10.1039/C5TB01129A] [PMID]
- [65] Liu C, Zheng J, Deng L, Ma C, Li J, Li Y, et al. Targeted intracellular controlled drug delivery and tumor therapy through in situ forming Ag nanogates on mesoporous silica nanocontainers. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015; 7(22):11930-8. [DOI:10.1021/acsami.5b01787] [PMID]
- [66] Muhammad F, Wang A, Qi W, Zhang S, Zhu G. Intracellular antioxidants dissolve man-made antioxidant nanoparticles: Using redox vulnerability of nanoceria to develop a responsive drug delivery system. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2014; 6(21):19424-33. [DOI:10.1021/am5055367] [PMID]
- [67] Wen J, Yang K, Xu Y, Li H, Liu F, Sun S. Construction of a triple-stimuli-responsive system based on cerium oxide coated mesoporous silica nanoparticles. *Sci Rep*. 2016; 6:38931. [DOI:10.1038/srep38931] [PMID] [PMCID]
- [68] Knežević NŽ, Mrđanović J, Borišev I, Milenković S, Janačković Đ, Cunin F, et al. Hydroxylated fullerene-capped, vinblastine-loaded folic acid-functionalized mesoporous silica nanoparticles for targeted anticancer therapy. *RSC Adv*. 2016; 6(9):7061-5. [DOI:10.1039/C5RA22937E]
- [69] He D, He X, Wang K, Zou Z, Yang X, Li X. Remote-controlled drug release from graphene oxide-capped mesoporous silica to cancer cells by photoinduced pH-jump activation. *Langmuir*. 2014; 30(24):7182-9. [DOI:10.1021/la501075c] [PMID]
- [70] Tang Y, Hu H, Zhang MG, Song J, Nie L, Wang S, et al. An aptamer-targeting photoresponsive drug delivery system using "off-on" graphene oxide wrapped mesoporous silica nanoparticles. *Nanoscale*. 2015; 7(14):6304-10. [DOI:10.1039/C4NR07493A] [PMID] [PMCID]
- [71] Meng HM, Lu L, Zhao XH, Chen Z, Zhao Z, Yang C, et al. Multiple functional nanoprobe for contrast-enhanced bimodal cellular imaging and targeted therapy. *Anal Chem*. 2015; 87(8):4448-54. [DOI:10.1021/acs.analchem.5b00337] [PMID]
- [72] Chen C, Pu F, Huang Z, Liu Z, Ren J, Qu X. Stimuli-responsive controlled-release system using quadruplex DNA-capped silica nanocontainers. *Nucleic Acids Res*. 2011; 39(4):1638-44. [DOI:10.1093/nar/gkq893] [PMID] [PMCID]
- [73] Zhu Y, Meng W, Hanagata N. Cytosine-phosphodiester-guanine oligodeoxynucleotide (CpG ODN)-capped hollow mesoporous silica particles for enzyme-triggered drug delivery. *Dalton Trans*. 2011; 40(39):10203-8. [DOI:10.1039/c1dt11114k] [PMID]

- [74] He D, He X, Wang K, Cao J, Zhao Y. A light-responsive reversible molecule-gated system using thymine-modified mesoporous silica nanoparticles. *Langmuir*. 2012; 28(8):4003-8. [DOI:10.1021/la2047504] [PMID]
- [75] Zhu CL, Lu CH, Song XY, Yang HH, Wang XR. Bioresponsive controlled release using mesoporous silica nanoparticles capped with aptamer-based molecular gate. *J Am Chem Soc*. 2011; 133(5):1278-81. [DOI:10.1021/ja110094g] [PMID]
- [76] Liu J, Zhang B, Luo Z, Ding X, Li J, Dai L, et al. Enzyme responsive mesoporous silica nanoparticles for targeted tumor therapy in vitro and in vivo. *Nanoscale*. 2015; 7(8):3614-26. [DOI:10.1039/C5NR00072F] [PMID]
- [77] Díez P, Sánchez A, de la Torre C, Gamella M, Martínez-Ruiz P, Aznar E, et al. Neoglycoenzyme-gated mesoporous silica nanoparticles: Toward the design of nanodevices for pulsatile programmed sequential delivery. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2016; 8(12):7657-65. [DOI:10.1021/acsami.5b12645] [PMID]
- [78] Zhou J, Hao N, De Zoyza T, Yan M, Ramström O. Lectin-gated, mesoporous, photofunctionalized glyconanoparticles for glutathione-responsive drug delivery. *Chem Commun*. 2015; 51(48):9833-6. [DOI:10.1039/C5CC02907D] [PMID] [PMCID]
- [79] Xue M, Findenegg GH. Lysozyme as a pH-responsive valve for the controlled release of guest molecules from mesoporous silica. *Langmuir*. 2012; 28(50):17578-84. [DOI:10.1021/la304152j] [PMID]
- [80] Bhat R, Ribes À, Mas N, Aznar E, Sancenón F, Marcos MD, et al. Thrombin-responsive gated silica mesoporous nanoparticles as coagulation regulators. *Langmuir*. 2016; 32(5):1195-200. [DOI:10.1021/acs.langmuir.5b04038] [PMID]
