

MCM-41/MSN als Nanotransporter in der Krebstherapie



Maturaarbeit HS 21

Mia Selina Schatzmann

4na

Fachschaft Chemie

Betreuer: Dr. Thomas Stamm

Kantonsschule Schaffhausen

«contra negantem principia non est disputandum»

Inhalt

1	Abkürzungsverzeichnis	4
2	Motivation	5
3	Abstract	6
4	Einführung	7
4.1	Einführung MCM-41 Partikel	7
4.2	Einführung Krebstherapie.....	8
5	MCM-41 (Mobil Composition of Matter No. 41)	9
5.1	Aufbau	9
5.2	Synthese.....	9
5.3	Einstellung der Partikelgrösse	11
6	MCM-41 in der Medizin	14
6.1	MCM-41 als Wirkstoffspeichersystem	14
6.2	Vorteile von MCM-41	15
7	MCM-41 in der Krebstherapie.....	18
7.1	Angriffspunkte	18
7.2	Mögliche Krebsmedikationen.....	18
7.3	Targeted Drug Delivery in der Krebstherapie.....	19
7.4	Funktionalisierung der Silanolgruppe.....	21
7.5	Wirkstofffreisetzung	22
8	Praktischer Teil	23
8.1	Synthese von MCM-41	23
8.1.1	Versuchsaufbau	23
8.1.2	IR-Spektroskopie	23
8.2	Oberflächenveränderung mit Chlorotrimethylsilan	26

8.2.1	Theorie	26
8.2.2	Versuchsaufbau	26
8.2.3	IR-Spektroskopie	27
9	Diskussion praktischer Teil	29
10	Zusammenfassung.....	30
11	Anhänge.....	31
11.1	Sorption.....	31
11.2	IR-Spektroskopien	32
12	Dank.....	37
13	Literaturverzeichnis.....	38
14	Bildverzeichnis.....	40

1 Abkürzungsverzeichnis

MCM-41	<u>M</u>obil <u>C</u>omposition of <u>M</u>atter No. <u>41</u>
MSM	<u>m</u>esoporöse <u>S</u>ilica-<u>M</u>aterialien
WSS	<u>W</u>irkstoff<u>s</u>peicher<u>s</u>ystem
MSN	<u>m</u>esoporöse <u>S</u>ilica-<u>N</u>anopartikel
TEOS	<u>T</u>etra<u>e</u>thyl<u>o</u>rtho<u>s</u>ilikat
CTABr	<u>C</u>etyl<u>t</u>rimethyl<u>a</u>mmonium<u>b</u>romid oder Hexadecyltrimethylammoniumbromid

2 Motivation

Auf der Suche nach meinem Thema für die Maturaarbeit im medizinischen Bereich bin ich auf viele spannende Themen gestossen. Schlussendlich habe ich mich für die Auseinandersetzung mit Krebsmedikationen entschieden. Krebs ist eine tödliche Krankheit und sie kann jeden treffen. Eine sichere, wirksame und spezifische Wirkstoffabgabe an Tumorzellen ist schwierig oder gar unmöglich mit altbekannten Methoden wie zum Beispiel einer Chemotherapie. Zudem sind die Nebenwirkungen durch die unspezifische Wirkstofffreisetzung enorm. Ich denke, dass viel zu viele Menschen an Krebs sterben, obwohl die Forschung technologisch extrem fortschrittlich ist und die Menschheit andere Krankheiten problemlos heilen kann. Krebs ist eines der wenigen, übriggebliebenen schwarzen Schafe unter den Krankheiten, die dem Menschen immer noch eine Nasenlänge voraus ist. Aber das lässt sich ja vielleicht in Zukunft ändern. Bei meiner Recherche bin ich dann auf MCM-41 gestossen, das sind MSM, zu denen in den letzten Jahren intensiv geforscht wurde auf dem Gebiet der Onkologie. Dabei habe ich sogar kurz vergessen, dass ich etwas über Krebstherapie schreiben möchte, da diese Partikel sehr vielseitig und somit auch extrem spannend sind. Also beinhaltet meine Arbeit beides, MCM-41 generell und die Forschungen zu onkologischen Anwendungsgebieten.

3 Abstract

In dieser Arbeit geht es um die MCM-41 und deren Anwendungen in der Krebstherapie. Die Leitfragen, die sich durch diese Arbeit ziehen, sind, wie ein Krebsmedikament spezifisch verabreicht werden kann und welche Vorteile MCM-41 als Wirkstoffspeichersystem mit sich bringt. Zuerst wird in einer kurzen Einführung MCM-41 vorgestellt und generell ein paar Punkte zur Krebstherapie erläutert. Weiter wird in einem Kapitel detailliert auf die MCM-41 eingegangen. Der Fokus wird dabei auf den Aufbau und die Synthese. Zudem wird kurz erklärt, wie man die Partikelgrösse einstellen kann, bevor es zum Hauptteil dieser Arbeit, dem medizinischen Gebrauch von MCM-41 geht. Darin wird auf die Vorteile von Wirkstoffspeichersystemen eingegangen, sowie auf die Vorteile von MCM-41. Dann wird der Fokus in einem neuen Kapitel auf die Krebstherapie gelegt. Dazu wird zuerst geklärt, welche Angriffspunkte in einer spezifischen Krebstherapie genutzt werden können, bevor dann die möglichen Therapieansätze mit MCM-41 erläutert werden. Im praktischen Teil dieser Arbeit werden MCM-41 synthetisiert. Das synthetisierte MCM-41 wird Chlorotrimethylsilan kondensiert und weiter IR-spektroskopisch untersucht. Schliesslich werden diese Resultate diskutiert. Als Abschluss wird der Inhalt dieser Arbeit zusammengefasst und eine Einschätzung abgegeben, ob und wie MCM-41 eine Zukunft in der Krebstherapie haben wird.

