

## Mesoporöse Materialien für den Wirkstofftransport

María Vallet-Regí,\* Francisco Balas und Daniel Arcos

### Stichwörter:

Kontrollierte Freisetzung · Mesoporöse Materialien ·

Oberflächenfunktionalisierung ·

Stimuliresponsive Materialien · Wirkstofftransport

Die Erforschung mesoporöser Materialien für biomedizinische Anwendungen hat während der letzten Jahre außerordentlich zugenommen. Seit 2001 erstmals MCM-41 als Wirkstoff-Transportsystem vorgeschlagen wurde, wurden Materialien auf Siliciumdioxid-Basis, wie SBA-15 oder MCM-48, und einige metall-organische Gerüste als Wirkstoffträger und Systeme für die kontrollierte Freisetzung diskutiert. Mesoporöse Materialien werden sowohl für den systemischen Transport als auch für implantierbare lokale Abgabeeinheiten in Betracht gezogen. Die zweite Anwendung birgt vielversprechende Möglichkeiten für den Aufbau von Knochengewebe, weil mesoporöse Materialien ein sehr gutes Verhalten als Biokeramiken zeigen. Dieser Kurzaufsatz behandelt die Fortschritte auf diesem Gebiet durch Steuerung der Strukturparameter, Oberflächenfunktionalisierung und Synthese hoch entwickelter stimuliresponsive Systeme.

### 1. Einleitung

Systeme für den kontrollierten Wirkstofftransport (DDSs, drug-delivery systems) gehören zu den vielversprechendsten Anwendungen in der Medizin und bilden ein sich beständig entwickelndes Gebiet für die biomedizinischen Materialwissenschaften.<sup>[1-4]</sup> Die Entwicklung neuer aktiver Moleküle und potentieller Behandlungsmethoden, wie der Gentherapie, führt zur Entwicklung neuer Therapeutika und zu verbesserten Mechanismen für ihre Verabreichung. Grundsätzlich kann ein Wirkstoff-Transportsystem als eine Formulierung beschrieben werden, die die Geschwindigkeit und Dauer der Arzneimittelabgabe (time-release dosage) steuert und auf spezifische Bereiche des Körpers gerichtet ist. Im Gegensatz zu herkömmlichen Therapien, die eine Sägezahnkurve der Arzneimittelkonzentration im Plasma zur Folge haben, werden DDSs mit dem Ziel entwickelt, den therapeutisch wirksamen Spiegel während der Behandlungsdauer konstant zu halten.<sup>[4]</sup>

Die Nanotechnologie hat in den letzten Jahren Forscher dazu motiviert, nanostrukturierte Materialien für biomedizinische Anwendungen zu entwickeln. 2001 wurde das mesoporöse Material MCM-41 als DDS vorgeschlagen.<sup>[5]</sup> MCM-41 war bereits in den 1990er Jahren als ein Mitglied der

M41S-Molekularsiebfamilie synthetisiert worden.<sup>[6]</sup> Im Allgemeinen werden mesoporöse Materialien mithilfe supramolekularer Tensidaggregate erhalten, die während der Synthese als Template für die anorganischen Komponenten (üblicherweise Siliciumdioxid) fungieren.<sup>[6-9]</sup> Nach dem Entfernen des Tensids – gewöhnlich durch Pyrolyse oder Auflösen in einem geeigneten Lösungsmittel – sind die mesoporösen Siliciumdioxidmatrices potenzielle Wirkstoffträger mit folgenden Eigenschaften:

- einem geordneten Porennetzwerk, das sehr homogen in der Größe ist und eine genaue Kontrolle der Beladung mit Wirkstoff und der Freisetzungskinetik zulässt;
- einem großen Porenvolumen, um die benötigte Arzneimittelmenge aufzunehmen;
- einer großen Oberfläche und damit einem großen Potential zur Adsorption von Wirkstoffen;
- einer Silanolgruppen enthaltenden Oberfläche, die funktionalisiert werden kann, um eine bessere Kontrolle über die Beladung mit Wirkstoff und dessen Freisetzung zu erreichen.

Wegen dieser einzigartigen Eigenschaften eignen sich mesoporöse Materialien hervorragend für den gezielten Wirkstofftransport, und während der letzten Jahre wurde dieses Thema intensiv erforscht. Handelsübliche DDSs, die normalerweise auf der Polymertechnik basieren, sind auf

[\*] M. Vallet-Regí, F. Balas, D. Arcos

Departamento de Química Inorgánica y Bioinorgánica  
Facultad de Farmacia  
Universidad Complutense de Madrid  
28040 Madrid (Spain)  
Fax: (+34) 91-394-1786  
E-Mail: vallet@farm.ucm.es

mehreren Gebieten sehr erfolgreich, z. B. als implantierbare, orale, transdermale und injizierbare Wirkstoffreservoirs. Bei einer Vielzahl von medizinischen und pharmazeutischen Anwendungen, z. B. in der Orthopädie und in der Zahnheilkunde, sind diese Systeme ebenfalls von Nutzen.<sup>[10]</sup> Eines der Hauptprobleme der DDSs ist zurzeit jedoch der Aktivitätsverlust verschiedener Arzneimittel vor dem Erreichen des Zielgewebes als Folge eines vorzeitigen Abbaus des wirksamen Agens. Stimuliresponsive Systeme, die „null vorzeitige Freisetzung“ zeigen, könnten eine wichtige Rolle bei der Überwindung dieser Schwierigkeit spielen. Andere spezielle Langzeitbehandlungen könnten – abhängig vom Krankheitsverlauf – eine Zu- oder Abnahme der Geschwindigkeit der Wirkstoff-Freisetzung erfordern. Hier wären implantierbare Systeme sehr interessant, die auf externe Anregungen (z. B. Magnetfelder) oder interne pH-Änderungen reagieren können, unabhängig davon, ob sie auch null vorzeitige Freisetzung zeigen.

Implantierbare Wirkstoff-Transportsysteme für die lokale Medikamentenfreisetzung in Knochengewebe gehören zu den aussichtsreichsten Therapieansätzen der orthopädischen Chirurgie. Eine orale Verabreichung erfordert gewöhnlich sehr hohe, manchmal auch niedrige, effektive Dosierungen, um ausreichende Wirkstoffkonzentrationen im wenig irrigierten Knochengewebe zu erreichen. Für die gebräuchlichsten die Knochen betreffenden Therapien sind Antibiotika, Wachstumsfaktoren, Chemotherapeutika, Antiöstrogenen und entzündungshemmende Mittel gut geeignet.

Für diese unterschiedlichen Gegebenheiten stehen nicht immer herkömmliche Wirkstoff-Transportsysteme zur Verfügung. Das anspruchsvolle und rationale Design stimuliresponsiver Systeme erfordert häufig gut strukturierte Porosität und große Oberflächen, um die chemischen Spezies (häufig Polymere) zur Kontrolle der Wirkstoff-Freisetzung aufzunehmen. Bei knochenimplantierbaren DDSs ist das Problem aus der Sicht der klinischen Praxis noch deutlicher: Nach dem Setzen einer Knochenprothese erfolgt die gebräuchlichste Behandlung mit Antibiotikum durch Implantation von Polymethylmethacrylat(PMMA)-Kügelchen, die mit Gentamicin beladen sind. Diese müssen in einem zweiten chirurgischen Eingriff entfernt werden, was von erheblichem Nachteil ist. In diesen Fällen wären DDSs mit den Eigenschaften biokompatibler Biokeramiken höchst wünschenswert, und mesoporöse Materialien auf Siliciumdioxid-Basis erfüllen diese Bedingung.

In diesem Kurzaufsatz sammeln und analysieren wir einige der wichtigsten Meilensteine bei der Erforschung mesoporöser Materialien für den kontrollierten Wirkstofftransport, besonders derer, die als Knochenimplantate oder für die orale Verabreichung vorgesehen sind. Um dem Leser einen verständlichen und umfassenden Überblick zu bieten, werden zuerst Aspekte der Biokompatibilität untersucht, die alle Materialien betreffen, die für Wechselwirkungen mit biologischen Systemen bestimmt sind. Als zweites betrachten wir die grundlegenden Aspekte der Textureigenschaften (Oberfläche und Porosität), die zum Verständnis der Vorgänge bei der Wirkstoffadsorption und kontrollierten Freisetzung beitragen. Schließlich werden anspruchsvollere stimuliresponsive Materialien besprochen, ob sie null vorzeitige Freisetzung



Maria Vallet-Regí wurde 1946 in Las Palmas, Spanien, geboren. Sie studierte Chemie an der Universidad Complutense de Madrid (UCM) und erhielt dort 1974 ihren PhD. Sie ist Professorin für Anorganische Chemie und leitet den Fachbereich für Anorganische und Bioanorganische Chemie an der Fakultät für Pharmazie der UCM. Ihr aktuelles Forschungsgebiet ist die Feststoffchemie, insbesondere Syntheseaspekte, Charakterisierung und Reaktivität von Oxiden und Biokeramiken.



Francisco Balas wurde 1973 in Madrid geboren. Nach seiner Promotion an der UCM 2002 erforschte er als Postdoktorand in Japan Titandioxid-basierte Biokeramiken. Derzeit arbeitet er als Lehrstuhlassistent im Fachbereich für Anorganische und Bioanorganische Chemie an der Fakultät für Pharmazie der UCM. Seine Forschungsinteressen konzentrieren sich auf Wirkstoff- und Protein-Transportsysteme auf der Basis geordneter mesoporöser Materialien.



Daniel Arcos wurde 1971 in Madrid geboren. Er arbeitet gegenwärtig als Postdoktorand („Ramón-y-Cajal“-Stipendiat) an der UCM. Seit dem Abschluss seiner Dissertation 2002 über die Synthese und Evaluierung bioaktiver Gläser und Glaskeramiken hat er Strukturuntersuchungen an siliciumhaltigen Hydroxyapatiten durchgeführt. Seine Forschung ist derzeit auf mesoporöse Materialien für biomedizinische Anwendungen gerichtet.

zeigen oder nicht. Diese Systeme sind sehr vorteilhaft, wenn hochtoxische Wirkstoffe beteiligt sind.