- [81] Murai K, Higuchi M, Kinoshita T, Nagata K, Kato K. Design of a nanocarrier with regulated drug release ability utilizing a reversible conformational transition of a peptide, responsive to slight changes in pH. *Phys Chem Chem Phys*. 2013; 15(27):11454-60. [DOI:10.1039/c3cp50916h] [PMID]
- [82] de la Torre C, Agostini A, Mondragón L, Orzáez M, Sancenón F, Martínez-Máñez R, et al. Temperature-controlled release by changes in the secondary structure of peptides anchored onto mesoporous silica supports. *Chem Commun*. 2014; 50(24):3184-6. [DOI:10.1039/C3CC49421G] [PMID]
- [83] Li ZY, Hu JJ, Xu Q, Chen S, Jia HZ, Sun YX, et al. A redox-responsive drug delivery system based on RGD containing peptide-capped mesoporous silica nanoparticles. *J Mater Chem B*. 2015; 3(1):39-44. [DOI:10.1039/C4TB01533A] [PMID]
- [84] Xiao D, Jia HZ, Zhang J, Liu CW, Zhuo RX, Zhang XZ. A dual-responsive mesoporous silica nanoparticle for tumor-triggered targeting drug delivery. *Small*. 2014; 10(3):591-8. [DOI:10.1002/sml.201301926] [PMID]
- [85] Fu J, Zhu Y, Zhao Y. Controlled free radical generation against tumor cells by pH-responsive mesoporous silica nanocomposite. *J Mater Chem B*. 2014; 2(22):3538-48. [DOI:10.1039/c4tb00387j] [PMID]
- [86] Lin Z, Li J, He H, Kuang H, Chen X, Xie Z, et al. Acetalated-dextran as valves of mesoporous silica particles for pH responsive intracellular drug delivery. *RSC Adv*. 2015; 5(13):9546-55. [DOI:10.1039/C4RA15663C]
- [87] Hakeem A, Zahid F, Duan R, Asif M, Zhang T, Zhang Z, et al. Cellulose conjugated FITC-labelled mesoporous silica nanoparticles: Intracellular accumulation and stimuli responsive doxorubicin release. *Nanoscale*. 2016; 8(9):5089-97. [DOI:10.1039/C5NR08753H] [PMID]
- [88] Dai L, Zhang Q, Shen X, Sun Q, Mu C, Gu H, et al. A pH-responsive nanocontainer based on hydrazone-bearing hollow silica nanoparticles for targeted tumor therapy. *J Mater Chem B*. 2016; 4(26):4594-604. [DOI:10.1039/C6TB01050D] [PMID]
- [89] Ariga K, Ishihara S, Labuta J, Hill JP. Supramolecular approaches to nanotechnology: Switching properties and dynamic functions. *Curr Org Chem*. 2011; 15(21):3719-33. [DOI:10.2174/138527211797884629]
- [90] Lu CH, Willner B, Willner I. DNA nanotechnology: From sensing and DNA machines to drug-delivery systems. *ACS Nano*. 2013; 7(10):8320-32. [DOI:10.1021/nl404613v] [PMID]
- [91] Koutsopoulos S. Molecular fabrications of smart nanobiomaterials and applications in personalized medicine. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012; 64(13):1459-76. [DOI:10.1016/j.addr.2012.08.002] [PMID]
- [92] Chen YC, Huang XC, Luo YL, Chang YC, Hsieh YZ, Hsu HY. Non-metallic nanomaterials in cancer theranostics: A review of silica- and carbon-based drug delivery systems. *Sci Technol Adv Mater*. 2013; 14(4):044407. [DOI:10.1088/1468-6996/14/4/044407] [PMID] [PMCID]
- [93] Ambrogio MW, Thomas CR, Zhao YL, Zink JJ, Stoddart JF. Mechanized silica nanoparticles: A new frontier in therapeutic nanomedicine. *Acc Chem Res*. 2011; 44(10):903-13. [DOI:10.1021/ar200018x] [PMID] [PMCID]
- [94] Dengler EC, Liu J, Kerwin A, Torres S, Olcott CM, Bowman BN, et al. Mesoporous silica-supported lipid bilayers (protocells) for DNA cargo delivery to the spinal cord. *J Control Release*. 2013; 168(2):209-24. [DOI:10.1016/j.jconrel.2013.03.009] [PMID] [PMCID]
- [95] Meng H, Wang M, Liu H, Liu X, Situ A, Wu B, et al. Use of a lipid-coated mesoporous silica nanoparticle platform for synergistic gemcitabine and paclitaxel delivery to human pancreatic cancer in mice. *ACS Nano*. 2015; 9(4):3540-57. [DOI:10.1021/acsnano.5b00510] [PMID] [PMCID]
- [96] Almeida PV, Shahbazi MA, Correia A, Mäkilä E, Kemell M, Salonen J, et al. A multifunctional nanocomplex for enhanced cell uptake, endosomal escape and improved cancer therapeutic effect. *Nanomedicine*. 2017; 12(12):1401-20. [DOI:10.2217/nnm-2017-0034] [PMID]
