

双模型介孔 SiO₂ 二次孔结构对布洛芬装载和释放性能的影响

高 琳, 孙继红, 李育珍, 任 博

(北京工业大学 环境与能源工程学院, 北京 100022)

摘 要: 通过调整制备过程中的搅拌速度合成了具有不同二次孔结构的双模型介孔 SiO₂ 纳米材料(BMMs), 进而通过 3-(2-氨基乙基氨基)丙基三甲氧基硅烷对其表面修饰, 以布洛芬为模型药物, 重点考察了组装与缓释性能, 并根据 Korsmeyer - Peppas 方程分析其释放动力学行为. 采用 XRD、TEM、N₂ 吸附脱附曲线以及元素分析等多种表征手段, 结果表明通过改变搅拌速度可以改变正硅酸乙酯的水解和缩聚速度, 从而直接影响 BMMs 一级孔结构的有序度和由颗粒堆积而成的二级孔大小. 选用布洛芬作为药物模型, BMMs 一级孔结构主要影响其药物的组装性能, 二级孔结构则主要影响药物分子的缓释行为, 二级孔越大, 释放速率越快.

关 键 词: 双模型介孔; SiO₂; 布洛芬; 装载; 释放

中图分类号: O69

文献标识码: A

Influence of Bimodal Mesopores Large Pore Structure on Ibuprofen Loading and Delivery Property

GAO Lin, SUN Ji-Hong, LI Yu-Zhen, REN Bo

(College of Energy Environmental & Engineering, Beijing University of Technology, Beijing 100022, China)

Abstract: Three kinds of bimodal mesopores silica-based nanomaterials (BMMs) with different accumulated pores structure were synthesized by tuning the stirring rate in the preparation process and then functionalized with silane coupling agent 3-(2-aminoethylamino) propyltrimethoxysilane (NN-TES). The modified BMMs were used as ibuprofen carriers and their delivery property were studied with Korsmeyer-Peppas model. With the help of XRD, TEM, N₂ adsorption and desorption isotherms and elemental analysis, it indicated that the hydrolysis and condensation polymerization rate of TEOS would be influenced by changing the stirring rate, which resulted in the formation of three kinds of BMMs with different small pores order and large accumulated pores structure. When applying NN-TES modified BMMs as ibuprofen carriers, the ibuprofen loading amount in three different kinds of BMMs were almost the same, while the release rate had great difference from each other. These results demonstrate that the drug loading capacity was affected by the small pores of BMMs, while the large pores of BMMs would influence the drug diffusion behaviors in the mesoporous channels, leading to the increase of release rate with the increment of the large pore size.

Key words: bimodal mesopores; SiO₂; ibuprofen; loading; delivery

收稿日期: 2011-04-26; 收到修改稿日期: 2011-07-13

基金项目: 国家自然科学基金(20851002, 21076003); 国家重点基础研究发展规划项目(2009CB930200); 北京市属市管高等学校人才强教计划(PHR200907105005, 005000543111517); 北京市学术创新团队计划(PHR201107104)
National Natural Science Foundation of China (20851002, 21076003); 973 Program (2009CB930200); Funding Program for Academic Human Resources Development in Institutions of Higher Learning Under the Jurisdiction of Beijing Municipality of China (PHR200907105005, 005000543111517); Funding Program for Academic Innovation Team of Beijing (PHR201107104)