4 Einführung

4.1 Einführung MCM-41 Partikel

MCM-41 (Mobil Composition of Matter No. 41) wurde erstmals 1992 von Forschern der Mobil Oil Corporation entwickelt. (1) MCM-41-Partikel sind somit seit rund 30 Jahren synthetisch zugänglich. MCM-41 ist ein Mesoporöses Material aus Silizium. Poröse Feststoffe werden nach ihren Porendurchmessern in drei verschiedene Kategorien eingeteilt. (2)

Porenbezeichnung	Porendurchmesser	Beispiele
makroporös	> 50 nm	Gläser
mesoporös	2 bis 50 nm	Aerogele, MSM
mikroporös	< 2 nm	Zeolithe, Aktivkohle

Tabelle 1: Die drei Kategorien der Porendurchmesser gemäss IUPAC und Beispiele

Mesoporöse Materialien aus Silikaten bestehen aus einer amorphen Siliziumdioxid- Matrix mit geordneten Poren. (3) Poröse Materialien spielen in verschiedenen Bereichen eine bedeutende Rolle, zum Beispiel in der Stofftrennung, der Gasspeicherung, der heterogenen Katalyse, als Molekularsiebe und Adsorbentien sowie in der Sensorik. (4) (5) In den letzten Jahren haben diese Partikel viel Aufmerksamkeit in der Forschung im Bereich der Nanomedizin erlangt, da sie vor allem im Gen-Silencing, in der Gentransfektion und in der Krebstherapie sehr vielversprechend scheinen, da die MCM-41 vorteilhafte Eigenschaften aufweisen. (3)

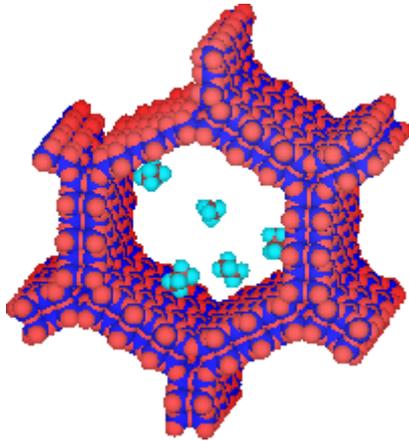
4.2 Einführung Krebstherapie

Eine altbekannte Chemotherapie kann den Krebs an unterschiedlichen Punkten angreifen und im besten Falle heilen. Sie wird in Intervallen wiederholt, da sich in einem bestimmten Zeitraum, in dem die intravenöse Therapie verabreicht wird, nur ein Teil der Krebszellen teilen. Es werden häufig mehrere Substanzen gleichzeitig eingesetzt, um die Wirksamkeit zu erhöhen. Eine Chemotherapie ist extrem anstrengend für die Blutneubildung und das Immunsystem, da sie auf alle Zellen im Körper wirkt. (6) Antitumormedikamente weisen generell eine hohe Toxizität auf, deshalb macht es Sinn, eine Strategie zu entwickeln, um die vorzeitige und unspezifische Freisetzung zu verhindern, sodass keine gesunden Zellen zu Schaden kommen. Da kommen die MCM-41 ins Spiel. Durch Beladung dieser Nanotransporter mit Medikamenten und durch eine Oberflächenveränderung wie zum Beispiel durch das Anbringen von Liganden kann die Wirkstofffreisetzung gezielt in kranken Zellen stattfinden. MCM-41 müssen für diese Aufgabe mit möglichst viel Wirkstoff beladen werden können und sie müssen biologisch-kompatibel sein. Es gibt drei Arten von Therapien, die mit MCM-41 interessant sind. Bei der einen werden die Nanopartikel in die Tumorzelle eingeschleust, wo sie dann das Medikament freisetzen. Dafür müssen zum Beispiel Liganden angebracht werden können, die wie Fühler an Rezeptoren von Krebszellen andocken. Die letzte Aufgabe, die die MCM-41 haben, ist, dass wenn sie in der Krebszelle angekommen sind, die Wirkstoffe mit Hilfe eines Signals in die kranke Zelle abgeben. Die andere Variante ist, dass man die Nanotransporter nicht direkt in die Zelle schickt, sondern nur in das Tumorgewebe, wo sie dann ihren Wirkstoff freisetzen, der dann seinen Weg zu den naheliegenden Tumorzellen findet. Bei der letzten Variante werden die beiden Ansätze kombiniert.

5 MCM-41 (Mobil Composition of Matter No. 41)

5.1 Aufbau

MSM vom Typ MCM-41 bilden ein eindimensionales Porensystem. (1) Sie haben hexagonal angeordnete Poren und weisen ein Porennetzwerk auf, das aus unabhängigen, parallelen



Poren besteht. Weitere Merkmale sind die hohe Symmetrie der Porenanordnung und die enge Porengrößenverteilungen, die leicht eingestellt werden kann. (7)

Die Porenwände bestehen aus amorphem SiO_2 . Die Oberfläche der Matrix besteht sowohl aus OH-Gruppen als auch aus Sauerstoffatomen.

Abbildung 1: 3D-Struktur von MCM-41

Die MCM-41 haben eine beachtlich grosse Oberfläche (bis zu $1000\text{m}^2/\text{g}^{-1}$) und weisen ein Porenvolumen von ungefähr $1\text{ cm}^3/\text{g}$ auf. Die Partikelgrösse bewegt sich zwischen 100 und 1000 nm. (8) Die mechanische und hydrolytische Stabilität ist hoch. (3) Die Poren sind größer als bei Zeolithen, die Grösse bewegt sich zwischen 2 und 10 nm. (9)

5.2 Synthese

Die Herstellung von MCM-41 erfolgt über eine templatgesteuerte Synthese, das heisst, dass als Strukturgeber für die Poren Moleküle oder Aggregate von Molekülen genutzt werden. Bei der Herstellung von mesoporöser Silica werden mizellare Anordnungen von amphiphilen Molekülen als Template in wässriger Lösung genutzt. Das sind keine rigiden Template, deshalb wird dieses Verfahren «soft-matter templating» genannt. (4) Für die MCM-41 wird die mesoporöse Matrix um das struktur-dirigierende Tensid Hexadecyltrimethylammoniumbromid ($\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{BrN}$) aufgebaut.

