

Krzemionki mezoporowate jako nośniki leków

Mesoporous silicas as drug carriers

Adrianna Dadej, Anna Jelińska

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Krzemionkowe materiały mezoporowate o uporządkowanej strukturze zostały po raz pierwszy opisane pod koniec XX wieku. Dzięki swoim właściwościom takim jak duża powierzchnia właściwa i znaczna objętość porów, modyfikowalna powierzchnia, niska toksyczność oraz zdolność adsorpcji substancji aktywnych znajdują coraz większe zastosowanie w wielu dziedzinach przemysłu i medycyny. Krzemionki mezoporowate jako nośniki leków zostały użyte po raz pierwszy w 2001 r. Od tego czasu znajdują coraz więcej potencjalnych zastosowań jako systemy dostarczania leków. Badania obejmują ich wykorzystanie w celu poprawy szybkości rozpuszczania trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych, uzyskania przedłużonego uwalniania oraz ograniczenia ogólnoustrojowych działań niepożądanych poprzez kontrolowanie miejsca uwalniania aktywnych molekuł. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie charakterystyki krzemionek mezoporowatych w zakresie ich syntezy, modyfikacji powierzchni oraz potencjalnych zastosowań. (*Farm Współ 2020; 13: 200-205*)

Słowa kluczowe: nośniki leków, materiały mezoporowate typu SBA-15, substancje trudno rozpuszczalne, modyfikacja powierzchni, terapia przeciwnowotworowa

Abstract

Ordered mesoporous silica materials were first described at the end of the 20th century. Due to their properties, such as a large specific surface and a large pore volume, a modifiable surface, low toxicity and the ability to adsorb active substances, their use is increasing in many fields of industry and medicine. Mesoporous silicas were first used as drug carriers in 2001. Since then, they have found numerous potential applications as drug delivery systems. Research involves their utility in improving the dissolution rate of sparingly soluble drug substances, obtaining sustained release and reducing systemic adverse effects by controlling the site of release of active molecules. The aim of this study is to present the characteristics of mesoporous silicas in terms of their synthesis, surface modification and potential applications. (*Farm Współ 2020; 13: 200-205*)

Keywords: drug carriers, SBA-15 mesoporous materials, sparingly soluble substances, surface modification, anti-cancer therapy

Porowatość jest cechą charakteryzującą większość materiałów. Warunkuje ona ich wytrzymałość, gęstość oraz przewodnictwo cieplne, a także wpływa na reaktywność chemiczną ciał stałych oraz oddziaływania fizyczne pomiędzy ciałami stałymi a cieczami i gazami. Porowatość ciał stałych opisywana jest za pomocą parametrów takich jak powierzchnia właściwa, wielkość i objętość porów. Struktura wewnętrzna ciał stałych warunkuje ich podział na nieporowate, ze słabo rozwiniętą powierzchnią właściwą oraz porowate, które zgodnie z definicją IUPAC (ang. *International Union of Pure and Applied Chemistry*) są ciałami stałymi

zawierającymi pory o większej głębokości niż szerokości. Materiały porowate ze względu na wielkość porów dzieli się na mikroporowate, mezoporowate i makroporowate z szerokością porów odpowiednio poniżej 2 nm, 2-50 nm i powyżej 50 nm [1].

Pod względem chemicznym wśród materiałów mezoporowatych wyróżniamy m.in. materiały krzemionkowe, węglowe, wykonane z tlenków, wodorotlenków lub soli metali czy materiały hybrydowe [2].

Materiały mezoporowate, dzięki korzystnym właściwościom fizykochemicznym znalazły zastosowanie w różnych dziedzinach nauki i przemysłu.

Duża powierzchnia właściwa oraz objętość porów umożliwiają inkorporację znacznych ilości substancji aktywnych. Uporządkowany układ porów o jednorodnym rozkładzie oraz obecność powierzchniowych grup silanolowych podatnych na funkcjonalizację umożliwiają kontrolę adsorpcji oraz uwalniania substancji leczniczych [3].