- [97] Babaei M, Abnous K, Taghdisi SM, Amel Farzad S, Peivandi MT, Ramezani M, et al. Synthesis of theranostic epithelial cell adhesion molecule targeted mesoporous silica nanoparticle with gold gatekeeper for hepatocellular carcinoma. *Nanomedicine*. 2017; 12(11):1261-79. [DOI:10.2217/nnm-2017-0028] [PMID]
- [98] Wen J, Yang K, Liu F, Li H, Xu Y, Sun S. Diverse gatekeepers for mesoporous silica nanoparticle based drug delivery systems. *Chem Soc Rev*. 2017; 46(19):6024-45. [DOI:10.1039/C7CS00219J] [PMID]

- [99] Celardo I, Pedersen JZ, Traversa E, Ghibelli L. Pharmacological potential of cerium oxide nanoparticles. *Nanoscale*. 2011; 3(4):1411-20. [DOI:10.1039/c0nr00875c] [PMID]
- [100] Wu J, Sailor MJ. Chitosan hydrogel-capped porous SiO₂ as a pH responsive nano-valve for triggered release of Insulin. *Adv Funct Mater*. 2009; 19(5):733-41. [DOI:10.1002/adfm.200800921]
- [101] Feng W, Nie W, He C, Zhou X, Chen L, Qiu K, et al. Effect of pH-responsive alginate/chitosan multilayers coating on delivery efficiency, cellular uptake and biodistribution of mesoporous silica nanoparticles based nanocarriers. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2014; 6(11):8447-60. [DOI:10.1021/am501337s] [PMID]
- [102] Liu J, Stace-Naughton A, Jiang X, Brinker CJ. Porous nanoparticle supported lipid bilayers (protocells) as delivery vehicles. *J Am Chem Soc*. 2009; 131(4):1354-5. [DOI:10.1021/ja808018y] [PMID] [PMCID]
- [103] Ashley CE, Carnes EC, Phillips GK, Padilla D, Durfee PN, Brown PA, et al. The targeted delivery of multicomponent cargos to cancer cells by nanoporous particle-supported lipid bilayers. *Nat Mater*. 2011; 10(5):389-97. [DOI:10.1038/nmat2992] [PMID] [PMCID]
- [104] Gisbert-Garzarán M, Vallet-Regí M. Influence of the surface functionalization on the fate and performance of mesoporous silica nanoparticles. *Nanomaterials*. 2020; 10(5):916. [DOI:10.3390/nano10050916] [PMID] [PMCID]
- [105] Gisbert-Garzarán M, Vallet-Regí M. Redox-responsive mesoporous silica nanoparticles for cancer treatment: Recent updates. *Nanomaterials*. 2021; 11(9):2222. [DOI:10.3390/nano11092222] [PMID] [PMCID]
- [106] Palanikumar L, Jeena MT, Kim K, Yong Oh J, Kim C, Park MH, et al. Spatiotemporally and sequentially-controlled drug release from polymer gatekeeper-hollow silica nanoparticles. *Sci Rep*. 2017; 7:46540. [DOI:10.1038/srep46540] [PMID] [PMCID]
- [107] Saiyin W, Wang D, Li L, Zhu L, Liu B, Sheng L, et al. Sequential release of autophagy inhibitor and chemotherapeutic drug with polymeric delivery system for oral squamous cell carcinoma therapy. *Mol Pharm*. 2014; 11(5):1662-75. [DOI:10.1021/mp5000423] [PMID]
- [108] Maeda H, Nakamura H, Fang J. The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: Improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging in vivo. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013; 65(1):71-9. [DOI:10.1016/j.addr.2012.10.002] [PMID]
- [109] Kennedy L, Sandhu JK, Harper ME, Cuperlovic-Culf M. Role of glutathione in cancer: From mechanisms to therapies. *Biomolecules*. 2020; 10(10):1429. [DOI:10.3390/biom10101429] [PMID] [PMCID]
- [110] Mollazadeh S, Mackiewicz M, Yazdimamaghani M. Recent advances in the redox-responsive drug delivery nanoplateforms: A chemical structure and physical property perspective. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021; 118:111536. [DOI:10.1016/j.msec.2020.111536] [PMID]
- [111] Huang P, Lian D, Ma H, Gao N, Zhao L, Luan P, et al. New advances in gated materials of mesoporous silica for drug controlled release. *Chin Chem Lett*. 2021; 32(12):3696-704. [DOI:10.1016/j.ccl.2021.06.034]
- [112] Sedighi M, Shakibaie M. [The protein-nanoparticle interaction (protein corona) and its importance on the therapeutic application of nanoparticles (Persian)]. *J Birjand Univ Med Sci*. 2021; 28(4):307-21. [DOI:10.32592/jBirjandUnivMedSci.2021.28.4.100]
- [113] Argyo C, Weiss V, Bräuchle C, Bein T. Multifunctional mesoporous silica nanoparticles as a universal platform for drug delivery. *Chem Mater*. 2014; 26(1):435-51. [DOI:10.1021/cm402592t]

This Page Intentionally Left Blank