## 2. Biokompatibilität von DDSs

DDSs müssen mit der physiologischen Umgebung wechselwirken, um ihre Funktionen während der oralen Aufnahme oder der Implantation zu erfüllen. Eine orale Aufnahme erfordert Ungiftigkeit, und bei Implantation müssen diese Systeme als Biomaterialien betrachtet werden. Biomaterialien sind nicht lebensfähige Materialien, die entweder temporär oder permanent Teil des Körpers werden, um die natürlichen Funktionen der lebenden Gewebe oder Organe wiederherzustellen, zu verbessern oder zu ersetzen. Deshalb ist die einwandfreie Funktion des implantierten Materials durch seine langfristige biologische Verträglichkeit limitiert, was ein dynamischer wechselseitiger Vorgang ist und die zeitabhängige Wirkung des Wirts auf das Material und die des Materials auf den Wirt umfasst. Die Biokompatibilität eines implantierten Materials beruht zudem auf mehreren Parametern, welche die Implantationsstelle, die Gestalt und Größe des Materials sowie seine Oberflächenchemie betreffen.<sup>[11]</sup>

Die Sequenz der biologischen Reaktionen, die ablaufen, wenn ein Material dem Blut ausgesetzt ist, beginnt mit der

raschen Adsorption bestimmter Proteine auf der Oberfläche des Materials. Abhängig von der Art der Proteine erfolgt anschließend die Adhäsion von Thrombozyten. Danach schützen Immun- und Entzündungszellen den Körper, indem sie das fremde Material in einer faserigen Kapsel isolieren. Einkapselung bedeutet hier keineswegs einen nichtbiokompatiblen Zustand, sondern kann als normale Reaktion betrachtet werden. Doch die Kollagenkapsel bildet eine Barriere für die Diffusion des eingekapselten Wirkstoffs in das umgebende Gewebe sowie für Nährstoffe für die eingekapselten Zellen. Die Aktivierung anhaftender Thrombozyten wiederum führt zur Bildung von Thromben auf der Oberfläche. Fast alle Biomaterialien verursachen Oberflächen-induzierte Thrombosen, die – neben den medizinischen Komplikationen durch die Thromben – die Profile der Wirkstoffabgabe beeinflussen.

Implantierbare DDS-Materialien sollten eine adäquate Kombination aus der gewünschten biologischen Antwort und der Freisetzung von Wirkstoffen gegen die Entzündungs- und Einkapselungsvorgänge bereitstellen.<sup>[12]</sup> Zu den biologisch verträglichen Biomaterialien gehören die Systeme auf Siliciumdioxidbasis,<sup>[13–15]</sup> die Biokompatibilität von Siliciumdioxid-Nanokugeln, die mit zellulären Systemen wechselwirken, wurde nachgewiesen.<sup>[16]</sup> Ebenso wurde gezeigt, dass die Oberflächenfunktionalisierung von MCM-41-Nanopartikeln die Endozytose des Materials reguliert, ein wichtiger Faktor für den Transport in Zellen.<sup>[17]</sup>

Die Osteointegration ist ein grundlegender Faktor, wenn es um die Einführung implantierbarer DDSs als dauerhafte Knochenimplantate geht. Während der Wirkstoff freigesetzt wird, findet am Implantat sowohl der Matrixabbau als auch das Einwachsen in das Gewebe statt. Letzteres geht mit der Abscheidung von Calcium- und Phosphat-Ionen auf der Materialoberfläche einher, um eine schlecht kristallisierte Apatitphase, die der anorganischen Phase von Knochen ähnlich ist, abzulagern.<sup>[18,19]</sup> Diese Reaktionsfolge modifiziert die Kinetik der Wirkstoff-Freisetzung in Bezug auf andere „inerte“ Systeme wie PMMA-Kügelchen. Dieses als Bioaktivität bekannte Phänomen ist ein Vorteil gegenüber den derzeit verwendeten Systemen auf Polymerbasis. Alle diese Oberflächenreaktionen, die die Biokompatibilität und Bioaktivität beeinflussen, müssen vor der Verabreichung eines DDS in Betracht gezogen werden.

### 3. Der Einfluss von Textureigenschaften

#### 3.1. Die Porengröße

Wenn man mesoporöse Materialien als DDSs in Erwähnung zieht, ergibt sich eine wesentliche Frage: Wie lassen sich Wirkstoffe in eine mesoporöse Matrix einlagern? Gewöhnlich geschieht dies durch Eintauchen der Matrix in eine hochkonzentrierte Wirkstofflösung und anschließendes Trocknen. Dieser Vorgang beruht daher hauptsächlich auf der Adsorptionsfähigkeit der mesoporösen Materialien. Die Porengröße des mesoporösen Materials entscheidet über die Größe des Moleküls, das in den Mesoporen adsorbiert werden kann. Die Adsorption von Molekülen in der mesoporö-

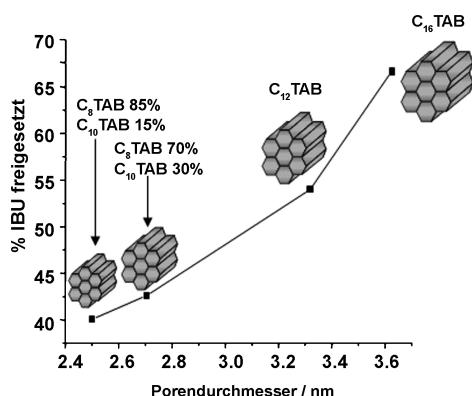
sen Matrix wird daher durch Größenselektivität reguliert. Allgemein reichen schon Poren durchmesser, die geringfügig größer sind als die Dimensionen der Wirkstoffmoleküle (Verhältnis Porengröße/Wirkstoffgröße > 1), um die Adsorption des Wirkstoffs im Innern der Poren zu ermöglichen. Eines der wichtigsten Kennzeichen mesoporöser Materialien ist, dass die Durchmesser der Mesoporen von 1.5 bis zu mehreren 10 Nanometern eingestellt werden können, und zwar durch Verändern der Tensidkettenlänge, Verwenden von Polymerstruktur-dirigierenden Agentien oder Solubilisieren von Hilfsstoffen in Micellen.<sup>[20,21]</sup> Diese unterschiedlichen Methoden ermöglichen es, mesoporöse Materialien so maßzuschneidern, dass sie entweder kleine Moleküle oder aber Makromoleküle wie Proteine aufnehmen können.

Mesoporöse Materialien zeigen Molekularsiebeigenschaften für verhältnismäßig große Moleküle. Hata et al. beschrieben 1999, dass Taxol, ein Krebstherapeutikum, in mesoporösem Siliciumdioxid vom FSM-Typ adsorbiert wird, wenn die Porengröße mehr als 1.8 nm betrug.<sup>[22]</sup> Obwohl dieses System nicht als DDS vorgesehen war, waren die Untersuchungen richtungsweisend für die Forschung auf diesem Gebiet. Diese Autoren betrachteten die Molekularsiebeigenschaften mesoporöser Siliciumdioxide und die Polarität des Lösungsmittels erstmals als wichtige Faktoren für die Beladung mit Wirkstoffen. Werden aber mesoporöse Materialien als DDS konzipiert, dann übt die Porengröße nicht nur eine Molekularsiebfunktion aus, sondern kontrolliert auch die Geschwindigkeit der Wirkstoff-Freisetzung. Als MCM-41 erstmals als DDS<sup>[5]</sup> geprüft wurde, verwendete unsere Forschungsgruppe  $C_{12}TAB$  und  $C_{16}TAB$  als strukturdirigierende Agentien ( $C_{12}TAB$  = Dodecyltrimethylammoniumbromid,  $C_{16}TAB$  = Hexadecyltrimethylammoniumbromid). Das MCM-41 mit den größeren Poren, das mit  $C_{16}TAB$  erhalten wurde, hatte nach 24 h in simulierter Körperflüssigkeit (simulated body fluid, SBF) 68% des geladenen Ibuprofens (IBU) freigesetzt. Dagegen gab im gleichen Zeitraum das mit  $C_{12}TAB$  erhaltene MCM-41 nur 55% des Wirkstoffs ab.

Weitere Untersuchungen bestätigten die Funktion der Porengröße als Kontrollfaktor beim Wirkstofftransport.<sup>[23]</sup> Wird IBU in MCM-41 mit Poren durchmessern zwischen 2.5 und 3.6 nm eingelagert, nimmt die Freisetzungsgeschwindigkeit mit der Porengröße zu (Abbildung 1).

Das Konzept, nach dem die Porengröße die Kinetik der Freisetzung reguliert, ist nicht nur auf zweidimensionale (2D) hexagonale Strukturen wie MCM-41 anwendbar, sondern auch auf dreidimensionale (3D) kubische Strukturen wie mesoporöse MCM-48-Materialien. Unsere Arbeitsgruppe hat die Einlagerung von IBU in MCM-48-Molekularsiebe untersucht, die eine kubische Elementarzelle mit  $Ia3d$ -Symmetrie und eine Porengröße von 3.6 nm aufweisen, sowie in LP- $Ia3d$  mit gleicher Symmetrie, aber einer Porengröße von 5.7 nm.<sup>[24]</sup> Nach Modellierung der Freisetzungsdigramme mit einem Higuchi-Modell<sup>[25]</sup> stellten wir fest, dass sich IBU von LP- $Ia3d$  schneller löste, was darauf hindeutet, dass der Porengrößeneffekt auch bei mesoporösen DDSs dieser Symmetrieordnung auftritt.

Andersson et al. berücksichtigten zusätzliche Faktoren, die die Porosität und die Kinetik der Freisetzung beeinflussen.<sup>[26]</sup> Sie beschrieben den Einfluss der Porenkonnektivität



**Abbildung 1.** Der von MCM-41 nach 24 h in SBF freigesetzte IBU-Anteil, aufgetragen als Funktion des Porendurchmessers. Die verwendeten Tenside sind jeweils angegeben. C<sub>8</sub>TAB = Trimethyloctylammoniumbromid; C<sub>10</sub>TAB = Decyltrimethylammoniumbromid.

und –geometrie sowie des Matrixabbaus in wässrigen Medien und den Porengrößeneffekt. Die Stabilität der Porenstruktur variiert in Abhängigkeit von der thermischen Behandlung (die die Dicke der Siliciumdioxidwände bestimmt), und folglich ändert sich die Kinetik der Wirkstoff-Freisetzung während des Prozesses. Strukturen mit käfigartigen oder gewellten Poren (die im Wesentlichen äquivalent sind zu größeren Poren, die durch kleinere Fenster verbunden sind) scheinen sehr gute Matrices für eine Langzeit-Wirkstoffabgabe zu sein.

Qu et al.<sup>[27]</sup> berichteten kürzlich über die Freisetzung von Captopril aus mehreren hexagonalen 2D-Strukturen (MCM-41<sub>12</sub>, MCM-41<sub>16</sub> und SBA-15). Sie beschrieben den Einfluss der Porengröße auf die kinetischen Prozesse: nicht nur auf die Kinetik der Wirkstoff-Freisetzung, sondern auch auf die Kinetik der Beladung (die maximal adsorbierte Wirkstoffmenge hängt von der Oberflächengröße ab). Sie wiesen auch darauf hin, dass der Einfluss der Porengröße nur dann bewertet werden kann, wenn die Morphologie auf der Mikrostrukturgebene ähnlich ist. Wenn beispielsweise die Mikrostruktur der Matrix aus kleinen kugelförmigen Teilchen (120–250 nm) besteht, wird der Wirkstoff schneller freigesetzt als bei größeren stabförmigen Partikeln (von 20 µm Länge), unabhängig von der Größe der Mesoporen. Unsere Arbeitsgruppe berichtete über ähnliche wichtige makroskopische Unterschiede bei der Freisetzung von Amoxicillin aus Pulver- und scheibenförmigen Proben.<sup>[28]</sup>

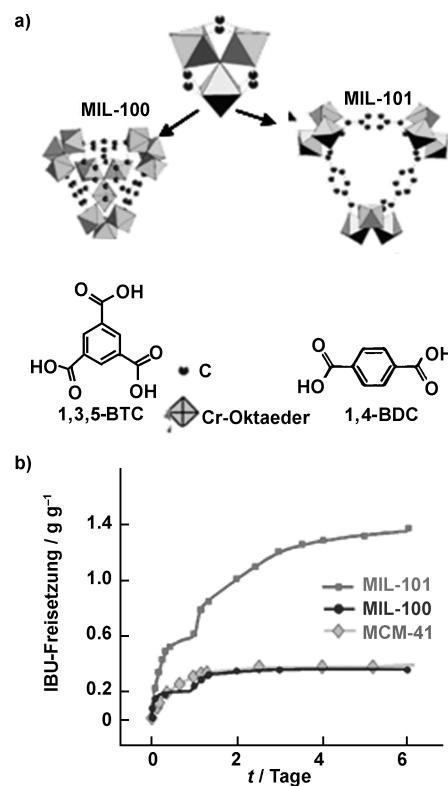
Adsorptionsexperimente mit Alendronat<sup>[29]</sup> (kleines Molekül) und Albumin<sup>[30]</sup> (Makromolekül) auf SBA-15 weisen darauf hin, dass sehr große oder sehr kleine Werte für das Verhältnis Wirkstoffmolekülgröße/Porengröße hinderlich sind, wenn große Wirkstoffmengen eingelagert werden sollen.