作者简介: 高 琳(1983-), 女, 博士研究生. E-mail: gaolin@email.bjut.edu.cn

通讯作者: 孙继红, 教授. E-mail: jhsun@bjut.edu.cn

近年来, 利用介孔 SiO_2 纳米材料作为药物组装和缓释载体引起了广泛关注^[1-3]. 由于介孔材料具有高比表面积, 孔道规整且孔径可调, 表面易官能团化以及无生理毒性等诸多特点^[4-10], 因此它成为最具潜力的药物缓释载体之一. 到目前为止, 大部分的研究工作主要集中在探索介孔孔道结构, 表面性能以及介孔材料的颗粒形貌对药物组装与缓控释方面的影响^[11-12]. Vallet-Regi 等^[13]采用氨丙基对 MCM-41 进行表面修饰, 获得缓控释性能可控的布洛芬载体. 朱广山等^[14]则深入研究了介孔材料的形貌对布洛芬可控释放的影响. 双模型介孔 SiO_2 纳米材料(BMMs)^[15]是一种新型介孔纳米材料, 与传统 MCM-41 和 SBA-15 相比, 除具有较大的比表面积($700\sim 1000\text{ m}^2/\text{g}$)与孔容积($0.8\sim 1.5\text{ cm}^3/\text{g}$)外, 同时具有类似 MCM-41 均匀孔道的一级孔结构(约 3 nm)和 10~30 nm 左右的二级堆积孔结构. 本课题组前期的研究表明 BMMs 通过表面改性^[16], 有利于药物分子在一级孔道内的吸附, 在药物组装与缓控释方面表现出广泛的应用潜力. 目前国内外多个介孔材料研究小组, 包括 Vallet-Regi^[1, 13, 17]、Lin^[18]、朱广山^[12-14]、施剑林^[19-20]和徐耀^[21]等都在致力于通过调变介孔纳米材料的理化性质, 如孔径、孔容、BET 比表面积、孔道结构和表面修饰等组装手段以及通过控制 pH 值、磁、光、酶、热、氧化还原等释放介质寻求“诱导”缓释. 前期研究表明通过调控介孔纳米材料载体的颗粒大小可以有效控制药物释放速率, 但是大多文献报道的介孔纳米材料载体的球形颗粒大小主要控制在 500 nm~10 μm 范围内^[14, 17, 21], 而对于体内长循环缓释药物载体的球形颗粒大小则一般要求其粒径分布在 20~100 nm. 在上述研究基础上, 本工作主要考察了 BMMs 由不同颗粒大小(<100 nm)堆积而成的二级孔结构对布洛芬组装与缓释性能的影响. 由于颗粒尺寸较小, 其结果对将来应用于细胞水平的药物性能检测具有重要的指导意义. 同时借助 XRD、TEM、 N_2 吸脱附曲线和 FT-IR 以及元素分析等表征手段对其表面改性, 药物组装与缓释行为进行了较深入的研究, 并根据 Korsmeyer-Peppas 方程, 分析了布洛芬的释放动力学行为.

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

D8-ADVANCE 型 X 射线粉末衍射仪(德国 Bruker 公司), JEM-2010 型透射电子显微镜(日本电

子株式会社), NICOMP 380 ZLS 型动态光散射激光粒度仪, UV-2450 紫外-分光光度计(日本岛津公司)和 ASAP 3020 型物理吸附分析仪(美国 Micromeritics 公司). 元素分析采用德国 Elementar 公司的 Vario EL 元素分析仪.

十六烷基三甲基溴化铵(CTAB), 氨水, 正硅酸乙酯(TEOS)(国药集团化学试剂有限公司), 2-甲基-4-(2-甲基丙基)苯乙酸(布洛芬), 3-(2-氨基乙基氨基)丙基三甲氧基硅烷(NN-TES)(Alfa Aesar), 氢氧化钠(北京化工厂), 三氯甲烷, 无水乙醇, 氯化钠, 碳酸氢钠, 氯化钾, 磷酸氢二钾, 六水氯化镁, 无水氯化钙, 无水硫酸钠, 盐酸和三(羟甲基)氨基甲烷(北京化工厂). 实验中所用试剂均为分析纯.

1.2 具有不同二次孔结构的双模型介孔 SiO_2 的合成与功能化

BMMs 的合成参照文献[15], 通过调整转速为 900、600 和 300 r/min 得到具有不同二次孔结构的三种 BMMs, 分别记为 BMMs-1、BMMs-2 和 BMMs-3.

功能化处理参考文献[16]. 将上述三种介孔纳米材料(BMMs-1, BMMs-2 和 BMMs-3)置于真空烘箱中, 120℃真空活化 5 h. 称取 1.0 g 活化后的样品加入 100 mL 三氯甲烷中, 随后加入 4 mL NN-TES, 磁力搅拌 5 h, 过滤, 并用三氯甲烷洗涤, 随后在 80℃下干燥 3 h, 得到氨基功能化介孔纳米材料, 分别标记为 NN-1, NN-2 和 NN-3.

1.3 布洛芬的装载与释放

布洛芬的装载采用浸渍法. 将上述 NN-1、NN-2 和 NN-3 样品分别溶于 50 mL 布洛芬的乙醇溶液中, 其中布洛芬的浓度为 20 mg/mL. 间隔 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、10、12 h 移取 2 mL 混合溶液, 抽滤, 并用 10 mL 无水乙醇洗涤滤饼, 以去除吸附在介孔纳米材料表面的药物分子, 得到装载布洛芬的介孔纳米材料, 分别标记为 I/NN-1、I/NN-2 和 I/NN-3. 稀释滤液并测定吸光度, 用差减法计算布洛芬的装载量.