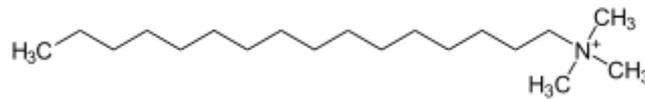


Abbildung 2: Strukturformel von Hexadecyltrimethylammoniumbromid, auch CTABr genannt

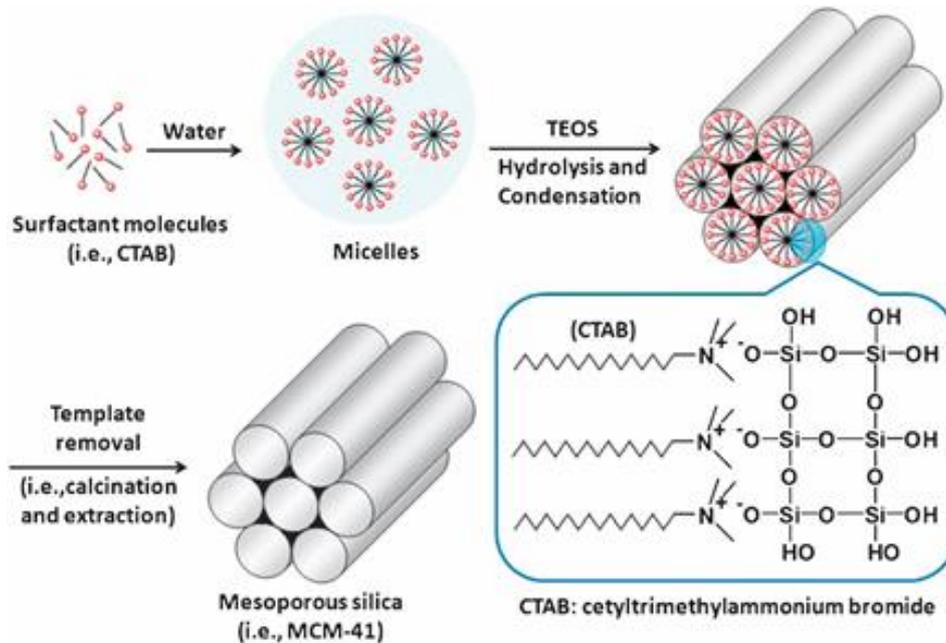


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Templatverfahrens zur Herstellung mesoporöser Silica

Für das SiO₂-Gerüst wird eine Vorläuferverbindung von SiO₂ benutzt, nämlich Tetraethylorthosilikat (TEOS). Das TEOS muss trocken gelagert werden, da es mit Feuchtigkeit unkontrolliert hydrolysieren und dann kondensieren kann.

Bei der Hydrolyse von TEOS entsteht Ethanol.

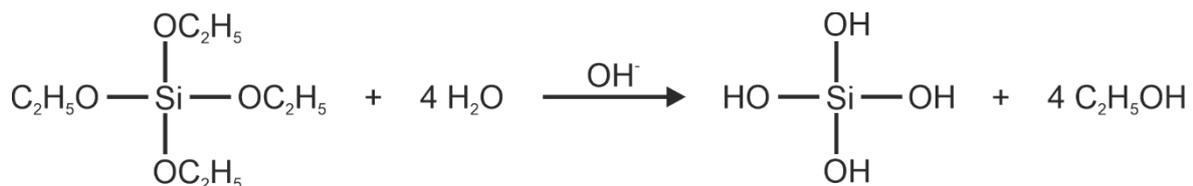


Abbildung 4: Hydrolyse von TEOS

Schliesslich kann das Tetraethylorthosilikat in basischer Umgebung mit Zugabe von Wasser zu Kieselsäure kondensieren. Die Kieselsäure kann schliesslich um das strukturgebende Templat kondensieren und es somit einschliessen.

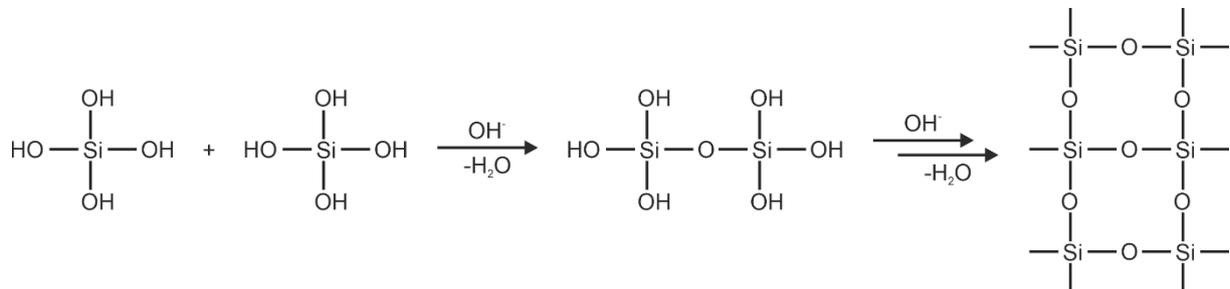


Abbildung 5: Basenkatalysierte Kondensation

Danach werden die organischen Template durch eine Kalzination oder Extraktion aus dem SiO₂-Gerüst entfernt. Bei der Kalzinierung oxidiert das Templat, wobei das gebildete MCM-41 zurückbleibt.

5.3 Einstellung der Partikelgrösse

Zwei Faktoren spielen Entscheidende Rollen in der Kontrolle der Partikelgrösse. Zum einen das Verhältnis TEOS und CTABr, zum anderen die Temperatur, bei der die MCM-41 synthetisiert werden.

Die CTABr-Konzentration nimmt im Verlaufe der Synthese ab, da CTABr in mizellaren Anordnungen im SiO₂-Gerüst gefangen werden. Wenn irgendwann zu wenige Tenside vorhanden sind, wird die Kondensation ohne CTABr weitergeführt, was eine Verringerung der Partikelgrösse mit sich zieht. Deshalb ist das Verhältnis entscheidend, sodass genügend CTABr vorhanden ist. 150 nm scheint die geeignetste Partikelgrösse für medizinische Anwendungen zu sein. (5) Die vaskuläre Porengrösse liegt bei den meisten Tumoren im Bereich von 380-780 nm. Zu kleine Partikel würden ausgewaschen werden. (7)

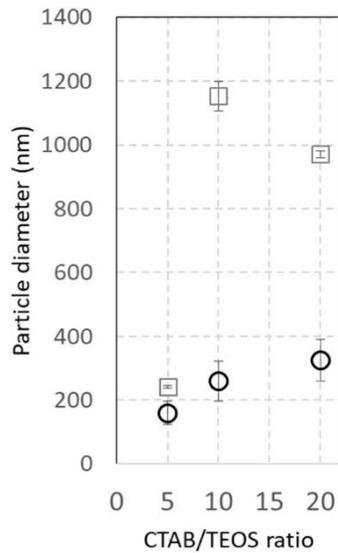


Abbildung 6: Einfluss des Verhältnisses von TEOS und CTABr auf die Partikelgröße

Ein weiterer Einfluss auf die Partikelgröße hat die Temperatur. Genauer spielt die Temperatur eine entscheidende Rolle für die morphologischen Eigenschaften der Partikel. Partikel, die bei einer Temperatur von 50- 80°C synthetisiert werden, weisen zwar eine kleinere Partikelgröße auf als solche, die bei 90°C synthetisiert werden, jedoch sind ihre morphologischen Eigenschaften bedeutend besser.