### 3.2. Oberflächengröße

Wie in Abschnitt 3.1 erwähnt, sind für die Wirkstoffbeladung hauptsächlich die Adsorptionseigenschaften mesoporöser Materialien entscheidend. Daher wird die Oberfläche zum bestimmenden Faktor für die Menge des adsorbierten Wirkstoffs. Allgemein ist es günstig, große Mengen an Phar-

mazeutika aufzunehmen oder wenigstens die Wahl zu haben, hohe oder niedrige Dosen eines Wirkstoffs in die Matrix einzulagern. Letzteres kann auf zwei Arten erfolgen: durch Vergrößern/Verkleinern der Oberfläche oder durch Modifizieren der Affinität zwischen Oberfläche und Wirkstoff. Der erste Ansatz betrifft das Ausmaß der für die Wirkstoffmoleküle zugänglichen Oberfläche. Solange die Porengröße ein Eindringen des Wirkstoffs in die Matrix zulässt, gilt: je größer die Oberfläche, desto größer die adsorbierte Wirkstoffmenge. Der Endgehalt an Wirkstoff kann sehr empfindlich von der Oberflächengröße  $S_{BET}$  abhängen. Wir synthetisierten MCM-41 und SBA-15 (beide hexagonale 2D-Strukturen) mit Werten von 1157 bzw. 719  $m^2 g^{-1}$ . Wurden beide Matrices unter den gleichen Bedingungen mit Alendronat beladen, erhielten wir maximale Beladungen von 139  $mg g^{-1}$  für MCM-41 und von 83  $mg g^{-1}$  für SBA-15.<sup>[29]</sup> Der  $S_{BET}$ -Wert korreliert somit eng mit der maximal möglichen Beladung der Matrixoberfläche.

In den letzten Jahren wurde ein Hybridweg zu Wirkstoff-Transportsystemen beschrieben, der die große und regelmäßige Porosität mesoporöser Materialien mit dem Vorliegen organischer Gruppen im Gerüst kombiniert.<sup>[31]</sup> Die dabei erhaltenen Verbindungen sind metall-organische Gerüste (MOFs, metal-organic frameworks) mit großen  $S_{BET}$ -Werten, hohen Wirkstoffbeladungen und kontrollierter Freisetzung. Diese Materialien werden als MIL (Materials Institute Lavoisier) bezeichnet; die Strukturen von MIL-100 und MIL-101 zeigt Abbildung 2a.



**Abbildung 2.** a) Die Strukturen von MIL-100 und MIL-101, aufgebaut aus Chromoktaeder-Trimeren sowie 1,3,5-BTC (Benzol-1,3,5-tricarbonsäure) bzw. 1,4-BDC (Benzol-1,4-dicarbonsäure). b) Freisetzung von IBU aus MIL-101, MIL-100 und MCM-41 in Abhängigkeit von der Zeit.

MIL-100 und MIL-101 haben Oberflächen von 3340 bzw. 5510  $\text{m}^2\text{g}^{-1}$ , die drei- bis fünfmal größer sind als die für die anorganischen mesoporösen MCM-41-Materialien gemessenen  $S_{\text{BET}}$ -Werte. Zudem kann MIL-100 350  $\text{mg g}^{-1}$  IBU adsorbieren und MIL-101 unter den gleichen Bedingungen 1400  $\text{mg g}^{-1}$ . Diese Unterschiede werden den Porengrößen und Struktureffekten zugeschrieben, besonders den Dimensionen der Zugangsfenster zu den Hohlräumen, die bei MIL-101 größer sind. Das Verhalten dieser Materialien wurde auch mit dem von Siliciumdioxid-basiertem MCM-41 ( $S_{\text{BET}} = 1157 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ ) verglichen. MCM-41- und MIL-100-Materialien zeigten sehr ähnliche IBU-Dosierungen und Kinetiken, während der Wirkstoffgehalt von MIL-101 viermal größer ist als der von MCM-41. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass diese Adsorptionsniveaus eine Folge der großen Oberflächen sind, die durch die externen Mikroporen entstehen, da die IBU-Moleküle hauptsächlich außerhalb der Zeotyp-Architektur festgehalten werden. Dieser Adsorptionsmechanismus weicht von dem in Siliciumdioxid-basierten mesoporösen Materialien ab, die kleinere  $S_{\text{BET}}$ -Werte haben, aber zugängliche Mesoporen für die Wirkstoffspeicherung und -Freisetzung aufweisen.

In Abbildung 2b werden die IBU-Freisetzungsprofile von beiden MIL-Materialien und MCM-41 verglichen. Da vermutet wird, dass der Hauptteil des Wirkstoffs in den äußersten Mikroporen der MIL-Materialien adsorbiert und nur ein kleiner Teil in den geschlossenen Hohlräumen der Mesoporen zurückgehalten wird, sollte die Wirkstoff-Freisetzung einer anderen Kinetik folgen als bei MCM-41. In Einklang damit lassen die Freisetzungsprofile der MIL-Materialien zwei Bereiche erkennen, entsprechend der Freisetzung aus den Mikro- und aus den Mesoporen. MCM-41 dagegen zeigt nur ein exponentielles Freisetzungsprofil, da der Wirkstoff im Wesentlichen in den Mesoporenkanälen fixiert ist.

Die Freisetzung aus MCM-41 und MIL-100 verläuft sehr ähnlich, obwohl sich die Gesamtoberflächen unterscheiden, während die Freisetzung aus MIL-101, mit mehr offenen Mesoporen, größer ist (Abbildung 2b). Dieser Unterschied beruht vermutlich hauptsächlich auf der Wechselwirkung der IBU-Moleküle mit den Terephthaleinheiten im Innern der Hohlräume, die die Wirkstoffmoleküle zurückhalten können und dann freisetzen, wenn die Mikroporenfenster frei sind, d.h., wenn der an der äußeren Oberfläche adsorbierte Wirkstoff schon abgegeben ist.

Das Profil der IBU-Freisetzung aus dieser Art von Material könnte wegen der besonderen Eigenschaften von MOF-Matrizes interessant sein, doch chromhaltige MIL-Materialien sind nicht biokompatibel; eisenhaltige MOFs der gleichen Struktur werden gegenwärtig entwickelt.

### 3.3. Porenvolumen

Die Oberflächengröße und der Poredurchmesser sind entscheidende Faktoren für die Wirkstoffadsorption und -Freisetzung in implantierbaren Wirkstoff-Transportsystemen auf Keramikbasis. Die Wechselwirkung mit dem eingelagerten Wirkstoff geschieht über die äußerste Mesoporenoberfläche der nahezu unlöslichen porösen Gerüstsubstanzen. Da

die Poren im Allgemeinen weniger als 15 nm und die Oberflächen ungefähr 1000  $\text{m}^2\text{g}^{-1}$  groß sind, liegen die Porenvolumina im Bereich von  $2.0 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$ . Die Wirkstoff-Mesoporen-Wechselwirkung ist ein Oberflächenphänomen; unter den Beladungsbedingungen können aber schwache Wirkstoff-Wirkstoff-Wechselwirkungen auftreten und zum Auffüllen der Poren führen. In diesem Fall wird die Menge des adsorbierten Wirkstoffs entscheidend durch das Porenvolumen bestimmt. Vor kurzem wurde beschrieben, dass mehrere aufeinander folgende Beladungen mit Wirkstoff in geordneten mesoporösen Materialien eine stärkere Befüllung der Mesoporen zur Folge hatten, was erhöhten intermolekularen Wirkstoff-Wechselwirkungen innerhalb der Poren hohlräume zugeschrieben wurde; in einem solchen Fall könnten größere Porenvolumina zu höheren Wirkstoffbeladungen führen.<sup>[32]</sup>

## 4. Funktionalisierung mesoporöser Wirkstoff-Transportsysteme

Die Hauptstrategie bei der Entwicklung mesoporöser Siliciumdioxid-Materialien als DDSs ist die Modifizierung oder Funktionalisierung der Oberfläche durch organische Gruppen.<sup>[33,34,56,58]</sup> Dadurch ergeben sich zahlreiche Möglichkeiten, die Adsorption und Freisetzung von Wirkstoffen zu steuern. Mesoporöses Siliciumdioxid zeigt eine hohe Dichte an Silanolgruppen, die zur Erzeugung funktionalisierter Oberflächen durch Aufpropfen organischer Silane ((RO)<sub>3</sub>SiR') genutzt werden können. Abbildung 3 enthält einige der meistverwendeten funktionellen Gruppen und mehrere Wirkstoffe, die bisher in diesen Systemen eingesetzt wurden.

Die Wirkstoff-Freisetzung kann auf mehrere Arten gesteuert werden. Am besten entwickelt ist die Erhöhung der Wirkstoff-Oberflächen-Wechselwirkung. Zu diesem Zweck wird die Oberfläche mit chemischen Gruppen funktionalisiert, die die Wirkstoffmoleküle über Ionenbindungen oder Estergruppen anknüpfen können.<sup>[35]</sup> Einer der bestuntersuchten Fälle ist die Adsorption von IBU auf funktionalisierten Matrices. IBU wurde in diese Systeme unter der Annahme eingeführt, dass seine Carboxygruppe an die Silanolgruppen auf der Oberfläche bindet (Abbildung 4). Diese Situation tritt in nichtfunktionalisierten Matrices jedoch nicht ausschließlich auf, da auch Wirkstoff-Wirkstoff-Wechselwirkungen vorhanden sind, die zur Bildung von IBU-Dimeren führen.<sup>[36]</sup> Diese dimere Struktur wird durch eine intermolekulare Wasserstoffbrücke zwischen den Carboxygruppen gebildet. NMR-Untersuchungen von Babonneau et al.<sup>[37,38]</sup> zeigten eine hohe Mobilität der IBU-Moleküle, die mit dem Verhalten von Molekülen, die an die Porenwand von mesoporösem Siliciumdioxid gebunden sind, nicht zu vereinbaren ist. Dagegen ist diese Mobilität in Einklang mit Dimeren, die an der Oberfläche physisorbiert sind, und erklärt auch den anfänglichen steilen Anstieg (burst effect) bei der Freisetzung, der bei diesen Systemen vorherrscht.