药物释放在模拟体液(SBF)^[22] (Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Cl^- 、 HCO_3^- 、 HPO_4^{2-} 和 SO_4^{2-} 等离子浓度(10^{-6})分别对应于 142.0, 5.0, 2.5, 1.5, 147.8, 4.2, 1.0 和 0.5)中进行. 分别将 0.1 g I/NN-1、I/NN-2 和 I/NN-3 样品置于 SBF 中, 维持磁力搅拌. 间隔一定时间移取 2 mL 滤液过滤, 洗涤滤饼, 稀释并测定滤液吸光度, 同时向药物释放体系加入 2 mL SBF, 维持释放体系体积不变. 释放结束后得到释放后介孔纳米材料, I/NN-SBF-1、I/NN-SBF-2 和 I/NN-SBF-3.

2 结果与讨论

2.1 XRD 分析

图1给出了三种BMMs的XRD图谱,由图可以看出三种BMMs均在 $2\theta=1.96^\circ$ 左右出现较强的(100)衍射峰,并在 $2\theta=4^\circ$ 左右出现不明显的(110)衍射峰,这一结果与文献报道相似^[15],说明BMMs存在介孔结构.根据布拉格方程可计算出样品具有相近的 d 值(约4.504 nm),说明三种BMMs的一级孔结构基本相似.进一步比较三种BMMs样品的XRD图谱,可以看出其(100)衍射峰强度不同,表现出在合成过程中随着搅拌速度逐渐减慢,其衍射峰强度依次加强,即BMMs-3>BMMs-2>BMMs-1,说明其介孔结构的有序度逐渐升高.按照Davis^[23]和Stucky^[24]等提出的协同作用机理可知,TEOS在发生水解和缩聚反应过程中,搅拌速度的快慢改变了硅酸根离子与模板剂(CTAB)之间的相互作用,从而影响介孔结构的有序性.另外,在制备过程中,实验采用的是磁力搅拌方式,因此在搅拌过程中磁场的变化也会对TEOS溶胶-凝胶粒子的生长过程产生影响,这方面的作用规律正在考察中.

2.2 TEM 分析

图2分别给出了三种BMMs的TEM照片.从图中可以看出三种BMMs的颗粒大小不同,随着搅拌速度减慢,BMMs的颗粒大小呈现出先增大后减小的趋势,即:BMMs-2最大(50~60 nm),BMMs-1次之(40~50 nm),BMMs-3最小(25~35 nm).对样品BMMs-3的TEM照片进行局部放大(如图2(c)插图所示),可以看出其具有均匀的3 nm左右的一级孔道,这一结果与上述XRD图谱分析结果相吻合.为进一步说明BMMs的粒度分布,对样品BMMs-2进行了粒度分析,如图2(b)插图所示,其最可几粒径在