Synteza i funkcjonalizacja

Krzemionkowe materiały mezoporowate o uporządkowanej strukturze zostały po raz pierwszy otrzymane przez firmę Mobil Oil w roku 1992 [4]. Grupa materiałów M41S charakteryzuje się uporządkowaną i jednorodną strukturą porowatą oraz dużymi możliwościami modyfikacji powierzchni. Odpowiedni dobór warunków syntezy pozwala uzyskać materiał o określonej wielkości porów i gęstości centrów aktywnych [5]. Synteza materiałów M41S polega na samorzutnym uporządkowywaniu się dodatnio naładowanych surfaktantów w obecności ujemnie naładowanego związku krzemu w środowisku zasadowym. Materiał mezoporowaty otrzymywany jest po usunięciu pozostałości związków powierzchniowo czynnych w procesie kalcynacji (wyprężania) lub ekstrakcji [4].

Pierwszym zsyntetyzowanym materiałem z grupy M41S był MCM-41 (ang. *Mobil Composition of Matter No. 41*). Wykazuje on heksagonalne ułożenie cylindrycznych porów i dużą powierzchnię wewnętrzną. Materiał MCM-41 cechuje się budową krystaliczną, wynikającą z uporządkowanej i cyklicznie powtarzającej się struktury, a jego ściany mają charakter amorficzny. Następnie uzyskano materiały MCM-48 o trójwymiarowej strukturze kubicznej oraz MCM-50 charakteryzujący się budową dwuwymiarową, lamelarną [5,6].

W roku 1998 Zhao i współpracownicy otrzymali nowy rodzaj materiałów mezoporowatych – SBA (ang. *Santa Barbara Amorphous*). Synteza materiału SBA-15 odbywa się w środowisku kwasowym i zakłada wykorzystanie amfifilowych kopolimerów trójblokowych zbudowanych z tlenków etylenu i propylenu jako matrycy. Materiał SBA-15 wykazuje wysoki stopień uporządkowania, dwuwymiarową, heksagonalną strukturę, ściany grubsze niż MCM-41, zapewniające większą stabilność termiczną i mechaniczną [7] oraz powierzchnię właściwą powiększoną obecnością dodatkowych mikroporów w ścianach [8].

Obecność grup silanolowych na powierzchni materiałów mezoporowatych pozwala na funkcjonalizację ich powierzchni. Przyłączenie reszt organicznych

prowadzi do uzyskania szeregu nowych właściwości takich jak zwiększenie wydajności adsorpcji biomolekuł, modyfikacja uwalniania substancji aktywnych w organizmie, nadanie właściwości kwasowych, zasadowych lub optycznych oraz aktywności fotokatalitycznej. Proces modyfikacji powierzchni uzyskuje się metodą współkondensacji (ang. *co-condensation*) lub wszczepiania (ang. *grafting*) [2,9].

Współkondensacja jest procesem jednoetapowym, polegającym na równoczesnej kondensacji tetraalkoksylianów z trialkoksyorganosilanami w obecności czynników ukierunkowujących. Otrzymywany jest gotowy materiał mezoporowaty z przyłączonymi grupami funkcyjnymi. Z kolei metoda wszczepiania oparta jest na przyłączeniu grup funkcyjnych do już zsyntetyzowanego materiału mezoporowatego. W efekcie otrzymywany jest materiał o zmniejszonej wielkości i objętości porów, ale z zachowaniem większego uporządkowania ich struktury. Współkondensacja jest metodą prostszą, charakteryzującą się mniejszą liczbą etapów oraz homogenicznym rozmieszczeniem grup funkcyjnych. Jednakże obecność dodatkowych substancji podczas syntezy może spowolnić tworzenie się macierzy mezoporowatej i zmniejszyć stopień uporządkowania materiału [2,9,10].

Zastosowanie

Krzemionki mezoporowate znalazły zastosowanie w wielu dziedzinach nauki i przemysłu. Wykorzystywane są w procesach katalizy [2,10] i rozdzielania [11]. Znajdują również zastosowanie w elektronice, przykładowo jako superkondensatory, materiały o niskiej względnej przenikalności elektrycznej czy czujniki [12].

Dzięki swoim właściwościom, jak duża powierzchnia właściwa, uporządkowana struktura, a także wysoka biokompatybilność i zdolność adsorpcji aktywnych substancji, materiały krzemionkowe są również wykorzystywane w medycynie jako systemy dostarczania leków. Pierwszą próbę zastosowania krzemionki mezoporowatej jako nośnika leku przeprowadzono w 2001 roku [13]. Wykazano wówczas zdolność materiału MCM-41 do adsorpcji oraz uwalniania ibuprofenu *in vitro*.