Gänzlich anders erfolgt die Bindung von IBU, wenn die Oberfläche funktionalisiert ist. Unsere Arbeitsgruppe<sup>[39]</sup> und danach Song et al.<sup>[40]</sup> beschrieben die Funktionalisierung von MCM-41 bzw. SBA-15 mit Aminogruppen als wirksame

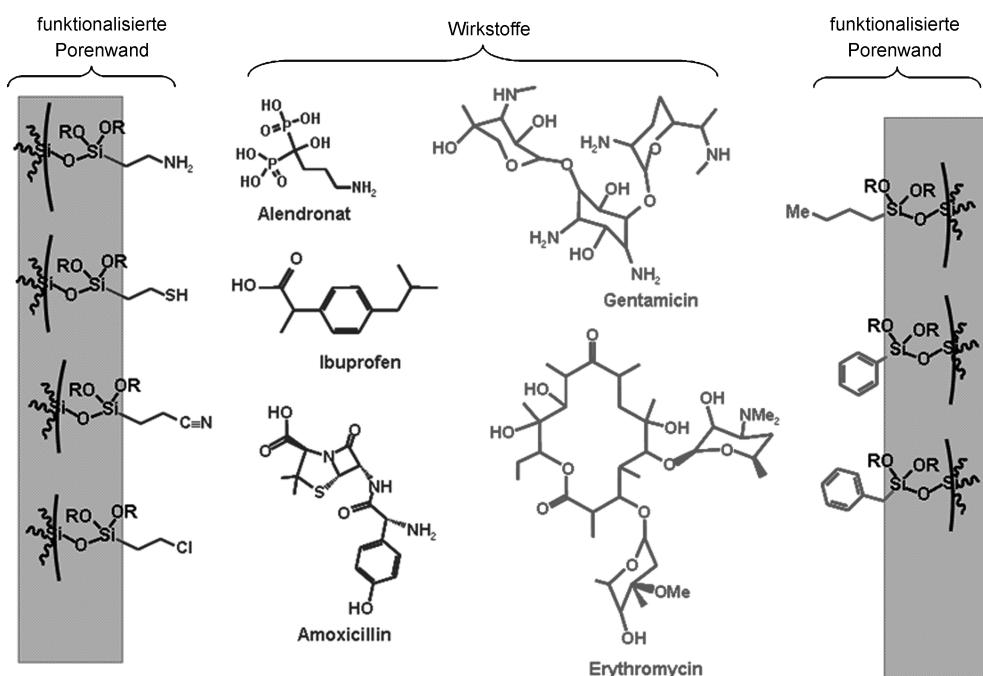


Abbildung 3. Funktionalisierung der Porenwand in mesoporösen Siliciumdioxid-Materialien und Strukturen von Wirkstoffen, die in diesen Systemen eingesetzt wurden.

Aminogruppen auf der Matrixoberfläche ermöglicht es, die Freisetzungsgeschwindigkeit von IBU aus aminofunktionalisierten SMMs (SMM = mesoporöse Siliciumoxidmaterialien) effektiv zu steuern. Diese Aussage wird auch durch eine NMR-Analyse<sup>[37,38]</sup> gestützt, nach der die IBU-Moleküle fest an die Oberfläche gebunden sind, weil die ionischen Wirkstoff-Oberflächen-Wechselwirkungen stärker sind als die Wasserstoffbrücken in den IBU-Dimeren.

Ionische Wechselwirkungen entstehen auch mit Wirkstoffmolekülen, die Aminogruppen enthalten, wenn sie an Carbonsäure-funktionali-

siertes mesoporöses Siliciumdioxid binden. Unlängst beschrieben Tang et al. die Adsorption von Famotidin an Carbonsäure-funktionalisierte MSU-Materialien (MSU = Michigan State University).<sup>[41]</sup> Die Carboxylierung erfolgte über die säurekatalysierte Hydrolyse von Cyangruppen, und die Befunde dieser Autoren demonstrieren, dass die Adsorption von Famotidin hauptsächlich vom Grad der Funktionalisierung abhängt.

Die bisher beschriebenen Studien legen nahe, dass die Funktionalisierung im Anschluss an die Synthese (d.h. die Funktionalisierung nach dem Entfernen des Tensids) zu besseren Ergebnissen führt als die Cokondensationsmethode.<sup>[39,40]</sup> Zeng et al. regten jedoch kürzlich eine Diskussion dieses Themas an: Sie stellten fest, dass mit der Cokondensationsmethode DDSs erhalten wurden, die infolge des höheren Ordnungsgrades und der gleichmäßigen Verteilung funktioneller Gruppen eine bessere Wirkstoff-Freisetzungsgeschwindigkeit aufwiesen als mit postsynthetischen oder solvothermalen Verfahren erhaltene DDSs.<sup>[42,43]</sup>

Unsere Forschungsgruppe beschrieb vor kurzem mesoporöse, auf Siliciumdioxid basierende aminofunktionalisierte MCM-41- und SBA-15-Materialien, die Alendronat zur Knochenreparatur oder -regeneration enthalten.<sup>[44]</sup> Alendronat gehört zur Familie der Bisphosphonate, die die Knochenresorption durch Osteoklasten hemmen (Abbildung 5). In beiden Systemen wurden die Oberflächen der Porenwände mit Aminogruppen modifiziert. Nach 24 h in einer wässrigen Alendronatlösung zeigten die aminomodifizierten Materialien eine fast dreimal höhere Wirkstoffbeladung als die unmodifizierten Materialien. Dieses unterschiedliche Verhalten konnte durch die unterschiedliche chemische Wechselwirkung der Alendronat-Phosphonatgruppen mit den Silanolgruppen in den unmodifizierten Materialien und den Ami-

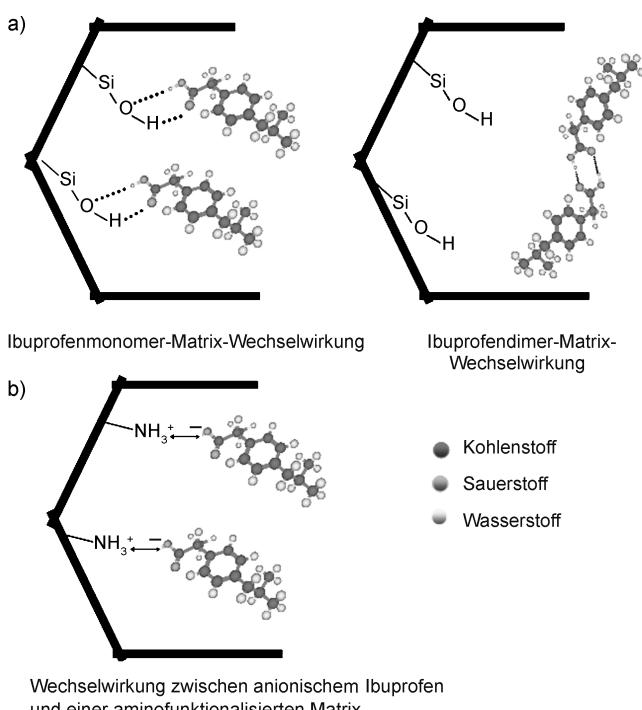
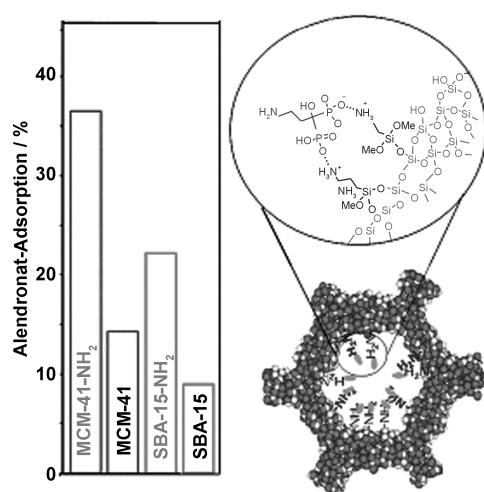


Abbildung 4. Bindung von IBU an ein mesoporöses Siliciumdioxid-Material. a) Nichtfunktionalisierte Matrix: IBU kann durch schwache Wasserstoffbrücken zwischen seiner Carbonsäureeinheit und den Silanolgruppen (links) gebunden werden und wird auch als an der Oberfläche physisorbiertes Dimer gefunden (rechts). b) Aminofunktionalisierte Matrix: IBU wird über stärkere Ionenbindungen zwischen Carboxylat- und Ammoniumeinheiten mit der Porenwand verknüpft.

Methode zur Kontrolle der IBU-Freisetzung. Die ionische Wechselwirkung zwischen den IBU-Carboxygruppen und den



**Abbildung 5.** Links: maximale Beladung mit Alendronat in geordneten mesoporösen Materialien. Rechts: chemische Bindung zwischen Alendronat und aminofunktionalisierten mesoporösen Materialien.

nogruppen, die in den modifizierten Materialien die Oberfläche der Mesoporenwände überziehen, erklärt werden.

Unter den Beladungsbedingungen (pH 4.8) ist die Wechselwirkung zwischen der Silanolgruppe im Substrat und der Phosphonatgruppe des adsorbierten Wirkstoffs schwächer als die zwischen der Amino- und der Phosphonatgruppe. Die Adsorption von Alendronatmolekülen auf den aminomodifizierten Materialien betrug 22 (SBA-15-NH<sub>2</sub>) bzw. 37% (MCM-41-NH<sub>2</sub>). Diese Beladungen mit Adrenolat sind deutlich höher als die mit den unmodifizierten Materialien erhaltenen: 8% bei SBA-15 und 14% bei MCM-41. Diese Arbeit zeigte, dass sowohl die Menge an adsorbiertem Bisphosphonat als auch die Geschwindigkeit seiner Freisetzung durch Modifikation der Oberfläche der Porenwände mit organischen Gruppen moduliert werden können. Bei physiologischem pH-Wert (pH 7.4) bewirken die Polaritätsunterschiede zwischen Siliciumdioxidoberfläche und Bisphosphonat oder zwischen PrNH<sub>2</sub>-bedeckter Oberfläche und Bisphosphonat eine schwächere Bindung der adsorbierten Moleküle, die dann langsam ins Medium abgegeben werden.

Eine zweite Strategie zur effizienten Kontrolle der Wirkstoff-Freisetzung nutzt die Funktionalisierung der Oberfläche mit hydrophoben Spezies. In diesem Fall werden nicht unbedingt die Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und Oberfläche verstärkt, sondern der Wirkstofftransport aus der Matrix gehindert, da das wässrige Medium nicht leicht in die Poren eindringen kann. Diese Strategie wurde vor kurzem durch mehrere Autoren entwickelt. Unsere Arbeitsgruppe beschrieb die kontrollierte Freisetzung von Erythromycin (einem Makrolid-Antibiotikum) aus funktionalisiertem SBA-15,<sup>[45]</sup> dessen Oberfläche durch Behandeln der mesoporösen Matrix mit Trimethoxyoctylsilan oder Trimethoxyoctadecylsilan mit Octyl- bzw. Octadecyleinheiten modifiziert war. Für das mesoporöse SBA-15 hatte dies eine Abnahme der effektiven Porengröße und eine geringere Benetzungbarkeit der Oberfläche durch wässrige Lösungen zur Folge. Wir konnten die Geschwindigkeit der Erythromycin-Freisetzung effektiv kontrollieren: Die Octadecyl-funktionalisierte Probe

zeigte zum Beispiel eine um eine Größenordnung niedrigere Freisetzungsgeschwindigkeit als nichtfunktionalisiertes SBA-15.