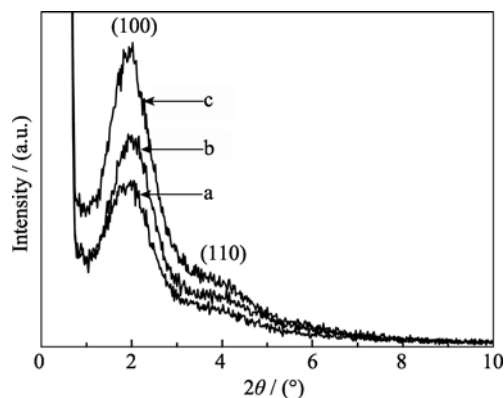


图1 三种BMMs的XRD图谱

Fig. 1 XRD patterns of three kinds of BMMs

(a) BMMs-1; (b) BMMs-2; (c) BMMs-3

57 nm左右,与TEM观察结果一致.造成三种BMMs的颗粒尺寸不同可能与TEOS水解缩聚后形成的硅酸根离子与模板剂(CTAB)之间的相互作用有关.按照协同作用机理^[23-24],BMMs在制备过程中存在着两方面的作用:一方面是TEOS水解缩聚后形成的多聚硅酸盐离子之间的相互作用;另一方面则是由多聚硅酸盐离子与CTAB所形成的溶致液晶之间的相互作用.第一种作用主要与溶胶粒子的形貌和大小有关,第二种作用则决定着溶胶粒子的介孔结构.据报道^[25-26],虽然TEOS在碱性条件下水解速度比缩聚速度慢,有利于粒子的迅速长大,但是,当搅拌速度较慢时不利于TEOS发生充分水解,导致其缩聚反应速度较慢,因此得到的样品(如BMMs-3)颗粒尺寸较小;另一方面较慢的缩聚反应速度有利于溶胶粒子与模板剂(CTAB)之间的相互作用,则第二种作用表现较为明显,所以有利于提高样品(如BMMs-3)介孔结构的有序度.随着搅拌速度逐渐加快,TEOS的水解和缩聚速度加快,第一种作用逐渐占据主导地位,促进了溶胶粒子的长大,

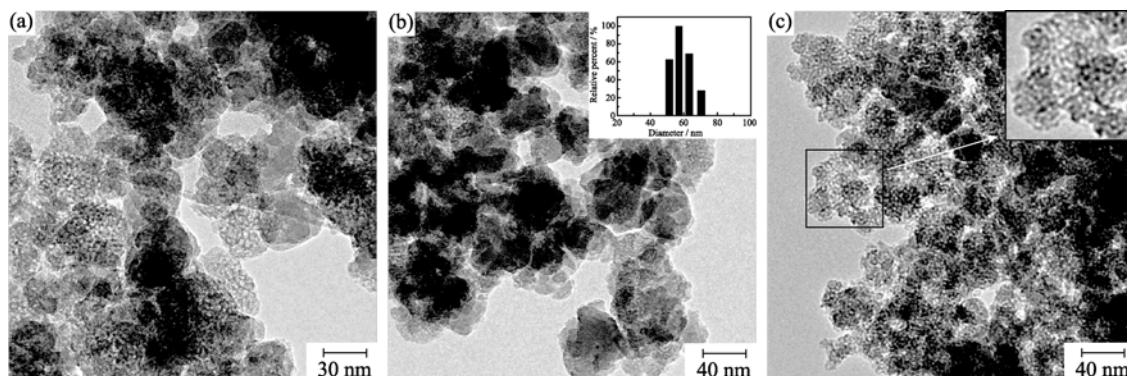


图2 三种BMMs的TEM照片及粒径分布图(插图)

Fig. 2 TEM images of three kinds of BMMs and typical particle size distribution (insert)

(a) BMMs-1; (b) BMMs-2; (c) BMMs-3

但是不利于溶胶粒子与模板剂(CTAB)之间的相互作用,这两方面的共同影响最终导致样品(如BMMs-1)的颗粒尺寸较大而介孔结构的有序度较低。显然,通过调节制备过程中的搅拌速度可以改变上述两种作用力的大小,从而得到具有不同有序度的一级孔结构和颗粒大小不同的BMMs。