W kolejnych badaniach wykorzystano krzemionki mezoporowate jako systemy dostarczania trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych należących do II i IV grupy klasyfikacji BCS (System Klasyfikacji

Biofarmaceutycznej, ang. *Biopharmaceutics Classification System*).

Nawet 70% nowo otrzymanych substancji aktywnych wykazuje słabą rozpuszczalność w wodzie, co znacznie ogranicza ich absorpcję w organizmie człowieka. Adsorpcja cząsteczek trudno rozpuszczalnych w wodzie na mezoporowatych matrycach stabilizuje stan amorficzny substancji czynnej, zapobiegając jej krystalizacji. Związki w postaci amorficznej wykazują zmniejszoną energię sieci krystalicznej, co jest związane z większą szybkością rozpuszczania i zwiększoną biodostępnością. Co więcej, hydrofilowy charakter powierzchni mezoporowatej krzemionki ułatwia zwilżanie i dyspersję zaadsorbowanych molekuł przyspieszając ich rozpuszczanie [14].

Przydatność krzemionek w zakresie poprawy szybkości rozpuszczania substancji leczniczych potwierdzono w licznych badaniach.

Esperanza Adrover i in. wykazali istotne zwiększenie szybkości rozpuszczania albendazolu (klasa II BCS) zaadsorbowanego na materiałach SBA-15 i SBA-16 w porównaniu z formą krystaliczną substancji. Amorficzny stan albendazolu związanego z krzemionką potwierdzono w analizie DSC (skaningowa kalorymetria różnicowa, ang. *differential scanning calorimetry*). Korzystniejszy profil uwalniania uzyskano dla materiału SBA-15, co zdaniem autorów związane jest z większą całkowitą objętością porów SBA-15 przy podobnej powierzchni oraz zbliżonej wielkości porów obu materiałów [15].

Analiza Amborgii i in. również dowiodła przyspieszenia procesu rozpuszczania substancji aktywnej – w tym przypadku furosemidu (IV klasa BCS), dzięki zaadsorbowaniu na materiałach SBA-15 oraz MCM-41, względem formy krystalicznej oraz komercyjnie dostępnych tabletek. Nośniki wykorzystane w badaniu różnią się wielkością porów, co przełożyło się na stopień adsorpcji i szybkość uwalniania furosemidu, skutkując szybszym rozpuszczaniem w przypadku materiału SBA-15 [16,17].

Dalsze badania poświęcono ocenie wpływu wielkości i geometrii porów oraz struktury krzemionki na proces uwalniania substancji.

Mallaerts i in. przeprowadzili adsorpcję itrakonazolu na czterech rodzajach krzemionki SBA-15 różniących się wielkością porów (średnica porów od 4,5 do 9,0 nm). Analiza profili uwalniania wykazała znaczącą poprawę szybkości rozpuszczania substancji wraz ze wzrostem rozmiaru porów z 4,5 nm do 6,4 nm.

Dalszy wzrost średnicy porów nie wpływał istotnie na proces uwalniania leku. Badanie dowiodło, że zbyt małe pory nośnika mezoporowatego mogą prowadzić do zaburzenia dyfuzji leku przez pory i zmniejszenia szybkości jego uwalniania [18].

Z kolei Maleki i Hamidi analizowali uwalnianie atorwastatyny z krzemionek SBA-15 i MSF (ang. *mesocellular siliceous foam*), różniących się budową wewnętrzną. SBA-15 charakteryzuje się dwuwymiarową, heksagonalną strukturą, a MSF trójwymiarowym, ciągłym systemem porów. Zaadsorbowana atorwastatyna zdecydowanie szybciej uwalniała się z MSF. Różnicę w szybkości uwalniania substancji z nośników przypisano większemu rozmiarowi porów MSF w porównaniu z SBA-15, co jak wspomniano wcześniej zwiększa przenikanie cząsteczek do medium. Co więcej sferyczny system trójwymiarowych porów ułatwiał dyfuzję cząsteczek leku z wewnętrznych przestrzeni do płynu uwalniającego, zmniejszając ryzyko blokowania porów w porównaniu do cylindrycznego, dwuwymiarowego układu porów cechującego SBA-15 [19].