Andere Autoren erhielten ähnliche Ergebnisse mit mesoporösen Materialien, die durch Silylierung modifiziert waren. Captopril<sup>[46]</sup> und Ibuprofen<sup>[47]</sup> wurden eingelagert, und in beiden Fällen war die Wirkstoffbeladung nach der Silylierung geringer. Es kann jedoch eine wohldefinierte kontrollierte Wirkstoff-Freisetzung erzielt werden, indem man die Oberflächeneigenschaften mesoporöser Siliciumdioxid-Materialien durch Regulierung des Silyierungsgrades maßschneidert. In Tabelle 1 sind einige der bisher beschriebenen Matrix-Wirkstoff-Systeme sowie die damit erreichten Wirkstoffbeladungen aufgeführt.

**Tabelle 1:** Wirkstoffe, Adsorptionsbedingungen und maximale Beladung mit adsorbiertem Wirkstoff in SiO<sub>2</sub>-basierten mesoporösen Materialien.

Wirkstoff	mesoporöse Matrix	Lösungsmittel	max. Beladung [%]	Lit.
Taxol	FSM	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	6	[22]
Ibuprofen	MCM-41 <sub>12</sub> <sup>[a]</sup>	Hexan	23	[5]
Ibuprofen	MCM-41 <sub>16</sub> <sup>[b]</sup>	Hexan	34	[5]
Ibuprofen	MCM-41 <sub>12</sub> -NH <sub>2</sub> <sup>[a,c]</sup>	Hexan	23	[39]
Ibuprofen	MCM-41 <sub>16</sub> -NH <sub>2</sub> <sup>[b,c]</sup>	Hexan	33	[39]
Ibuprofen	MCM-48	Hexan	28.7	[24]
Ibuprofen	LP- <i>Ia3d</i> <sup>[d]</sup>	Hexan	20.1	[24]
Gentamicin	SBA-15	Wasser	20	[75]
Gentamicin	PLGA-SiO <sub>2</sub> <sup>[e]</sup>	Wasser	22.4	[76]
Gentamicin	PLGA-SiO <sub>2</sub> <sup>[e]</sup>	Wasser	45.6	[76]
Erythromycin	MCM-48	Acetonitril	28	[24]
Erythromycin	LP- <i>Ia3d</i> <sup>[d]</sup>	Acetonitril	28	[24]
Erythromycin	LP- <i>Ia3d</i> -C8 <sup>[d,f]</sup>	Acetonitril	12	[24]
Erythromycin	SBA-15	Acetonitril	34	[45]
Erythromycin	SBA-15-C8 <sup>[f]</sup>	Acetonitril	13	[45]
Erythromycin	SBA-15-C18 <sup>[g]</sup>	Acetonitril	18	[45]
Erythromycin	MCM-41	Acetonitril	29	[45]
Alendronat	MCM-41	Wasser	14	[44]
Alendronat	MCM-41-NH <sub>2</sub> <sup>[c]</sup>	Wasser	37	[44]
Alendronat	SBA-15	Wasser	8	[44]
Alendronat	SBA-15-NH <sub>2</sub> <sup>[c]</sup>	Wasser	22	[44]
Aspirin	MCM-41	Wasser	15	[43]
Aspirin	MCM-41-NH <sub>2</sub> <sup>[c]</sup>	Wasser	15	[43]
Amoxicillin	SBA-15	Wasser	24	[28]
Captopril	MCM-41 <sub>12</sub> <sup>[a]</sup>	Wasser	23.6	[27]
Captopril	MCM-41 <sub>16</sub> <sup>[b]</sup>	Wasser	34	[27]
Captopril	SBA-15	Wasser	22.6	[27]
Famotidin	MSU-3 <sup>[h]</sup>	Methanol	20	[47]

[a] C<sub>12</sub>TAB als Tensid verwendet. [b] C<sub>16</sub>TAB als Tensid verwendet. [c] Mit Aminogruppen modifiziert. [d] Dreidimensionales kubisches mesoporöses Material mit *Ia3d*-Symmetrie und großen Poren. [e] Hybridstruktur aus Poly(D,L-lactid-co-glycolid) und mesoporösem Siliciumdioxid. [f] Mit Trimethoxyoctylsilan modifiziert. [g] Mit Trimethoxyoctadecylsilan modifiziert. [h] Mit Carbonsäuregruppen modifiziert.

## 5. Dosierung mit mesoporösen Materialien

Ein sehr wichtiger Aspekt bei Wirkstoff-Transportsystemen ist die tatsächliche Menge an Wirkstoff, die zum Zielort transportiert werden kann, das heißt die Dosierung. Fragen wie „Welche Dosierung muss erreicht werden, wenn mesoporöse Materialien als Tabletten oder Knochenimplantate

formuliert werden?“ entstehen, wenn ein DDS entwickelt wird. Offensichtlich gibt es viele Faktoren, die die geeignete Dosierung bestimmen, einschließlich Patientencharakteristika, Bioverfügbarkeit (bei oraler Verabreichung) und Behandlungsdauer.

Orale DDSs sollten möglichst als einmal täglich zu verabreichende Formulierungen („once-daily“ formulations) konzipiert werden. Unter der Annahme, dass der gesamte Wirkstoff nach einer Kinetik nullter Ordnung freigesetzt wird, sollte die enthaltene Wirkstoffmenge diejenige sein, die für eine tägliche Behandlung indiziert ist. Im Fall von Famotidin konnten zwischen 40 und 500 mg Wirkstoff in einer mesoporösen Tablette von 1.5 g aus einem MSU-Material adsorbiert und aus ihr freigesetzt werden. Die erforderliche Famotidindosis zur Behandlung von Magengeschwüren beträgt 40 mg pro Tag und zur Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms 500 mg pro Tag.<sup>[41]</sup> Ein weiteres Beispiel ist Captopril-beladenes MCM-41.<sup>[46]</sup> Captopril ist ein oral aktiver Inhibitor des Angiotensin konvertierenden Enzyms und wird zur Behandlung von Hypertonie und kongestiver Herzinsuffizienz eingesetzt. Die empfohlene Tagesdosis für Captopril bewegt sich zwischen 50 und 100 mg. Da bis zu 32 % Captopril in MCM-41-Matrizes eingelagert wurden, könnte eine 300-mg-Tablette die maximale Tagesdosis enthalten, und in künstlicher Magenflüssigkeit wurde der Wirkstoff innerhalb von 24 h vollständig freigesetzt.

Bei implantierbaren Transportsystemen für eine Langzeit-Wirkstoffabgabe sind die Verhältnisse anders, und es müssen neue Faktoren bei ihrem Design berücksichtigt werden. Die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs ist im Allgemeinen sehr viel höher als bei oraler Verabreichung, und die Wirkstoff-Freisetzung muss sich über mehrere Tage oder Wochen verteilen. In Tabelle 2 sind einige der DDSs, die als Knochenimplantate diskutiert werden, sowie die Wirkstoffmengen (Dosierungen), die in 10 g des mesoporösen Materials eingelagert werden können, aufgeführt. Diese Mengen wären für eine Implantation bei einem Knochendefekt zum Beispiel infolge einer Fraktur des Oberschenkelknochens (Femur) geeignet. Die Dosierungen pro Implantat wurden aus den

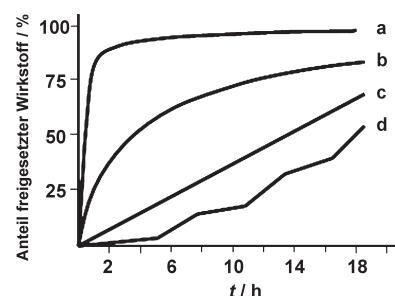
**Tabelle 2:** Mesoporöse Matrices, die für implantierbare (in Knochen) Wirkstoff-Transportsysteme vorgesehen sind, zusammen mit den geeigneten Wirkstoffen, deren Tagesdosis bei anderer Verabreichung und deren Dosierung in der Matrix.

Mesoporöse Matrix	Wirkstoff	Tagesdosis	Dosierung [g] <sup>[c]</sup>
SBA-15	Gentamicin	150–300 mg <sup>[a]</sup>	2
SBA15/PLGA	Gentamicin	150–300 mg <sup>[a]</sup>	4.50
SBA-15	Erythromycin	1.5–3 g <sup>[b]</sup>	3.4
SBA-15	Amoxicillin	1.5–2 g <sup>[b]</sup>	2.50
SBA-15-NH <sub>2</sub>	Alendronat	5–10 mg <sup>[b]</sup>	2
MCM-41-NH <sub>2</sub>	Alendronat	5–10 mg <sup>[b]</sup>	2.5
MCM-41	Ibuprofen	0.9–1.2 g <sup>[b]</sup>	7.0

[a] Empfohlene Dosis bei intravenöser Verabreichung. [b] Oral verabreichte Dosen. Diese Dosen berücksichtigen die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe, die 60, 80, 0.7 und 92 % für Erythromycin, Amoxicillin, Alendronat bzw. Ibuprofen beträgt. [c] Dosierungen in 10 g mesoporösem Siliciumdioxid, der Menge an Siliciumdioxid-basiertem Material, die benötigt wird, um einen Knochendefekt in einer Oberschenkelfraktur zu behandeln. Kleinere periodontale Defekte benötigen gewöhnlich 3–5 g Glasimplantat auf Siliciumdioxidbasis.

Maximalbeladungen (siehe Tabelle 1) berechnet. Nimmt man die tägliche Dosis, die für einen 60-kg-Patienten benötigt wird, dann bedeuten die Beladungskapazitäten (Dosierungen pro Implantat), dass diese mesoporösen DDSs den Wirkstoff über mehrere Tage oder sogar Wochen abgeben könnten und dabei wirksame Dosen an das Knochengewebe liefern würden. Diese Annahme trifft aber nur bei einer geeigneten Freisetzungskinetik zu, da die Funktionsdauer des Systems nicht nur von der adsorbierten Wirkstoffmenge, sondern auch von der Freisetzungsgeschwindigkeit abhängt.