2.3 氮气吸附-脱附分析

图 3 给出了三组样品的氮气吸脱附曲线,及其

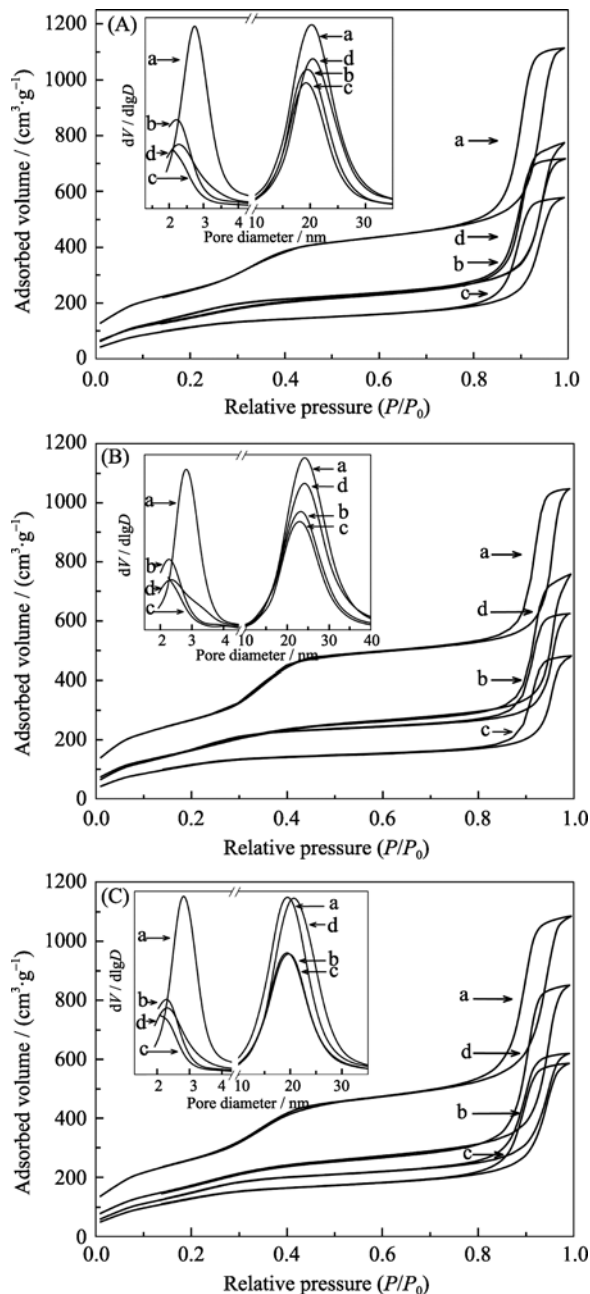


图 3 氮气吸脱附曲线及相应的孔分布图(插图)

Fig. 3 N_2 adsorption-desorption isotherms of three series of BMMs and their corresponding plots of the pore size distribution (insert)

(A) BMMs-1 (a), NN-1 (b), I/NN-1 (c), I/NN-SBF-1 (d); (B) BMMs-2 (a), NN-2 (b), I/NN-2 (c), I/NN-SBF-2 (d); (C) BMMs-3 (a), NN-3 (b), I/NN-3 (c), I/NN-SBF-3 (d)

孔分布图(见插图), 如图所示, 三组样品的氮气吸脱附曲线均为典型的 IV 型等温线, 而且可以明显看出两个滞后环, 即具有双介孔结构^[27]. 由 BJH 模型计算结果(见插图)可知三种 BMMs 的一级孔径均匀, 最可几孔径大约为 2.72 nm, 这一结论与上述 XRD 谱图分析结论一致. 结合 TEM 照片结果可知, 由于三种 BMMs 的颗粒尺寸不同, 由颗粒堆积而成的二级孔最可几孔径存在比较明显的差异(见插图), 如图 3A-a、3B-a 和 3C-a 所示, 分别为 20.9 nm (BMMs-1), 24.8 nm (BMMs-2) 和 18.3 nm (BMMs-3). 进一步说明通过改变 BMMs 合成过程中的搅拌速度, 可以在保持一级孔结构一致的基础上, 得到具有不同二级孔结构的 BMMs.

如图 3A-b、3B-b 和 3C-b 所示, BMMs 表面嫁接 3-(2-氨基乙基氨基)丙基(NN)基团后, 三种样品的吸脱附等温线形状基本未发生改变, 仍然存在两个滞后环, 说明改性后双模型介孔结构依然存在. 但是氮气吸附量均明显下降, 表明它们的比表面积和孔容积由于 NN 基团的引入而减小^[13, 16], 同时在低相对压力区(0.3~0.5)的滞后环明显缩小, 而在高压区的滞后环未发生改变, 表明 NN 基团主要进入 BMMs 的一级孔道中, 而二级孔结构并未发生改变. 由孔分布图可以进一步看出 BMMs-1、BMMs-2 和 BMMs-3 的一级孔最可几孔径分别从 2.73 nm、2.71 nm、2.72 nm 减小到 2.27 nm (NN-1)、2.26 nm (NN-2) 和 2.30 nm (NN-3), 而二级孔最可几孔径则几乎未发生变化, 说明颗粒大小基本不变. 与此同时, 随着 NN 基团的引入, 改性后的 BMMs 比表面积和孔容积分别降至 663 m²/g、1.11 cm³/g (NN-1)、713 m²/g、0.95 cm³/g (I/NN-2) 和 620 m²/g、0.95 cm³/g (I/NN-3), 进一步验证了 NN 基团对一级孔的表面修饰. 装载布洛芬后, 如图 3A-c、3B-c 和 3C-c 所示, 三种样品的一级孔最可几孔径继续减小, 相应的比表面积和孔容积分别下降至 439 m²/g、0.88 cm³/g (I/NN-1)、445 m²/g、0.72 cm³/g (I/NN-2) 和 512 m²/g、0.90 cm³/g (I/NN-3), 而二级孔最可几孔径依然维持不变, 充分说明药物分子主要进入了一级孔道中. 药物释放过程结束后, 如图 3 插图孔分布曲线(d)可见, 三种样品的一级孔最可几孔径分别增大至 2.21 nm (I/NN-SBF-1, 见图 3A-d 插图)、2.23 nm (I/NN-SBF-2, 见图 3B-d 插图) 和 2.20 nm (I/NN-SBF-3, 见图 3C-d 插图), 说明药物释放后 BMMs 仍然具有介孔结构, 这表明 BMMs 是一种良好的药物组装与缓释载体.