Kolejne badania poświęcono wpływowi funkcjonalizacji powierzchni materiałów porowatych na proces adsorpcji i rozpuszczania.

Analiza Szewczyka i wsp. wykazała dwunastokrotny wzrost ilości zaadsorbowanej substancji (cefazoliny) po wprowadzeniu grup 3-aminopropylowych na powierzchnię materiału SBA-15. Co ciekawe, pomimo zmniejszenia powierzchni i objętości porów na skutek modyfikacji materiału, adsorpcja cefazoliny wzrosła. Przyczyną są oddziaływania elektrostatyczne między nośnikiem a adsorbatem. Grupy silanolowe obecne na powierzchni krzemionki SBA-15 występują w dwóch podstawowych formach: izolowanej (pojedynczej, pKa około 2,0) i geminalnej (podwójnej, pKa około 8,2). Stosunek silanoli izolowanych i geminalnych na powierzchni materiału wynosi około 1:4, w związku z czym w pH 5,0, w którym prowadzono adsorpcję, około 20% silanoli (izolowanych) występowało w formie zdysocjowanej, a 80% w formie niezdisocjowanej (silanole geminalne). Cząsteczki cefazoliny (pKa około 3,0) w warunkach prowadzenia adsorpcji występują w formie zdysocjowanej. Wzajemne odpychanie się ujemnie naładowanych cząsteczek cefazoliny od ujemnie naładowanych grup silanolowych skutkuje zmniejszeniem adsorpcji na niemodyfikowanym materiale SBA-15. Odwrotnie, grupy 3-aminopropylowe (pKa = 10,0) obecne na modyfikowanej krzemionce, występują

w formie protonowanej, zwiększając siłę oddziaływań. Autorzy udowodnili również, że zmodyfikowany nośnik wykazuje przedłużone uwalnianie w porównaniu z materiałem niemodyfikowanym. Przyczyną może być adsorpcja substancji na zewnętrznej powierzchni mezoporowatego SBA-15, a nie wewnątrz porów, co może wynikać z wcześniej opisanych oddziaływań elektrostatycznych między cząsteczkami leku a powierzchnią krzemionki. Uwalnianie z materiału sfunkcjonalizowanego wykazywało charakter przedłużony z uwolnieniem 100% substancji po 7 dniach [20].

Wzrost ilości zaadsorbowanej substancji (ibuprofenu) dzięki modyfikacji SBA-15 grupami aminopropylowymi w porównaniu z materiałem niemodyfikowanym potwierdza badanie Ahmadi i wsp. Pozbawiona funkcjonalizacji krzemionka SBA-15 posiada na powierzchni jedynie grupy silanolowe tworzące słabe wiązania wodorowe z substancjami aktywnymi. Wprowadzenie grup aminopropylowych zwiększa siłę wiązań wodorowych pomiędzy grupami aminowymi krzemionki i grupami karboksylowymi ibuprofenu poprawiając wydajność adsorpcji leku. Analiza profili uwalniania dostarcza podobnych wniosków do badania Szewczyka i wsp. Uwalnianie leku z niemodyfikowanej krzemionki SBA-15 ma charakter natychmiastowy, podczas gdy uwalnianie z materiału modyfikowanego na skutek zwiększenia siły oddziaływań wodorowych ma charakter przedłużony [21].

W badaniu Sevimli i Yilmaz porównano wpływ funkcjonalizacji powierzchni materiału SBA-15 grupami aminopropylowymi, merkaptopropylowymi lub metylowymi na adsorpcję i uwalnianie amoksycyliny. Grupy 3-aminopropylowe zwiększają hydrofilowy charakter nośnika, natomiast grupy merkaptopropylowe i metylowe zwiększają właściwości hydrofobowe. Najwyższy stopień adsorpcji otrzymano na materiale modyfikowanym grupami metylowymi, nieznacznie niższy – merkaptopropylowymi, a najniższy – aminopropylowymi, gdzie osadziło się mniej leku niż na krzemionce niemodyfikowanej. Analiza uwalniania dowiodła jego przedłużonego charakteru dla wszystkich modyfikacji, potwierdzając zdolność nośnika do kontrolowania uwalniania substancji hydrofilowych [22].