Die häufigsten Freisetzungsprofile für mesoporöse Materialien sind in Abbildung 6 dargestellt. Profil a wird ge-



**Abbildung 6:** Wirkstoffabgabe-Profile mesoporöser Materialien. Für die Beschreibung der Kurven a–d siehe Text.

wöhnlich bei nichtfunktionalisierten Matrices beobachtet, die am Anfang einen sprunghaften Anstieg (burst effect) und anschließend eine sehr langsame Wirkstoffabgabe zeigen.<sup>[5]</sup> Diese Profilart kann zum Beispiel bei akuten Infektionen oder Entzündungen von Nutzen sein, wenn eine sofortige hohe Dosis benötigt wird. Profil b ist mit Diffusions- oder Auflösungsvorgängen verbunden und folgt im Allgemeinen einer Kinetik erster Ordnung bezogen auf die Wirkstoffkonzentration. Ein gutes Beispiel für dieses Profil ist das Alendronat/MCM-41-System.<sup>[44]</sup> Profil c entspricht einer Kinetik nullter Ordnung; das bedeutet, der Freisetzungsvorgang ist nur zeitabhängig. Diese Profilart ist besonders geeignet für Transportsysteme mit einer Langzeitabgabe des Wirkstoffs, für die das System aus Alendronat und aminofunktionalisiertem SBA-15 ein anschauliches Beispiel ist.<sup>[44]</sup> Profil d schließlich repräsentiert ein komplexeres stimuliresponsives System. In solchen Systemen kann die Freisetzungsgeschwindigkeit durch das Verändern externer Parameter (z. B. pH-Wert, Temperatur, Magnetfeld) beeinflusst werden, was ein breites Spektrum an möglichen „intelligenten“ DDSs eröffnet. Dieser Matrixtyp wird im folgenden Abschnitt besprochen.

## 6. Stimuliresponsive Systeme aus mesoporösen Materialien

Mit der Entwicklung mesoporöser Siliciumdioxide für Wirkstoff-Transportsysteme stieg auch das Interesse an einer Kontrolle der Wirkstoffabgabe. In herkömmlichen mesoporösen Systemen folgt die Freisetzung adsorbiertener Moleküle, wie oben beschrieben, normalerweise einem unveränderlichen Mechanismus, der über die Diffusion adsorbiertener Mo-

leküle durch die Mesoporenkanäle in der Siliciumdioxidmatrix beschrieben werden kann. Die Kinetik der Freisetzung kann daher mit den Fickschen Diffusionskoeffizienten interpretiert werden, die von den charakteristischen Eigenschaften des Moleküls und der Siliciumdioxidmatrix abhängen. Für bestimmte Applikationen ist es jedoch notwendig, die Abgabe adsorberter Moleküle durch Reize aus der Umgebung wie pH- und Temperaturänderungen oder Licht zu modulieren. Überdies erfordern viele ortsselektive Transportsysteme, wie jene für hochtoxische Tumortherapeutika, null Freisetzung vor dem Erreichen der Zielzellen oder des Zielgewebes.

Die aktuelle Forschung konzentriert sich auf das Design geordneter mesoporöser Materialien mit bestimmten funktionellen Gruppen, die auf Änderungen in der Umgebung reagieren und so das Adsorptions- und Freisetzungsvorverhalten modifizieren. In den letzten Jahren wurden mehrere geordnete mesoporöse Materialien mit der Fähigkeit, auf externe Stimuli zu reagieren, entwickelt. Xiao und Mitarbeiter haben zum Beispiel pH-responsive Träger entwickelt, in denen Polykationen durch ionische Wechselwirkungen mit anionischen, Carbonsäure-modifiziertem SBA-15 verknüpft sind.<sup>[48]</sup> Die Polykationen fungieren als geschlossene Schranken, um den Wirkstoff innerhalb der Mesoporen zu speichern (Abbildung 7). Wenn die ionisierten Carboxygruppen als Reaktion auf eine pH-Wertänderung protoniert werden, lösen sich die Polykationen von der Oberfläche, und der Wirkstoff wird aus den Mesoporen entlassen.

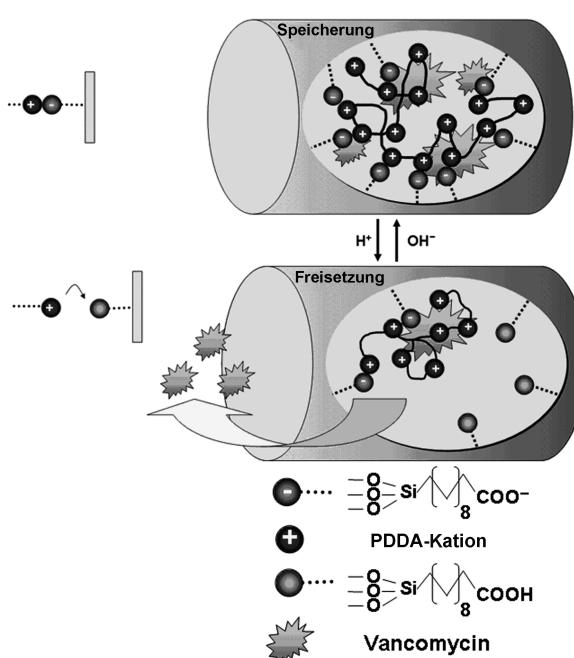
Thermoresponsive mesoporöse Materialien wurden als Hybridsysteme entwickelt, in denen die anorganische Siliciumdioxidphase mit thermisch aktiven Polymeren wie Poly(*N*-isopropylacrylamid) (PNIPAm) kombiniert wird, um schwammartige Phasen herzustellen.<sup>[49]</sup> Die Schwammphasen

entstehen durch Selbstorganisation amphiphiler Template während der Bildung der mesoporösen anorganischen Materialien. Sie bestehen aus einer dreidimensionalen Zufallspackung einer mehrfach verbundenen Doppelschicht aus Tensid und Cotensid, die den Raum in zwei mit Lösungsmittel gefüllte Unterräume teilt, und ähneln der Liposomstruktur. Die Porengröße und der Abstand zwischen benachbarten Silicatschichten in der porösen Struktur wurden durch Verändern der hydrophilen Domäne, z.B. durch Variieren der Wassermenge, gesteuert. Wirkstoffe konnten in die schwammartigen mesoporösen Domänen, die als Reservoirien dienen, eingelagert werden, und die Wirkstoff-Freisetzung konnte durch zirkuläres, thermisch induziertes Schrumpfen des Polymers, das die Öffnung der Poren reguliert, kontrolliert werden.

Geordnete mesoporöse Wirkstoff-Transportsysteme, die auf externe Magnetfelder reagieren, wurden unter anderem durch direktes Einkapseln magnetischer Nanopartikel in das mesoporöse Siliciumdioxid erhalten. Diese Materialien können als magnetische Nanovektoren verwendet werden, und sie basieren gewöhnlich auf Magnetit oder sogar Eisen, umhüllt von mesoporösem Siliciumdioxid.<sup>[50]</sup> Eine weitere interessante Methode beruht auf dem Abdecken (capping) der Mesoporen mit magnetischen Nanopartikeln, die wahlweise platziert und entfernt werden können. Die mesoporösen Materialien für diese Systeme wurden durch Cokondensation mit Mercaptopropylsilanen und anschließende Verknüpfung an den SH-Gruppen mithilfe von 2-Carboxyethyl-2-pyridyldisulfid synthetisiert, um säurefunktionalisiertes mesoporöses Siliciumdioxid zu erhalten. Die Mesoporeneingänge der MCM-41-Materialien wurden dann mit magnetischen  $Fe_3O_4$ -Nanopartikeln verschlossen, indem das säurefunktionalisierte Siliciumdioxid in eine Suspension mit Magnetit-Nanoteilchen und dem einzulagernden Test-Wirkstoff gebracht wurde. Wenn die verschlossenen Materialien Magnetfeldern ausgesetzt wurden, die geeignet waren, die magnetischen Nanopartikel zu entfernen, wurde der adsorbierte Wirkstoff freigesetzt. Der Mechanismus zur kontrollierten Freisetzung basiert in diesem System auf der Reduktion der Disulfidbrücken zwischen den magnetischen  $Fe_3O_4$ -Nanopartikeln und dem Thiol-funktionalisierten mesoporösen Siliciumdioxid-Material durch reduzierende Agentien wie Dihydroliponsäure oder Dithiothreitol.<sup>[51]</sup>

Die Modifizierung des Poreneingangs durch Bedeckung wurde auch mit nichtmagnetischen Nanopartikeln wie CdS erreicht, die über Disulfidbrücken mit dem Thiol-funktionalisierten Siliciumdioxid verknüpft sind.<sup>[16]</sup> Lin und Mitarbeiter wiederum haben einen Porenverschluss mit Polyamidoamin-(PAMAM)-Dendrimeren beschrieben.<sup>[52]</sup> Die PAMAM-Verschlüsse dienten als ein nichtvirales Reagens zur Gentransfektion, um der Plasmid-DNA eines verstärkt grün fluoreszierenden Proteins (*Aequorea victoria*) zu ermöglichen, eine Zellmembran durch Endozytose zu durchqueren und dann freigesetzt zu werden. Die freigesetzte Plasmid-DNA wird zum Zellkern transportiert, um grün fluoreszierende Proteine zu produzieren.

Es wurde eine Modifizierung der Poren mit langen organischen Molekülen über eine supramolekulare Route unter Verwendung von Rotaxanmolekülen beschrieben.<sup>[53,54]</sup> Diese



**Abbildung 7.** Auf der Wechselwirkung zwischen negativ geladenen Carbonsäure-modifizierten SBA-15-Stäben und Polykationen (PDDA) beruhendes Wirkstoff-Transportsystem mit pH-responsiver Speicherung und Freisetzung.

Systeme wirken als Nanoventile und funktionieren über einen selektiven Redoxprozess, der die Struktur der gebundenen Rotaxanmoleküle verändert, um so den Zugang zu den Mesoporen zu „öffnen“ oder zu „schließen“. Die Mesoporeneingänge können auch durch andere organische Funktionalitäten verändert werden, um supramolekulare mesoporöse Materialien zu erhalten, die auf verschiedene chemische Signale antworten.<sup>[55]</sup>

Licht geeigneter Wellenlänge kann in modifizierten mesoporösen Siliciumdioxid-Materialien zum Auslösen von Wirkstoff-Freisetzung oder sogar molekularer Erkennung eingesetzt werden. Lin et al. kombinierten die Siebwirkung der mesoporösen Siliciumdioxidmatrix und die Möglichkeit, die Porenoberfläche mit passenden photosensitiven organischen Gruppen zu modifizieren, mit dem Ziel, dass nur kleine Moleküle mit bestimmten Gruppen durch die Mesoporen diffundieren und mit den modifizierten Porenwänden reagieren können.<sup>[56]</sup> Mit diesem System werden Moleküle abhängig von ihren Fluoreszenzeigenschaften auf den Porenwänden adsorbiert und gespeichert, ungeachtet ihrer Freisetzung von der Matrix. Fujiwara et al. entwickelten ein photokontrolliertes System für Anwendungen mit direkter Wirkstoff-Freisetzung, das auf mit Cumaringruppen modifizierten Poreneingängen basiert. Diese Gruppen dimerisieren reversibel bei UV-Bestrahlung mit Wellenlängen größer 310 nm und bilden bei anschließender Bestrahlung mit kürzeren Wellenlängen (ca. 250 nm) die monomere Form zurück. Wenn die dimere Form von Cumarin auf der Oberfläche mesoporöser Siliciumdioxidsysteme wie MCM-41 aufgepfropft wird, verringert sie die effektive Porengröße der Matrix und behindert so die Adsorption von Molekülen, aber auch ihre Freisetzung aus den Porenhöhlräumen. Entsprechende Bestrahlung des Materials „öffnet“ den Eingang zu den Poren, und die adsorbierten Wirkstoffe können freigesetzt werden.<sup>[57,58]</sup>

## 7. Mesoporöse Siliciumdioxid-Nanopartikel als DDSs

Neben der Art des Poresystems und der Größe, Gestalt und Konnektivität des mesoporösen Materials kann die Morphologie der Mesophase von großer Wichtigkeit sein. Einfache Morphologien mit kurzen, ungehinderten Weglängen, wie kleine Kugeln und kristallartige Partikel sowie kurze, gerade Stäbe, eignen sich für Anwendungen, die durch Diffusionsprozesse im Partikelinnern begrenzt sind, wie Katalyse, Trennung, Einschluss von Gastmolekülen und Modifizierung der inneren Oberfläche. Daher wurde die gezielte Einstellung der Morphologie von mesoporösem Siliciumdioxid<sup>[59–63]</sup> und von mesoporösen Organosilikaten<sup>[64]</sup> umfassend untersucht. Die meisten Methoden beruhen auf dem Verändern der Synthesebedingungen, z. B. der Siliciumdioxidquelle, der Art der Tenside, Coteside, Cosolventien und Additive sowie der Gesamtzusammensetzung der Synthesemischung.