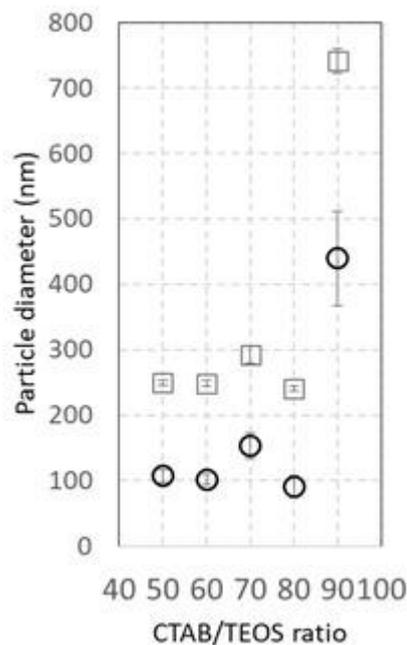


Abbildung 7: Einfluss der Temperatur auf die Partikelgröße

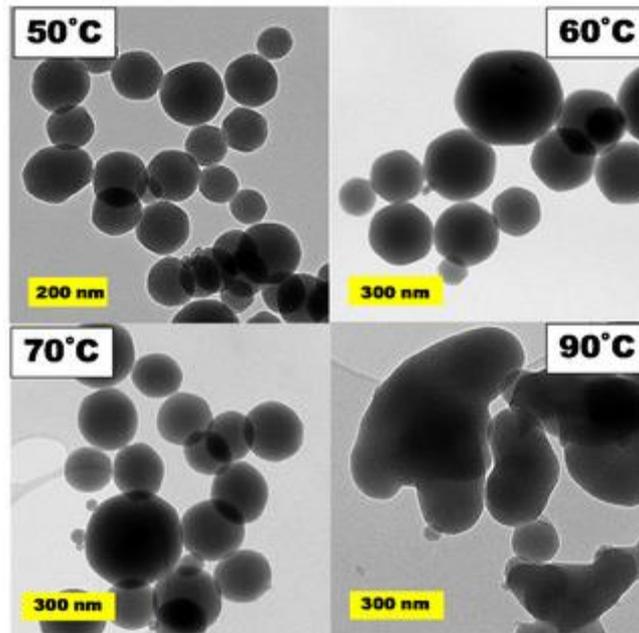


Abbildung 8: Einfluss der Temperatur auf die Form der Partikel

Im praktischen Teil werden die MCM-41 bei einer Temperatur von 50°C synthetisiert, was theoretisch eine Partikelgröße von 100 nm zur Folge hat.

6 MCM-41 in der Medizin

6.1 MCM-41 als Wirkstoffspeichersystem

In diesem Kapitel geht es um Wirkstoffspeichersysteme, wie sie aufgebaut sein sollen und wie sie benutzt werden.

Wirkstoffspeichersysteme sind Wirkstoffdepots mit einer schützenden Matrix. WSS sind biokompatible Materialien, die bioaktive Moleküle spezifisch abgeben können. Sie werden in der modernen Medizin angewendet, da die spezifische Abgabe die gesundheitlichen Belastungen minimiert und der Nutzen des Medikaments optimiert werden kann. Bei Medikamenten, die oral eingenommen werden sollen, bieten WSS den Vorteil, dass sie die Wirkstoffe ohne Verlust zu den eigentlichen Wirkungsorten transportiert werden. (2) Die Wirkstoffmenge kann auch bei intravenös verabreichten Medikamenten herabgesetzt werden, was in der Folge die Nebenwirkungen minimiert. Intravenös verabreichte Medikamente fließen mit dem Blutstrom durch alle Teile des Körpers. Die Wirkstoffmenge muss dabei konstant im ganzen Körper hochgehalten werden, da sich nur ein Teil der verabreichten Medikamente am Zielort anreichern.

MSN-Transporter wurden schon für viele therapeutische Anwendungen entwickelt, wie zum Beispiel für die Anästhesie und für Behandlungen gegen Osteoporose und Allergien. (3)

WSS werden meistens in ein Vesikel eingeschlossen und dann in durch Endozytose ins Zellinnere abgegeben. (7)

Ein WSS sollte sich mit möglichst grosser Menge Wirkstoff beladen lassen, sodass die Therapie mit einer möglichst geringen Menge von beladenen WSS erfolgen kann, dabei soll der Nanopartikel stabil sein. Anorganische Nanopartikel haben eine höhere Stabilität als Protein- oder Polymerbasierte Nanopartikel. (3) (7)

Wenn Medikamente hydrophil sind, können sie die semipermeable Zellmembran nicht passieren. Zudem besteht bei vielen Wirkstoffen das Problem, dass sie nicht stabil oder nicht löslich sind. Durch den Einsatz von WSS können diese Probleme teilweise behoben werden, da sie in der Matrix von Umgebungseinflüssen geschützt und in eine lösliche Form gebracht werden. (2)

Ein WSS soll eine Langzeitwirkung ermöglichen, sodass die Medikamente über Tage oder Wochen verzögert abgegeben werden. Dies muss nicht immer der Fall sein, jedoch ist es von Vorteil, wenn der Freisetzungprozess durch Erosion, Diffusion oder Desorption verzögert werden kann, sodass die Wirkstoffkonzentration mit der Zeit nachlässt. Dies kann zum Beispiel auch ein Vorteil sein in der Chirurgie bei der Versorgung von chronischen Wunden. Ob dies ein Vorteil in der Krebstherapie ist, wurde nicht erforscht. Um Freisetzungsraten zu testen werden in der Forschung körperähnliche Bedingungen geschaffen, in der das Wirkstoffsystem später wirken soll. PH-Wert, Temperatur oder der Osmotische Druck sind alles Faktoren, die einen Einfluss auf die Wirkstoffabgabe haben oder zumindest auf die Geschwindigkeit. (2)

Wirkstoffe werden durch Physiosorption oder einen reversiblen chemischen Prozess auf der Oberfläche der Matrix gespeichert. Mehr dazu im Kapitel 7.4. Bei der Physiosorption spielt die Form und Grösse der Poren eine Rolle, denn sie steuern die Wirkstoffbeladung.