SBA-15 wykorzystano także w produkcji nowoczesnych materiałów opatrunkowych. Shen i in. zaprojektowali kompozytową membranę złożoną z celulozy i krzemionki SBA-15, w której mezoporach zaadsorbowali chloramfenikol. Wprowadzenie materiału SBA-15 podwoiło ilość substancji leczniczej,

w porównaniu do materiału podstawowego, a uwalnianie antybiotyku przedłużyło się do 250 godzin. Przedłużony charakter wynika z dwustopniowego uwalniania. Początkowo zaadsorbowana substancja dyfunduje z mezoporów SBA-15 do celulozy, a następnie z porów membrany celulozowej do środowiska. Potencjalne nagłe uwolnienie wynikające z pierwszego etapu dyfuzji jest ograniczone przez drugi etap, zapewniając trwałe i stabilne tempo uwalniania przez długi czas. W związku z pęcznieniem celulozy nie dochodzi jednak do całkowitego uwolnienia substancji czynnej. Działanie przeciwbakteryjne uzyskanego materiału utrzymywało się przez 144 godziny. Zaproponowany materiał wykazuje także wytrzymałość na rozciąganie, odpowiedni współczynnik przenikania pary wodnej i wymagane właściwości pęcznienia materiału [23].

Materiał SBA-15 analizowano również jako system dostarczania leków w miejscowym leczeniu chorób metabolicznych kości. Bisfosfoniany charakteryzują się niską biodostępnością, koniecznością podaży wysokich dawek oraz wieloma działaniami niepożądanymi. Colilla i wsp. dowiedli, iż materiał SBA-15 zmodyfikowany o grupy zawierające fosfor ma zdolność adsorpcji alendronianu i jego przedłużonego uwalniania. Modyfikacja zwiększa siłę oddziaływań między cząsteczkami alendronianu a mezoporowatą krzemionką, poprawiając wydajność adsorpcji oraz zapewniając przedłużone uwalnianie w porównaniu z niemodyfikowaną krzemionką SBA-15. Całkowite uwolnienie leku następuje po 10 dniach. Po 14 dniach na powierzchni modyfikowanych materiałów SBA-15 dochodzi do wytworzenia warstwy zbliżonej do hydroksyapatytu, stanowiącego potencjalny materiał budulcowy kości. Wzbogacona o reszty fosforanowe krzemionka SBA-15 jawi się jako atrakcyjny środek w leczeniu chorób przebiegających z resorpcją kości – dostarczający substancję aktywną w miejsce działania, a następnie wbudowujący się w kość, co podwójnie wzmacnia jej strukturę [24].

Systemy dostarczania leków oparte na mezoporowatej krzemionce zwiększają kontrolę procesu uwalniania substancji. Leki działające ogólnoustrojowo, m.in. cytostatyki, wymagają stosowania wysokich dawek w celu uzyskania efektów terapeutycznych, co jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Wykorzystanie systemów dostarczania leków na bazie modyfikowanej krzemionki mezoporowatej pozwoli w przyszłości ograniczyć działanie leku do tkanek docelowych, zapobiegając

ogólnoustrojowym skutkom ubocznym. Przykładem może być zastosowanie mechanizmów blokujących pory, zapewniających uwalnianie leku w specyficznym pH, szczególnie obiecujące w terapii przeciwnowotworowej. pH komórek zdrowych jest wyższe niż pH w komórkach zmienionych nowotworowo.

Benova i wsp. zaproponowali system oparty na mezoporowatej krzemionce SBA-15, wykorzystując jako substancję modelową 5-fluorouracyl. Założeniem badania było uzyskanie adsorpcji leku ograniczonej do porów nośnika oraz jego przedłużone uwalnianie w określonych warunkach pH. Wykorzystano nośnik SBA-15 sfunkcjonalizowany aromatycznymi aminami pierwszorzędowymi, którego pory po adsorpcji 5-fluorouracylu zamknięto cząsteczkami β -cyklodekstryny. Analiza uwalniania, wykazała, iż przy obojętnym pH nie następuje uwalnianie zaadsorbowanej substancji aktywnej, natomiast przy obniżeniu pH do 5,0 dochodzi do przedłużonego uwolnienia leku. System zapewnia zatem wyższą specyficzność warunków działania i potencjalnie wyższą skuteczność terapii przy zastosowaniu niższych dawek leku, warunkując wyższe bezpieczeństwo oraz lepszą tolerancję terapii przeciwnowotworowej [25].