Regelmäßige Morphologien bieten mehrere Vorteile für die Wirkstoffadsorption und -abgabe. So zeigen geordnete mesoporöse Materialien mit ungleichmäßiger makroskopischer Morphologie zwar eine kontinuierliche Wirkstoff-Frei-

setzung, aber ihre Wirkstoff-Speicherkapazität ist ziemlich gering und die Wirkstoffabgabe unregelmäßig. Eine Strategie zur Überwindung dieser Nachteile ist die Synthese nanometergroßer hohler mesoporöser Siliciumdioxid-Kugeln mit Porenkanälen, die von der Außenseite zum inneren hohlen Kern vordringen.<sup>[65,66]</sup> Solche Materialien können auch in Gegenwart organischer Moleküle während der Templatreaktion synthetisiert werden, um geordnete mesoporöse Nanokugeln mit wumartigen Poren herzustellen, die als Wirkstoff-Transportsysteme verwendet werden können,<sup>[67]</sup> wobei die Kontrolle der äußeren Morphologie am wichtigsten ist. Organische Polymere wie Polystyrol, Polymethylmethacrylat<sup>[68]</sup> und Polyvinylpyrrolidon sind eingesetzt worden, um die hohle Struktur der Nanokugeln zu beeinflussen.<sup>[69]</sup> So erhaltene hohle Nanokugeln zeigen allgemein eine höhere Speicherkapazität als unregelmäßige makroskopische Partikel mit ähnlichen mesoporösen Strukturen. Zudem haben Lin und Mitarbeiter die regelmäßige Kugelform von Nanoteilchen mit einigen stimuliresponsiven Systemen kombiniert, um zu mesoporösen Nanokugeln mit einstellbarer Wirkstoff-Freisetzung zu gelangen.<sup>[70]</sup> Schließlich wurden kürzlich Siliciumdioxid-Micellen-Hybridnanokugeln als Novekturen für Wirkstoffe oder andere Biomoleküle entwickelt.<sup>[71]</sup>

Zusätzlich zu hohlen Nanokugeln wurden auch makroskopische sphärische mesoporöse Partikel mit einem Fluorokohlenstoff-Tensid als Templat synthetisiert. Die für diese Materialien benötigten schwach sauren Bedingungen fördern die langsame Hydrolyse der Siliciumdioxid-Vorstufen, die sich mit Triblockcopolymer-Templaten zu wohldefinierten Mesphasen anordnen. Die Strukturen und Porengrößen dieser mithilfe von Templaten gebildeten mesoporösen Nanokugeln hängen vom Copolymerotyp und von der Menge an organischen Additiven ab. Gleichzeitig umgeben die Fluorokohlenstoff-Tenside die Siliciumdioxid-Nanopartikel über  $S^+X^-I^+$ -Wechselwirkungen ( $S^+$  = Tensid), wodurch sie das Wachstum der mesoporösen Kugeln begrenzen.<sup>[72]</sup> Weiterhin wurde die Steuerung der Wirkstoffadsorption und -Freisetzung mit reinen mesoporösen Siliciumpartikeln<sup>[73]</sup> (erhalten durch Anodisierung in HF-Lösungen) untersucht; hier verringert allerdings das Fehlen einer Porenordnung die molekulare Selektivität und folglich die Leistung bei der Wirkstoffabgabe.

## 8. Zusammenfassung und Ausblick

Während der letzten fünf Jahre haben sich immer mehr Arbeitsgruppen mit der Synthese von mesoporösen Materialien für Wirkstoff-Transportsysteme beschäftigt. Dieses Gebiet ist gegenwärtig eines der offensichtlichsten Beispiele für den Wissenstransfer zwischen den Materialwissenschaften und biomedizinischen Anwendungen, und seine Entwicklung bietet aussichtsreiche Möglichkeiten für bessere medizinische Behandlungen. Mesoporöse Materialien mit null vorzeitiger Freisetzung scheinen eine sehr gute Alternative zu konventionellen Systemen für die orale Verabreichung hochtoxischer Medikamente zu sein. Mehrere der hier vorgestellten stimuliresponsiven Materialien ermöglichen es, die Kinetik der

Wirkstoff-Freisetzung zu beschleunigen oder zu verlangsamen, ungeachtet eines potenziellen Effekts durch null vorzeitige Freisetzung. Dass die Kinetik der Wirkstoff-Freisetzung hier durch externe Stimuli kontrolliert werden kann, eröffnet ein weites Feld für mögliche Langzeittherapien.

Dieser Kurzaufsatz erfasst auch jene SMMs, die als implantierbare Wirkstoff-Transportsysteme für harte Gewebe vorgesehen sind. Das Biokeramik-Verhalten dieser Materialien ermöglicht ihre Verwendung zur Reparatur von Knochendefekten mit dem zusätzlichen Nutzen der Freisetzung geeigneter Wirkstoffe, um den Knochenreparaturprozess zu unterstützen. Diese Transportsysteme erhöhen daher die Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen im Knochengewebe relativ zu oralen Formulierungen und füllen eine Lücke, wo herkömmliche Polymersysteme nicht verwendet werden können.

Wir haben die Entwicklung mesoporöser DDSs seit 2001 aufgezeigt – seit MCM-41 als ein Wirkstoff-Transportsystem vorgeschlagen wurde. Dabei sind zwei Aspekte wichtig: erstens ein besseres Verständnis der für die Wirkstoffadsorption und -Freisetzung wesentlichen Parameter und zweitens die Entwicklung neuer DDSs durch Oberflächenfunktionalisierung und, in einigen Fällen, elegante stimuliresponsive Systeme. Ausgehend von der Annahme, dass wir bei einem Verständnis der Parameter, die die Wirkstoffadsorption und -Freisetzung bestimmen, für jeden Wirkstoff spezifische Matrices maßschneidern können, wurden bedeutende Anstrengungen unternommen, um die Porosität und die Oberfläche mesoporöser Materialien gezielt einzustellen. Die Rolle, die die Abnahme des Porendurchmessers in funktionalisierten Materialien spielt, ist ebenfalls ein Thema für weitere Diskussionen. Mehrere Autoren haben die Oberfläche mit unpolaren Spezies funktionalisiert, um so die Geschwindigkeit der Wirkstoff-Freisetzung herabzusetzen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass eine solche Funktionalisierung auch zu einer Verringerung der Porengröße führt. Diese Verringerung sollte ebenfalls als ein Faktor zur Kontrolle der Wirkstoff-Freisetzung betrachtet werden. Die Kinetik der Wirkstoffabgabe kann empfindlich von der Porengröße abhängen, besonders bei den Wirkstoffen, deren Größe im Bereich des Porendurchmessers liegt.

Viele Bemühungen waren auf die Entwicklung unterschiedlicher Porenstrukturen gerichtet. Gegenwärtig können große Makromoleküle in Hohlräumen eingeschlossen werden, die für ihre Adsorption und Freisetzung geeignet sind. In diesem Zusammenhang wird die Entwicklung käfigartiger oder als „Klempners Albtraum“ bezeichneter Porenstrukturen eine wichtige Rolle spielen. Ein zweiter Parameter, der mit der Porosität verbunden ist und der für die Wirkstoffadsorption und -Freisetzung berücksichtigt werden sollte, ist der Poreneingang. Von Zhao und Mitarbeitern durchgeführte Studien haben gezeigt, dass die Immobilisierung von Enzymen in Materialien mit käfigartigen Strukturen und großen Eingängen einfacher gelingt.<sup>[21]</sup>

Pharmafirmen und Gerätehersteller suchen aktiv nach neuen Produkten, die Wirkstoff und Gerät kombinieren und dabei die vorhandenen Wirkstoff- und Geräteprodukte nutzen. In den nächsten Jahren werden wir die Expansion der biologischen Therapie miterleben, die zur Entwicklung zahlreicher aktiver therapeutischer Agentien (z. B. monoklonaler

Antikörper, Wirkstoffe auf Peptid- und Proteinbasis, Gentherapie) führen wird. Bisher hat die Entwicklung biologischer Therapien basierend auf biotechnologisch behandelten Proteinen mehr als 60 Wirkstoffe ergeben, die in den letzten 20 Jahren von der US Food and Drug Administration zugelassen wurden, und es wird geschätzt, dass derzeit ungefähr 360 weitere zur Behandlung von mehr als 200 Krankheiten klinisch getestet werden.

Allgemeine pharmakokinetische und pharmakodynamische Prinzipien lassen sich genauso auf biotechnologische Agentien anwenden wie auf herkömmliche kleine Wirkstoffmoleküle. Die makromolekulare Struktur der biotechnologischen Wirkstoffe und die Tatsache, dass die meisten von ihnen identisch oder ähnlich zu endogenen Molekülen sind, führen jedoch zu neuen Problemen hinsichtlich der Pharmakokinetik, woraus dann Probleme bei der Bioverfügbarkeit resultieren.<sup>[74]</sup> Neue mesoporöse Träger, die diese Art von Produkten aufnehmen, schützen und an der vorgesehenen Stelle gezielt abgeben können, könnten in diesen neuen Therapien eine wesentliche Rolle spielen.