MCM-41 bieten als WSS den Vorteil, dass sie in biologischen Medien relativ stabil sind. Ihre Porenform, die Biokompatibilität, das grosse Porenvolumen, sowie die hohe hydrolytische und mechanische Stabilität sind ideale Voraussetzungen für den Gebrauch von MCM-41.

6.2 Vorteile von MCM-41

Diverse Oberflächenfunktionalisierungen können einfach realisiert werden mit zum Beispiel Amino-, Carboxy-, Alkyl- oder aromatischen Gruppen. (7) Da die Partikelgrößen von MSN generell gut einstellbar sind, ist es möglich, Transporte von Verbindungen unterschiedlichster Arten durchzuführen. Moleküle, aber auch Proteine, können zum Beispiel transportiert werden. (3) Der menschliche Körper ist in der Lage, Silizium abzubauen und auszuscheiden, solange die Dosen nicht zu gross sind. Das ist die Voraussetzung für eine Anwendung in der Medizin. Eine Studie an Mäusen hat gezeigt, dass sie nach einem Jahr, indem sie intravenös kleine Silizium-Nanopartikel injiziert bekamen, keinerlei Schäden aufwiesen, während grössere (500nm) nichtporöse Silizium-Nanopartikel die Lunge, das Herz und die Nieren schädigten und zudem zu Thrombosen führen konnten. (3)

Ein weiterer Vorteil von Nanopartikeln in der Medizin bezieht sich auf die Krebstherapie. Ein Problem der konventionellen Chemotherapie ist, dass die Tumorzellen nach einiger Zeit eine Resistenz gegen die Medikation entwickeln. Dies geschieht meistens mit der Bildung eines

bestimmten Proteins, das in der Lage ist, die Medikamente effizient aus den Tumorzellen zu pumpen. Dieses Protein, das P-Cycloprotein genannt wird, wird von den Tumorzellen selber hergestellt. Der Gebrauch von MSN ist in der Hinsicht von Vorteil, da Nanopartikel die Bildung dieses P-Cycloprotein nicht auszulösen scheinen. Versuche dazu wurden schon mit Paclitaxel durchgeführt, das in *emulsifying-wax*-Nanopartikel eingeschlossen wurde und in Tumorzellen, die eigentlich dagegen resistent sind, gebracht. Das Ergebnis ist, dass keine P-Cycloproteine gebildet werden und die Tumorzellen den Wirkstoff Paclitaxel, das als Spindelgift wirkt, aufnehmen können. Daraus wird geschlossen, dass Nanopartikel generell keine Resistenzen triggern. (10)

Weiter von Vorteil, das sich ebenfalls auf die Krebstherapie bezieht, ist, dass die Porengrösse von MSN sehr leicht angepasst werden kann. Das ist in der Hinsicht von Vorteil, da es bei Krebstherapien immer auf die Art und den Ort des Tumors ankommt. Je nach Ort unterscheiden sich die Medikationen, die dagegenwirkt. Wie schon in der Einführung (4.2) angetönt, werden für Krebstherapien unterschiedliche Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen eingesetzt, um möglichst alle Tumorzellen abzutöten. Verschiedene Wirkstoffe haben verschiedene Grössen und chemische Eigenschaften. Da aber die Partikelgrösse leicht angepasst werden kann und die Oberflächenfunktionalisierung leicht durchgeführt werden kann, wie bei MCM-41, kann ein spezifisches und personalisiertes Medikament mit verschiedenen Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen leicht realisiert werden.

Schliesslich besteht noch ein Vorteil in der Form der MCM-41. Die Forschung zeigt, dass scheibenartige Partikel besser direkt in Zellen aufgenommen werden können als sphärische Partikel. Das erscheint eigentlich paradox, denn die Kontaktfläche zwischen Partikel und Zelle spielt eine entscheidende Rolle und die ist bei sphärischen Partikeln kleiner. Die Zellmembran, die die Nanopartikel einstülpt braucht somit für die MCM-41 eigentlich mehr Energie. (7) Eine Vermutung ist, dass Oberflächenfunktionalisierungen an scheibenartigen Nanopartikeln besser gelingen und es dann absolut mehr davon gibt. Somit ist die Interaktion zwischen Zelle und Nanopartikel trotzdem grösser und die Endozytose gelingt.

MCM-41 unterscheiden sich von anderen MSN, weil sie hydrolytisch stabiler sind. Die hydrolytische Stabilität ist wichtig für den Transport im Körper bis zum Ziel, aber auch für das Ablaufdatum des Medikaments, das weiter in der Zukunft liegt, wenn die Stabilität höher ist. (11)

Interessant ist, dass bei MSN mit grossen Poren zwar die Speicherkapazität grösser ist, jedoch kann der Wirkstoff auch schlechter abgegeben werden. (7)

7 MCM-41 in der Krebstherapie

7.1 Angriffspunkte

Ein Angriffspunkt für eine spezifische Krebstherapie wäre die Stimulation der Apoptose. Die Apoptose ist der programmierte Zelltod, der notwendig ist, um nicht benötigte und potentiell gefährliche Zellen zu entfernen. Das Gen, das in geschädigten Zellen oder in Zellen, wo genetisches Material stark beeinträchtigt ist, die Apoptose auslöst, ist bei vielen menschlichen Tumorarten mutiert. Für die Einleitung der Apoptose ist das p53-Protein zuständig. Man kann also versuchen, das Plasmid, das das p53-Protein codiert, in die Tumorzelle einzubringen und somit wäre es möglich, einen gezielten Zelltod einzuleiten. (3)

Ein weiterer Punkt ist die Nährstoffzufuhr. Tumorzellen benötigen viel Energie zum Überleben. Schon kleine Tumore benötigen eigene Nährstoffzufuhren. Die Neubildung von Blutgefäßen aus schon bestehenden Gefäßen, also die Angiogenese, ist beim Wachstum von Tumoren essentiell. Wenn man also die Angiogenese spezifisch bei den Gefäßen, die für den Tumor überlebenswichtig sind, unterbinden kann, «verhungert» der Tumor. Die Angiogenese scheint über verschiedene Wachstumsfaktoren auf eine komplexe Art und Weise gesteuert zu werden. Zwei wichtige Bestandteile sind das Alpha-v-Beta-3-Integrin und die VEGFs (*vascular endothelial growth factors*). Sie sind Regulatoren der Angiogenese. Ein spezielles Peptid mit der Sequenzierung Arg-Gly-Asp (RGD) kann an die Alpha-v-Beta-3-Integrine an den endothelialen Zellen von Blutgefäßen binden und somit die Angiogenese zumindest teilweise unterbinden. (10) Die RGD-Sequenz könnte zum Beispiel an MCM-41 mit Thiolen an der Oberfläche binden.