Innym sposobem zwiększenia specyficzności leczenia przeciwnowotworowego może okazać się system dostarczania leków wrażliwy na zmiany potencjału redoks. Stężenie aktywnych cząsteczek redoks, takich jak ditiotreitrol czy glutation jest dużo wyższe w komórkach nowotworowych w porównaniu do komórek zdrowych. Zid i in. zaadsorbowali doksorubicynę na materiale SBA-15 zmodyfikowanym poprzez wszczepienie ligandów pochodnych cystaminy zawierających wiązania disiarczkowe (aktywne pod kątem redoks). W celu uniknięcia przedwczesnego uwalniania leku z nośnika zastosowano nanocząstki ZnS modyfikowane kwasem tioglikolowym, które dołączono do zmodyfikowanej powierzchni nośnika wiązaniem peptydowym. Zerwanie wiązania disiarczkowego pod

wpływem aktywnych cząsteczek redoks prowadzi do odłączenia cząsteczek blokujących pory i uwolnienia doksorubicyny. Badanie potwierdziło, że przy braku cząsteczek jak ditiotreitrol, uwalnianie doksorubicyny zachodzi jedynie w niewielkim stopniu, co pozwala na ochronę zdrowych komórek przed toksycznym działaniem leku, natomiast w obecności wspomnianych cząsteczek następuje znaczny wzrost uwalniania [26].

Krzemionki mezoporowate cechują się wieloma atrakcyjnymi właściwościami, które umożliwiają ich zastosowanie jako systemy dostarczania leków. Wykazano, że mezoporowate krzemionki mogą poprawiać szybkość rozpuszczania trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych poprzez utrzymywanie ich w stanie amorficznym oraz ułatwianie zwilżania i dyspersji zaadsorbowanych molekuł. Odpowiednia modyfikacja powierzchni mezoporowatych nośników, a także struktury całego materiału umożliwia regulację szybkości uwalniania substancji aktywnych uzyskując np. uwalnianie o charakterze przedłużonym. Krzemionki mezoporowate mogą także znaleźć zastosowanie w nowoczesnych materiałach opatrunkowych, a dzięki zdolności dostarczania leków bezpośrednio do miejsca działania ograniczają ryzyko rozwoju ogólnych działań niepożądanych, co może znaleźć zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Adrianna Dadej

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

ul. Grunwaldzka 6; 60-780 Poznań

☎ (+48 61)854 66 46

✉ adriannad@op.pl

Piśmiennictwo/References

1. Rouquerol J, Avnir D, Fairbridge CW, i wsp. Recommendations for the characterization of porous solids (Technical Report). *Pure Appl Chem*. 1994;66(8):1739–58.
2. Moritz M, Geszke-Moritz M. Mesoporous materials as multifunctional tools in biosciences: Principles and applications. *Mater Sci Eng C*. 2015;49:114–51.
3. Vallet-Regí M, Balas F, Arcos D. Mesoporous materials for drug delivery. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2007;46(40):7548–58.
4. Meynen V, Cool P, Vansant EF. Synthesis of siliceous materials with micro- and mesoporosity. *Microporous Mesoporous Mater*. 2007;104(1–3):26–38.