*Wir danken allen Mitgliedern unseres Forschungsteams, die zu den hier vorgestellten Ergebnissen beigetragen haben und deren Namen im Literaturteil aufgeführt sind. Außerdem danken wir der Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT) (MAT-2005-01486) und der Comunidad de Madrid (S-0505/MAT/0324) für finanzielle Unterstützung.*

Eingegangen am 2. November 2006,  
veränderte Fassung am 3. Mai 2007  
Online veröffentlicht am 13. September 2007

Übersetzt von Dr. Margit Knauer, Bensheim

- [1] V. P. Torchilin, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2005**, *4*, 145–160.
- [2] J. W. Yoo, C. H. Lee, *J. Controlled Release* **2006**, *112*, 1–14.
- [3] M. Malmsten, *Soft Mater.* **2006**, *2*, 760–769.
- [4] M. Vallet-Regí, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5934–5943.
- [5] M. Vallet-Regí, A. Rámila, R. P. del Real, J. Pérez-Pariente, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 308–311.
- [6] C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, *Nature* **1992**, *359*, 710.
- [7] D. Zhao, J. Feng, Q. Huo, N. Melosh, G. H. Fredrickson, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *Science* **1998**, *279*, 548–552.
- [8] Y. Sakamoto, T. W. Kim, R. Ryoo, O. Terasaki, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5343–5346; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5231–5234.
- [9] Q. Huo, D. I. Margolese, U. Ciesla, D. G. Demuth, P. Feng, T. E. Gier, P. Sieger, A. Firouzi, B. F. Chmelka, F. Schüth, G. D. Stucky, *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 1176.
- [10] E. Fournier, C. Passirani, C. N. Montero-Menei, J. P. Benoit, *Biomaterials* **2003**, *24*, 3311–3331.
- [11] H. Park, K. Park, *Pharm. Res.* **1996**, *13*, 1770–1776.
- [12] L. Tang, J. W. Eaton, *Am. J. Clin. Pathol.* **1995**, *103*, 466–471.
- [13] P. Kortesuo, M. Ahola, S. Karlsson, I. Kangasniemi, A. Yli-Urpo, J. Kiesvaara, *Biomaterials* **2000**, *21*, 193–198.
- [14] S. Chia, J. Urano, F. Tamanoi, B. Dunn, J. I. Zink, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6488–6489.
- [15] S. Radin, G. El-Bassyouni, E. J. Vresilovic, E. Schepers, P. Du-cheyne, *Biomaterials* **2005**, *26*, 1043–1052.
- [16] C. Y. Lai, B. G. Trewyn, D. M. Jeftinija, K. Jeftinija, S. Xu, S. Jeftinija, V. S.-Y. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4451–4459.

- [17] I. Slowing, B. G. Trewyn, V. S.-Y. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14792–14793.
- [18] M. Vallet-Regí, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5934–5943.
- [19] X. Yan, C. Yu, X. Zhou, J. Tang, D. Zhao, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6106–6110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5980–5984; A. López-Noriega, D. Arcos, I. Izquierdo-Barba, Y. Sakamoto, O. Terasaki, M. Vallet-Regí, *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 3137–3144.
- [20] J. S. Beck, J. C. Vartuli, W. J. Roth, M. E. Loewenowicz, C. T. Kresge, K. D. Schmitt, C. T. W. Chu, D. H. Olson, E. W. Shepard, S. B. McCullum, J. B. Higgins, J. L. Schlenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10834–10843.
- [21] J. Fan, C. Yu, F. Gao, J. Lei, B. Tian, L. Wang, Q. Luo, B. Tu, W. Zhou, D. Zhao, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3254–3258; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3146–3150.
- [22] H. Hata, S. Saeki, T. Kimura, Y. Sugahara, K. Kuroda, *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 1110–1119.
- [23] P. Horcajada, A. Rámila, J. Pérez-Pariente, M. Vallet-Regí, *Micropor. Mesopor. Mater.* **2004**, *68*, 105–109.
- [24] I. Izquierdo-Barba, A. Martínez, A. L. Doadrio, J. Pérez-Pariente, M. Vallet-Regí, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2005**, *26*, 365–373.
- [25] T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.* **1963**, *52*, 1145–1147.
- [26] J. Andersson, J. Rosenholm, S. Areva, M. Linden, *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4160–4167.
- [27] F. Ou, G. Zhu, S. Huang, S. Li, J. Sun, D. Zhang, S. Qiu, *Microporous Mesoporous Mater.* **2006**, *92*, 1–9.
- [28] M. Vallet-Regí, J. C. Doadrio, A. L. Doadrio, I. Izquierdo-Barba, J. Pérez-Pariente, *Solid State Ionics* **2004**, *172*, 435–439.
- [29] M. Vallet-Regí, F. Balas, M. Colilla, M. Manzano, *Drug Metab. Lett.* **2007**, *1*, 37–40.
- [30] M. Manzano, F. Balas, A. Civantos, M. Vallet-Regí, *Proceedings of the 20th European Conference on Biomaterials*, Nantes, September, **2006**.
- [31] G. Ferey, C. Mellot-Draznieks, C. Serre, F. Millange, J. Dutour, S. Surble, I. Margiakaki, *Science* **2005**, *309*, 2040–2042; C. Serre, F. Millange, C. Thouvenot, M. Nogues, G. Marsolier, D. Louer, G. Ferey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13519–13526; P. Horcajada, C. Serre, M. Vallet-Regí, M. Sebbar, F. Taulelle, G. Férey, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6120–6124; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5974–5978.
- [32] T. Azaïs, C. Tourné-Péteilh, F. Aussenac, N. Baccile, C. Coelho, J.-M. Devoisselle, F. Babonneau, *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 6382–6390.
- [33] M. Vallet-Regí, *Dalton Trans.* **2006**, 5211–5220.
- [34] F. Hoffmann, M. Cornelius, J. Morell, M. Fröba, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3290–3328; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3216–3251.
- [35] C. Tourné-Péteilh, D. Brunel, S. Bégu, B. Chiche, F. Fajula, D. A. Lerner, J. M. Devoisselle, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1415.
- [36] N. Shankland, C. C. Wilson, A. J. Florence, P. J. Cox, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1997**, *53*, 951–954.
- [37] F. Babonneau, L. Yeung, N. Steunou, C. Gervais, A. Rámila, M. Vallet-Regí, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **2004**, *31*, 219–223.
- [38] F. Babonneau, L. Camus, N. Steunou, A. Ramila, M. Vallet-Regí, *Mater. Res. Soc.* **2003**, *775*, 3261–3266.
- [39] B. Muñoz, A. Rámila, J. Pérez-Pariente, I. Díaz, M. Vallet-Regí, *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 500–503.
- [40] S. W. Song, K. Hidajat, S. Kawi, *Langmuir* **2005**, *21*, 9568–9575.
- [41] Q. Tang, Y. Xu, D. Wu, Y. Sun, *J. Solid State Chem.* **2006**, *179*, 1513–1520.
- [42] W. Zeng, X. F. Qian, J. Yin, Z. K. Zhu, *Mater. Chem. Phys.* **2006**, *97*, 437–441.
- [43] W. Zeng, X. F. Qian, Y. B. Zhang, J. Yin, Z. K. Zhu, *Mater. Res. Bull.* **2005**, *40*, 766–772.
- [44] F. Balas, M. Manzano, P. Horcajada, M. Vallet-Regí, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8116–8117.
- [45] J. C. Doadrio, E. M. B. Sousa, I. Izquierdo-Barba, A. L. Doadrio, J. Pérez-Pariente, M. Vallet-Regí, *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 462–467.
- [46] F. Qu, G. Zhu, S. Huang, S. Li, S. Qiu, *ChemPhysChem* **2006**, *7*, 400–406.
- [47] Q. Tang, Y. Xu, D. Wu, Y. Sun, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 474–475.
- [48] Q. Yang, S. Wang, P. Fan, L. Wang, Y. Di, K. Lin, F.-S. Xiao, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 5999–6003.
- [49] J. H. Chang, C. H. Shim, B. J. Kim, Y. Shin, G. J. Exarhos, K. J. Kim, *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 634–637.
- [50] M. Arruebo, M. Galán, N. Navascués, C. Téllez, C. Marquina, M. R. Ibarra, J. Santamaría, *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 1911–1919.
- [51] S. Giri, B. G. Trewyn, M. P. Stellmacher, V. S.-Y. Lin, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5166–5172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5038–5044.
- [52] D. R. Radu, C.-Y. Lai, K. Jeftinija, E. W. Rowe, S. Jeftinija, V. S.-Y. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13216–13217.
- [53] R. Hernández, H. R. Tseng, J. W. Wong, J. F. Stoddart, J. I. Zink, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3370–3371.
- [54] T. D. Nguyen, H. R. Tseng, P. C. Celestre, A. H. Flood, Y. Liu, J. F. Stoddart, J. I. Zink, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 10029–10034.
- [55] A. B. Descalzo, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, K. Hoffmann, K. Rurack, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6068–6093; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5924–5948.
- [56] V. S.-Y. Lin, C.-Y. Lai, J. Huang, S.-A. Song, S. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11510–11511.
- [57] N. K. Mal, M. Fujiwara, Y. Tanaka, T. Taguchi, M. Matsukata, *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 3385–3394.
- [58] N. K. Mal, M. Fujiwara, Y. Tanaka, *Nature* **2003**, *421*, 350–352.
- [59] J. Fan, J. Lei, L. Wang, C. Yu, B. Tu, D. Zhao, *Chem. Commun.* **2003**, 2140–2141.
- [60] D. Zhao, J. Sun, Q. Li, G. D. Stucky, *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 275–279.
- [61] H. Yang, N. Coombs, G. A. Ozin, *Nature* **1997**, *386*, 692–695.
- [62] C. Yu, J. Fan, B. Tian, D. Zhao, G. D. Stucky, *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 1742–1745.
- [63] A. Sayari, B.-H. Han, Y. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14348–14349.
- [64] M. P. Kapoor, S. Inagaki, *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 3509–3514.
- [65] Y. Zhu, J. Shi, W. Shen, X. Dong, J. Feng, M. Ruan, Y. Li, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5213–5217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5083–5087.
- [66] Y. Li, J. Shi, H. Chen, Z. Hua, L. Zhang, M. Ruan, J. Yan, D. Yan, *Microporous Mesoporous Mater.* **2003**, *60*, 51–56.
- [67] N. E. Botterhuis, Q. Sun, P. C. M. M. Magusin, R. A. van Santen, N. A. J. M. Sommerdijk, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1448–1456.
- [68] J.-F. Chen, H.-M. Ding, J.-X. Wang, L. Shao, *Biomaterials* **2004**, *25*, 723–727.
- [69] Y. Zhu, J. Shi, H. Chen, W. Shen, X. Dong, *Microporous Mesoporous Mater.* **2005**, *84*, 218–222.
- [70] J. A. Gruenhagen, C. Y. Lai, D. R. Radu, V. S.-Y. Lin, E. S. Yeung, *Appl. Spectrosc.* **2005**, *59*, 424–431.
- [71] Q. Huo, J. Liu, L.-Q. Wang, Y. Jiang, T. N. Lambert, E. Fang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6447–6453.
- [72] Y. Han, J. Y. Ying, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 292–296; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 288–292.
- [73] J. Salonen, L. Laitinen, A. M. Kaukonen, J. Tuura, M. Björkqvist, T. Heikkilä, K. Vähä-Heikkilä, J. Hirvonen, V.-P. Lehto, *J. Controlled Release* **2005**, *108*, 362–374.
- [74] L. Tang, A. M. Persky, G. Hochhaus, B. Meibohm, *J. Pharm. Sci.* **2004**, *93*, 2184–2204.
- [75] A. L. Doadrio, E. M. B. Sousa, J. C. Doadrio, J. Pérez-Pariente, I. Izquierdo-Barba, M. Vallet-Regí, *J. Controlled Release* **2004**, *97*, 125–132.
- [76] J. M. Xue, M. Shi, *J. Controlled Release* **2004**, *98*, 209–217.