7.2 Mögliche Krebsmedikationen

Die effiziente Wirkstofffreisetzung und die hydrolytische Stabilität von MCM-41 sind vielversprechend für den Transport von Camptothecin-Derivaten wie zum Beispiel Pegamotecan und Protecan. Camptothecin ($C_{20}H_{16}N_2O_4$) ist ein natürlich vorkommendes Alkaloid, das als Zytostatikum wirkt. Man findet es im Chinesischen Glücksbaum. Camptothecin hat aber schlechte physikochemische und pharmakologische Eigenschaften. Deshalb nutzt man die krebstherapeutische Eigenschaft des Camptothecin durch

Weiterentwicklungen, sogenannte Derivate. Die zwei Derivate Topotecan und Irinotecan dürfen bereits für die Behandlung maligner Tumoren verabreicht werden. (3) (8) (12) (13)

Auch Doxorubicin, Daunorubicin und Paclitaxel kann in den Poren transportiert werden. Das sind alles auch Zytostatika. Zytostatika wirken, indem sie Teilung der Zellen stören. Sie binden dabei an wichtige Bestandteile der Mitosespindel. Paclitaxel bindet zum Beispiel an β -Tubulin, die den Abbau von Mikrotubuli behindern. (12) (7)

Wirkstoffe werden meistens durch Physiosorption in die Poren eingeschlossen. Dabei ist wichtig, dass nicht die vollständig möglichen 35 Gewichtsprozent aufgeladen werden, da sonst die Wirkstoffabgabe beeinträchtigt wird. (7) (2)

7.3 Targeted Drug Delivery in der Krebstherapie

Targeted Drug Delivery ist die gezielte Medikamentenverabreichung. (14) Dazu gehören Kombinationen aus dem zielgerichteten Aufspüren, Andocken und der Endozytose der Nanopartikel und die gesteuerter Wirkstofffreisetzung im gewünschten Tumorgewebe oder Zellen, In diesem Kapitel werden nach einer kurzen Einführung mögliche Modifikationen von MCM-41 besprochen, sodass Medikamente gezielt verabreicht werden können.

Der erste Schritt dazu ist, die Nanopartikel in die Richtung des Tumors zu bringen. Dies könnte schon teilweise durch die Tatsache, dass MCM-41 Nanopartikel sind, gegeben sein. Da die MCM-41 mesoporös sind und bei einer Medikation intravenös verabreicht werden würden, kann der Unterschied des Durchmessers der Blutgefäße von Krebs und gesundem Gewebe genutzt werden. Normale Blutgefäße haben eine Hierarchiestruktur von gross zu klein, während die Tumorgefäße allesamt einen grösseren Durchmesser haben, weil der Tumor an sich mehr Energie braucht als gesundes Gewebe, da sich die Tumorzellen schneller teilen. Zudem haben Tumorgefäße transendotheliale Poren von mehreren hundert Nanometern. Die erhöhte vaskuläre Permeabilität führt dazu, dass MSN in das Gewebe diffundieren können und sich folglich im Interstitium des Tumors anreichern. Das ist der sogenannte EPR-Effekt, der zum passivem Targeted-Drug-Delivery genutzt werden kann. Konventionelle Krebsmedikationen sind kleiner und können sogar durch die kleinsten gesunden Gefäße diffundieren und sich auch in gesundem Gewebe anreichern. (10) Der EPR-Effekt kann jedoch

nicht bei metastasierenden Tumoren oder bei einer Leukämieerkrankung verwendet werden, da es sich bei diesen beiden Krankheitsbildern um einzelne Krebszellen ohne eigenes Gefässsystem handelt.

Weil die Poren der MCM-41 offen sind, benötigt man eine Komponente, die als Verschluss dient, sodass unterwegs kein Wirkstoff verloren geht. Der Verschluss sollte dazu fähig sein, die eingeschlossenen Substanzen kontrolliert freizusetzen. Es wurden schon solche Verschlüsse entwickelt, welche auf externe Reize reagieren wie zum Beispiel Magnetfelder, Licht oder Ultraschall und dann ihr Zellgift in die Tumorzelle abgeben. (3) Solche WSS, die auf äussere Reize reagieren, bezeichnet man als *stimulus-responsiv*. (7)

Eine Möglichkeit ist der Gebrauch von DNA als Verschluss. Die Hybridisierung der doppelsträngigen DNA-Helix kann bei einer gewissen Temperatur rückgängig gemacht werden, da die zwischenmolekularen Kräfte zerstört werden. Dies kann mit Hilfe von Magnetfeldern geschehen. Dabei wird das Medikament nur an den Komplementärstrang angebunden und der wird wiederum nicht an die Oberfläche des Nanopartikels gebunden. (15)

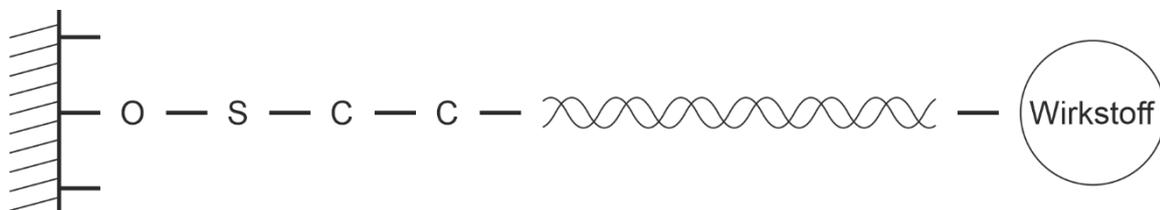


Abbildung 9: DNA-Helix mit Wirkstoff über ein Thiol an Oberfläche gebunden

Ein weiterer Gebrauch von stimulus-responsiven Materialien wären Moleküle wie Polyamide, Saccharid-Derivaten, Polymere oder Peptidsequenzen, die die Poren verschliessen können. Sie bilden dafür eine «Kappe» an der Porenöffnung. Diese kann dann je nach eingesetztem Molekül unterschiedlich entfernt werden. (16)