2.4 元素分析

为进一步说明 NN 基团的表面改性和布洛芬在

孔道中的组装,通过元素分析对样品进行了表征.以BMMs-2系列为例,改性前BMMs-2的N含量为零,含有微量的C元素(来源于孔道内未焙烧完全的CTAB).通过NN基团功能化处理后,NN-2的C和N元素含量分别增至4.33wt%和10.13wt%,同时C/N摩尔比为2.7,与NN基团的C/N摩尔比(2.5)比较接近,说明NN基团已经成功植入孔道.装载布洛芬后,I/NN-2样品的C元素含量继续大幅增多至16.83wt%,证明布洛芬已经组装到孔道内.其它两组样品(BMMs-1和BMMs-3系列)的元素分析结果同样符合上述变化规律,证明NN基团对BMMs的表面改性以及布洛芬的成功装载.

2.5 布洛芬的装载与释放

图4和5分别给出了布洛芬在三种改性BMMs中的装载和释放行为.如图4所示,三种BMMs对布洛芬的装载性能差异不大,基本在2h左右达到最大装载量,装载质量分别为22.2 mg(NN-1)、25.0 mg(NN-2)和23.0 mg(NN-3).这是由于药物分子主要装载于BMMs的一级孔内,由于三种BMMs一级孔结构类似(如图3所示),因此载药量基本没有差异.

对于释放过程,由图5A可见,在初始的5h内三组样品的释放性能有明显差距,释放率分别达到63wt%(I/NN-1,图5A-a),73wt%(I/NN-2,图5A-b)和53wt%(I/NN-3,图5A-c)随后这种差距逐渐减小,最终达到基本相似的释放率,约为88wt%.

为进一步对比和分析三种载药体系中BMMs二级孔对药物释放动力学行为的影响,选用Korsmeyer-Peppas方程^[28-29]: $f_t = k't^n$,对释放数据进行拟合分析,其中 t 是时间, f_t 是 t 时间的释放百分比, k' 是释放动力学常数,与载体的结构有关, n 是释放指数,用于描述药物释放机理.根据方程本身的

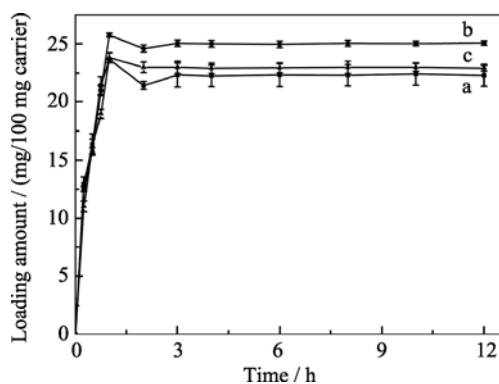


图4 布洛芬在三种改性BMMs的装载曲线

Fig. 4 Loadings of Ibuprofen in three kinds of modified BMMs

(a) NN-1; (b) NN-2; (c) NN-3

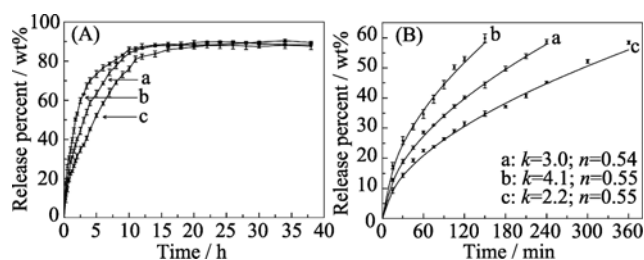


图5 布洛芬在SBF中的释放曲线(A)和Korsmeyer-Peppas拟合曲线(B)

Fig. 5 Ibuprofen release profiles (A) and the initial 60wt% of ibuprofen release fitted with the Korsmeyer-Peppas model (B)