5. Oszust M, Barczak M, Dąbrowski A. Mezoporowate materiały krzemionkowe – charakterystyka i zastosowanie. W: Ryczkowski J (red.). Adsorbenty i katalizatory – Wybrane Technologie a Środowisko. Rzeszów: Uniwersytet Rzeszowski; 2012.
6. Narayan R, Nayak UY, Raichur AM, i wsp. Mesoporous Silica Nanoparticles: A Comprehensive Review on Synthesis and Recent Advances. *Pharmaceutics*. 2018;10(3).
7. Zhao D. Triblock Copolymer Syntheses of Mesoporous Silica with Periodic 50 to 300 Ångstrom Pores. *Science*. 1998;279(5350):548–52.
8. Ravikovitch PI, Neimark AV. Characterization of Micro- and Mesoporosity in SBA-15 Materials from Adsorption Data by the NLDFT Method. *J Phys Chem B*. 2001;105(29):6817–23.
9. Tarn D, Ashley CE, Xue M, i wsp. Mesoporous silica nanoparticle nanocarriers: biofunctionality and biocompatibility. *Acc Chem Res*. 2013;46(3):792–801.
10. Chaudhary V, Sharma S. An overview of ordered mesoporous material SBA-15: synthesis, functionalization and application in oxidation reactions. *J Porous Mater*. 2017;24(3):741–9.
11. Wan H, Liu L, Li C, i wsp. Facile synthesis of mesoporous SBA-15 silica spheres and its application for high-performance liquid chromatography. *J Colloid Interface Sci*. 2009;337(2):420–6.
12. Laskowski Ł, Laskowska M, Vila N, i wsp. Mesoporous Silica-Based Materials for Electronics-Oriented Applications. *Molecules*. 2019;24(13):2395.
13. Vallet-Regí M, Rámila A, del Real RP, i wsp. A New Property of MCM-41: Drug Delivery System. *Chem Mater*. 2001;13(2):308–11.
14. Zhou Y, Quan G, Wu Q, i wsp. Mesoporous silica nanoparticles for drug and gene delivery. *Acta Pharm Sin B*. 2018;8(2):165–77.
15. Esperanza Adrover M, Pedernera M, Bonne M, i wsp. Synthesis and characterization of mesoporous SBA-15 and SBA-16 as carriers to improve albendazole dissolution rate. *Saudi Pharm J*. 2020;28(1):15–24.
16. Ambrogi V, Perioli L, Pagano C, i wsp. MCM-41 for furosemide dissolution improvement. *Microporous Mesoporous Mater*. 2012;147(1):343–9.
17. Ambrogi V, Perioli L, Pagano C, i wsp. Use of SBA-15 for furosemide oral delivery enhancement. *Eur J Pharm Sci*. 2012;46(1–2):43–8.
18. Mellaerts R, Aerts CA, Humbeek JV, i wsp. Enhanced release of itraconazole from ordered mesoporous SBA-15 silica materials. *Chem Commun*. 2007;(13):1375.
19. Maleki A, Hamidi M. Dissolution enhancement of a model poorly water-soluble drug, atorvastatin, with ordered mesoporous silica: comparison of MSF with SBA-15 as drug carriers. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016;13(2):171–81.
20. Szewczyk A, Prokopowicz M, Sawicki W, i wsp. Aminopropyl-functionalized mesoporous silica SBA-15 as drug carrier for cefazolin: adsorption profiles, release studies, and mineralization potential. *Microporous Mesoporous Mater*. 2019;274:113–26.
21. Ahmadi E, Dehghannejad N, Hashemikia S, i wsp. Synthesis and surface modification of mesoporous silica nanoparticles and its application as carriers for sustained drug delivery. *Drug Deliv*. 2014;21(3):164–72.
22. Sevimli F, Yilmaz A. Surface functionalization of SBA-15 particles for amoxicillin delivery. *Microporous Mesoporous Mater*. 2012;158:281–91.
23. Shen Z, Cai N, Xue Y, i wsp. Porous SBA-15/cellulose membrane with prolonged anti-microbial drug release characteristics for potential wound dressing application. *Cellulose*. 2020;27(5):2737–56.
24. Colilla M, Izquierdo-Barba I, Vallet-Regí M. Phosphorus-containing SBA-15 materials as bisphosphonate carriers for osteoporosis treatment. *Microporous Mesoporous Mater*. 2010;135(1–3):51–9.
25. Beňová E, Bergé-Lefranc D, Zeleňák V, i wsp. Adsorption properties, the pH-sensitive release of 5-fluorouracil and cytotoxicity studies of mesoporous silica drug delivery matrix. *Appl Surf Sci*. 2020;504:144028.
26. Žid L, Zeleňák V, Girman V, i wsp. Doxorubicin as cargo in a redox-responsive drug delivery system capped with water dispersible ZnS nanoparticles. *RSC Adv*. 2020;10(27):15825–35.