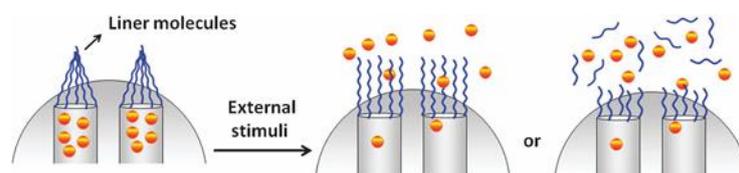


Abbildung 10: «Kappen» auf Porenöffnungen

Der pH, der in einer Krebszelle gemessen wird, unterscheidet sich massgeblich von dem von gesunden Zellen, denn sie sind saurer. PH-responsive MSN wurden bereits entwickelt. (16)

Eine weitere Möglichkeit zum Targeted-Drug-Delivery ist, auf Rezeptoren nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip an der Tumorzelloberfläche anzudocken und so die Endozytose einzuleiten. Dazu können «Schlüssel» oder «Fühler» aus Antikörpern, Proteinen, Peptiden oder auch einfach spezifische Liganden angebracht werden.

7.4 Funktionalisierung der Silanolgruppe

Die MCM-41 können mit einem Wirkstoff beladen werden. Es gibt zwei Arten, die MCM-41 zu beladen. Zum einen die Sorption eines gelösten Wirkstoffs auf der Oberfläche der Matrix. Es kommt darauf an, wie gross die Poren sind, da der Speichermechanismus in Form von Physiosorption stattfindet. Die zweite Möglichkeit, MCM-41 als WSS zu benutzen, ist, dass die funktionellen Gruppen auf der Oberfläche, in diesem Fall die Silanolgruppe, Wirkstoffe mit Hilfe eines chemischen Prozesses speichern kann. (2) Funktionalisierungen von MCM-41 sind möglich durch Amino-, Carboxy-, Alkyl- oder aromatische Gruppen (7), aber auch durch die Anbringung von Thiolen an der Oberfläche, an denen dann zum Beispiel Aminosäureketten angebracht werden können. Wichtig bei allen Oberflächenveränderungen ist, dass genügend davon vorhanden sind, denn ansonsten gibt es keine oder nur eine schwache Interaktion zwischen Partikel und Zelle, wodurch die Endozytose erschwert oder verunmöglicht wird.

Oberflächenveränderungen werden in zwei Gruppen eingeteilt. Die reaktiven Gruppen wie zum Beispiel Epoxide, Amine, Olefine oder Nitrile geben dem Gerüst eine Funktionalität und können für bestimmte Reaktionen weiterverwendet werden. Die passiven Gruppen wie zum Beispiel Alkyle oder Aryle können Änderungen im hydrophoben Verhalten oder in der Porengrösse verursachen. (2)

Weiter wird in der Synthese der Modifizierung unterschiedenen zwischen dem post-synthetischem Grafting und der Co-Kondensation. Das post-synthetische Grafting steht für alle Modifizierungen, die nach Abschluss der Synthese von MCM-41 durchgeführt werden. Der Vorteil darin besteht, dass die Struktur nicht darunter leidet und dass man die Synthese besser steuern und kontrollieren kann. Ein Nachteil ist, dass die ganze Prozedur etwas länger geht.

Bei der post-synthetischen Pfropfung werden die OH-Gruppen auf der Oberfläche der Matrix silyliert oder verestert. (2) Eine Silylierung wird im praktischen Teil mit Chlorotrimethylsilan auf MCM-41 durchgeführt. Bei der Co-Kondensation werden schon veränderte Silane beim Bau des SiO₂-Gerüsts eingebaut. Ein Vorteil dabei ist, dass verschiedene Silikatquellen verwendet werden können. Das ermöglicht, dass verschiedene funktionelle Gruppen angebracht werden können. Ein Nachteil dabei ist, dass die Struktur nicht mehr dieselbe ist. Somit bekäme das ganze Gerüst als Nanotransporter ganz andere pharmakologische Eigenschaften, die dann wieder ganz neu erforscht werden müssten.

7.5 Wirkstofffreisetzung

Im folgenden Kapitel wird erläutert, wie ein Wirkstoff in geeigneter Umgebung aus dem Porensystem freigesetzt werden kann.

Wenn die Poren offen sind, muss sich der Wirkstoff noch in den Tumorzellen oder in der Umgebung der Tumorzellen ausbreiten können. Dafür nehmen die Poren zuerst das FreisetzungsmEDIUM auf, das sowohl aus Zellsaft bestehen kann oder auch aus externen Quellen kommen kann, je nachdem, wo das Ziel des Nanotransporters ist. Das FreisetzungsmEDIUM wird via Osmose in das Porensystem aufgenommen und hat bestimmte chemische Eigenschaften, die es ermöglichen, durch eine Säure-Basen-Reaktion oder einen Ionenaustausch, den Wirkstoff zu lösen und via Diffusion aus den Poren hinaus zu transportieren. (2) Wenn ein Medikament über einen äusseren Einfluss, wie zum Beispiel ein Magnetfeld, von den MCM-41 gelöst wird, wird der Wirkstoff via Diffusion aus den Poren transportiert. Der Wirkstoff verteilt sich dann über weitere Diffusion und Konvektion in die Umgebung des Nanotransporters, also im Falle einer Krebstherapie auf das Zellinnere oder auf weitere Krebszellen.

8 Praktischer Teil

8.1 Synthese von MCM-41

8.1.1 Versuchsaufbau

In einem Plastikgefäß werden unter leichtem Erwärmen (40°C) 2.4 g Hexadecyltrimethylammoniumbromid (CTABr) in 100 g Wasser gelöst. Anschließend werden 25 mL 10 % Ammoniak-Lösung dazugegeben und für 10 min gerührt. Dann erfolgt die Zugabe von 10 mL Tetraethylorthosilicat. Das Gefäß wird dann luftdicht verschlossen und für 22 Stunden bei ungefähr 50°C gerührt.