(a) I/NN-1; (b) I/NN-2; (c) I/NN-3

推导依据,此方程只适用于释放率(f_t)小于60wt%^[29],得到的拟合曲线以及相关的释放动力学常数如图5B所示.结果显示具有最大颗粒的I/NN-2的释放速率最大(图5B-b, $k=4.1$),相对应的小颗粒I/NN-3的释放速率最慢(图5B-c, $k=2.2$).显然造成这种释放差异的主要原因与BMMs不同的颗粒堆积二级孔结构有关.在释放初始阶段,由于孔道内外的药物浓度差,以及表面活性位(NN基团)与吸附外层布洛芬分子之间相对较弱的作用力(物理吸附),因此布洛芬的脱附速率较快,由于孔道内积聚了大量的药物分子使得布洛芬的释放速率在这一阶段由扩散速率所决定.因此对于具有较大二级孔的I/NN-2样品,有利于布洛芬快速扩散,体现出较快的释放速率.随着外层物理吸附的布洛芬逐渐释放,内层布洛芬与孔道表面改性基团之间的作用力相对较强,造成布洛芬的释放速率受控于脱附速率.上述结果与类似的文献报道相一致,说明BMMs的二级孔结构(颗粒大小)对其药物释放性能具有重要影响.

3 结论

BMMs在制备过程中通过调整搅拌速度可以有效控制由不同颗粒大小堆积而成的二级孔尺寸,并在一定程度上能够影响其一级孔结构的有序度.当搅拌速度较低时(约为300 r/min),由于不利于TEOS发生充分水解,导致其缩聚反应速度较慢,制备的BMMs-3二级孔较小(最可几孔径为18.3 nm);随着搅拌速度增大(约600 r/min),其二级孔最可几孔径达到24.8 nm(BMMs-2);当搅拌速度继续增大(约900 r/min)时,较快的搅拌速度影响了TEOS的缩聚反应以及与模板剂之间的协同作用,导致BMMs-1二级孔减小(最可几孔径约为20.9 nm).经过NN-TES功能化处理后,三种BMMs作为布洛芬的缓释载体,结果表明由于具有相似的一级孔结构

(最可几孔径为 2.72 nm), 其药物装载量比较接近 (22~25 mg/0.1 g 载体), 而不同的二级孔结构则主要影响药物分子在孔道内的扩散性能, 从而影响其缓释性能。Korsmeyer - Peppas 方程计算结果可知当二级孔较大时(BMMs-2), 有利于快速释放药物分子; 而二级孔较小时(BMMs-3), 则有利于实现药物的缓控释性能。

参考文献:

- [1] Vallet-Regi M, Ramila A, Del Real R P, *et al.* A new property of MCM-41: drug delivery system. *Chem. Mater.*, 2001, **13**(2): 308–311.
- [2] Cavallaro G, Pierro P, Palumbo F S, *et al.* Drug delivery devices based on mesoporous silicate. *Drug Deliv.*, 2004, **11**(1): 41–46.
- [3] Izquierdo-Barba I, Martinez A, Doadrio A L, *et al.* Release evaluation of drugs from ordered three-dimensional silica structures. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2006, **26**(5): 365–373.
- [4] Ford D M, Simanek E E, Shantz D F. Engineering nanospaces: ordered mesoporous silicas as model substrates for building complex hybrid materials. *Nanotechnology*, 2005, **16**(7): S458–S475.
- [5] Zhang H D, Sun Y H, Ye K Q, *et al.* Oxygen sensing materials based on mesoporous silica MCM-41 and Pt(II)–porphyrin complexes. *J. Mater. Chem.*, 2005, **15**(31): 3181–3186.
- [6] Brieler F J, Grundmann P, Fröba M, *et al.* Comparison of the magnetic and optical properties of wide-gap (II, Mn)VI nanostructures confined in mesoporous silica. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2005, **36**(47): 3597–3611.
- [7] Jia M J, Seifert A, Berger M, *et al.* Hybrid mesoporous materials with a uniform ligand distribution: synthesis, characterization, and application in epoxidation catalysis. *Chem. Mater.*, 2004, **16**(5): 877–882.
- [8] Slowing I I, Trewyn B G, Giri S, *et al.* Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery and biosensing applications. *Adv. Funct. Mater.*, 2007, **17**(8): 1225–1236.
- [9] Balas F, Manzano M, Horcajada P, *et al.* Confinement and controlled release of bisphosphonates on ordered mesoporous silica-based materials. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**(25): 8116–8117.
- [10] Huang X L, Li L L, Liu T L, *et al.* The shape effect of mesoporous silica nanoparticles on biodistribution, clearance, and biocompatibility *in vivo*. *ACS Nano*, 2011, **5**(7): 5390–5399.
- [11] Doadrio A L, Sousa E M B, Doadrio J C, *et al.* Mesoporous SBA-15 HPLC evaluation for controlled gentamicin drug delivery. *J. Control Release*, 2004, **97**(1): 125–132.
- [12] Qu F Y, Zhu G S, Huang S Y, *et al.* An effective control release of captopril drug by silylation of mesoporous MCM-41. *Chemphyschem.*, 2006, **7**(2): 400–406.
- [13] Munoz B, Ramila A, Perez-Pariente J, *et al.* MCM-41 Organic modification as drug delivery rate regulator. *Chem. Mater.*, 2003, **15**(2): 500–503.
- [14] Qu F Y, Zhu G S, Lin H M, *et al.* A controlled release of ibuprofen by systematically tailoring the morphology of mesoporous silica materials. *Journal of Solid State Chemistry*, 2006, **179**(7): 2027–2035.
- [15] Sun J H, Shan Z P, Maschmeyer T, *et al.* Synthesis of bimodal nanostructured silicas with independently controlled small and large mesopore sizes. *Langmuir*, 2003, **19**(20): 8395–8402.
- [16] Gao L, Sun J H, Li Y Z, *et al.* Bimodal mesoporous silicas functionalized with different level and species of the amino groups for adsorption and controlled release of aspirin. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2011, **11**(8): 6690–6697.
- [17] Manzano M, Aina V, Arean C F, *et al.* Studies on MCM-41 mesoporous silica for drug delivery: effect of particle morphology and amine functionalization. *Chemical Engineering Journal*, 2008, **137**(1): 30–37.
- [18] Trewyn B G, Whitman C M, Lin V S Y. Morphological control of room-temperature ionic liquid templated mesoporous silica nanoparticles for controlled release of antibacterial agents. *Nano Lett.*, 2004, **4**(11): 2139–2143.
- [19] Zhu Y F, Shi J L, Shen W H, *et al.* Novel stimuli-responsive controlled drug release from a hollow mesoporous silica sphere/polyelectrolyte multilayers core-shell structure. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**(32): 5083–5087.
- [20] Zhu Y F, Shi J L, Li Y S, *et al.* Hollow mesoporous spheres with cubic pore network as a potential carrier for drug storage and its *in vitro* release kinetics. *J. Mater. Res.*, 2005, **20**(1): 54–61.
- [21] Xu W J, Gao Q, Xu Y, *et al.* Controllable release of ibuprofen from size-adjustable and surface hydrophobic mesoporous silica spheres. *Powder Technology*, 2009, **191**(1/2): 13–20.
- [22] Kokubo T, Kushitani H, Sakka S, *et al.* Solution able to reproduce *in vivo* surface-structure changes in bioactive glass-ceramics A-W3. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1990, **24**(6): 721–734.
- [23] Chen C Y, Li H X, Davis M E. Studies on mesoporous materials. (I) Synthesis and characterization of MCM-41. *Microporous Mater.*, 1993, **2**(1): 17–26.
- [24] Huo Q S, Leon R, Petroff P M, *et al.* Mesopore design with gemini surfactants: supercage formation in a three dimensional hexagonal array. *Science*, 1995, **268**(5212): 1324–1327.
- [25] Ying J Y, Benziger J B, Navrotsky A. The structural evolution of alkoxide silica gels to glass: effect of catalyst pH. *J. Am. Ceram. Soc.*, 1993, **76**(10): 2571–2582.
- [26] 顾宇辉, 古宏晨, 徐宏, 等(GU Yu-Hui, *et al.*). 正硅酸乙酯水解过程的半经验量子化学研究. 无机化学学报(Chinese J. Inorg. Chem), 2003, **19**(12): 1301–1306.
- [27] Gregg S J, Sing K S W. Adsorption, Surface Area and Porosity. Academic Press: London. 1982.
- [28] Costa P J, Lobo M S. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2001, **13**(2): 123–133.
- [29] Heikkilä T, Salonen J, Tuura J, *et al.* Mesoporous silica material TUD-I as a drug delivery system. *Int. J. Pharm.*, 2007, **331**(1): 133–138.