	<i>Molmasse</i>	<i>purity(%)</i>	<i>Mol</i>	<i>für</i>	<i>m(g)</i>	<i>m total (g)</i>	<i>m H₂O (g)</i>
	<i>Synthese</i>						
<i>TEOS</i>	208.33	98	0.04421831	9.212	9.4		
<i>CTABr</i>	364.45	100	0.00658527	2.4	2.4		
<i>NH₃</i>	17	10	0.14705882	2.5	25		
<i>H₂O</i>	17.9994	100	5.55574075	100	100	122.688	

Tabelle 2: Benötigte Stoffe mit Massenbilanz

Das entstandene weisse Pulver wird unter Vakuum filtriert und mit Wasser und Ethanol gewaschen. Anschliessend wird es über Nacht zugedeckt stehengelassen. Dann wird das inzwischen weisse Pulver bei 550°C für 15 Stunden kalziniert.

Das Endprodukt hat ein Gewicht von 1.9 g. Theoretisch wären 2.65 g möglich. Die effektive Ausbeute beträgt 71 %.

8.1.2 IR-Spektroskopie

8.1.2.1 Theorie

Um herauszufinden, ob die Synthese geklappt hat, eignet sich die IR-Spektroskopie. Dabei werden molekulare Schwingungen gemessen, die durch die Absorption von infrarotem Licht zustandekommen. In den folgenden IR-Spektroskopen werden immer zwei Messungen übereinandergelegt. Die Stoffe, die analysiert wurden sind Hexadecyltrimethylammoniumbromid (CTABr), MCM-41 mit Templat, kalziniertes MCM-41 sowie Chlorotrimethylsilan und MCM-41 mit methylierter Oberfläche in Kapitel 8.2.3.

8.1.2.2 Erwartung und Resultate

8.1.2.2.1 IR-Spektroskopien von MCM-41 mit Templat und Hexadecyltrimethylammoniumbromid (CTABr)

In der Abbildung 11 werden die Infrarotspektren von MCM-41 mit Templat und von Hexadecyltrimethylammoniumbromid (CTABr) kombiniert. Die Erwartung ist, dass es mindestens einen Peak gibt, der übereinstimmend ist, da sich das Templat in den MCM-41 befindet und somit mitgemessen wird. Die Vermutung ist, dass es einen Peak im Bereich der Wellenzahl von $2700\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ und/oder möglicherweise im Bereich von $1300\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ liegt, da Cetyltrimethylammoniumbromid eine langkettige Alkylgruppe (C_{16}) hat.

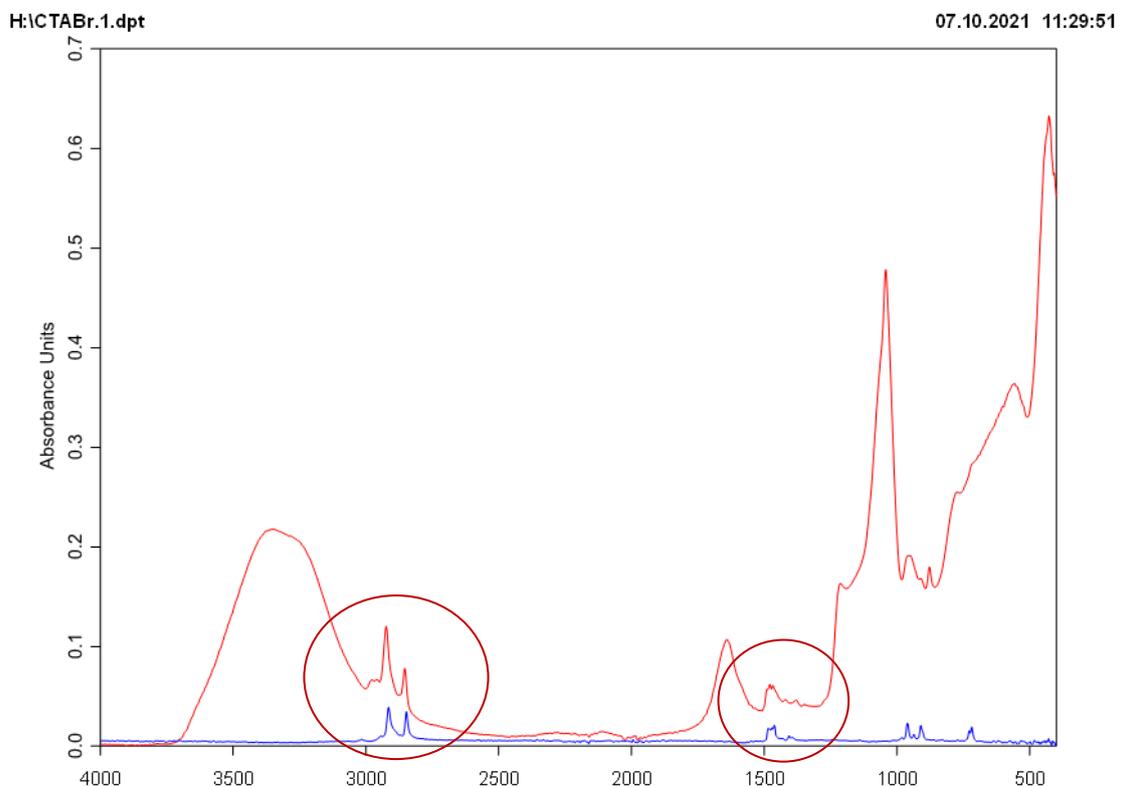


Abbildung 11: IR-Spektroskopien von MCM-41 mit Templat und CTABr

Die rote Kurve beschreibt die MCM-41 mit Templat, die blaue das CTABr.

Es gibt mehrere Peaks, die übereinstimmend sind. Es gibt zwei im Bereich der Wellenzahl von $2800\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ und mehrere kleine im Bereich von $1250\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$. Das entspricht den Wellenzahlen von Alkanen.

8.1.2.2.2 IR-Spektroskopien von MCM-41 mit Templat und kalzinierte MCM-41

Die Abbildung 12 zeigt die Kurve von MCM-41 mit Templat und die Kurve von kalzinierten MCM-41. Es wird erwartet, dass die übereinstimmenden Peaks aus der Abbildung 11 verschwinden und dass die Silanolgruppe (Si-OH) kondensiert wird, die zwischen 3000 und 3700 cm^{-1} ersichtlich ist. Durch die Kondensation können die Sauerstoffatome mit den Silikaten Bindungen eingehen. Dadurch wird das Material stabil.

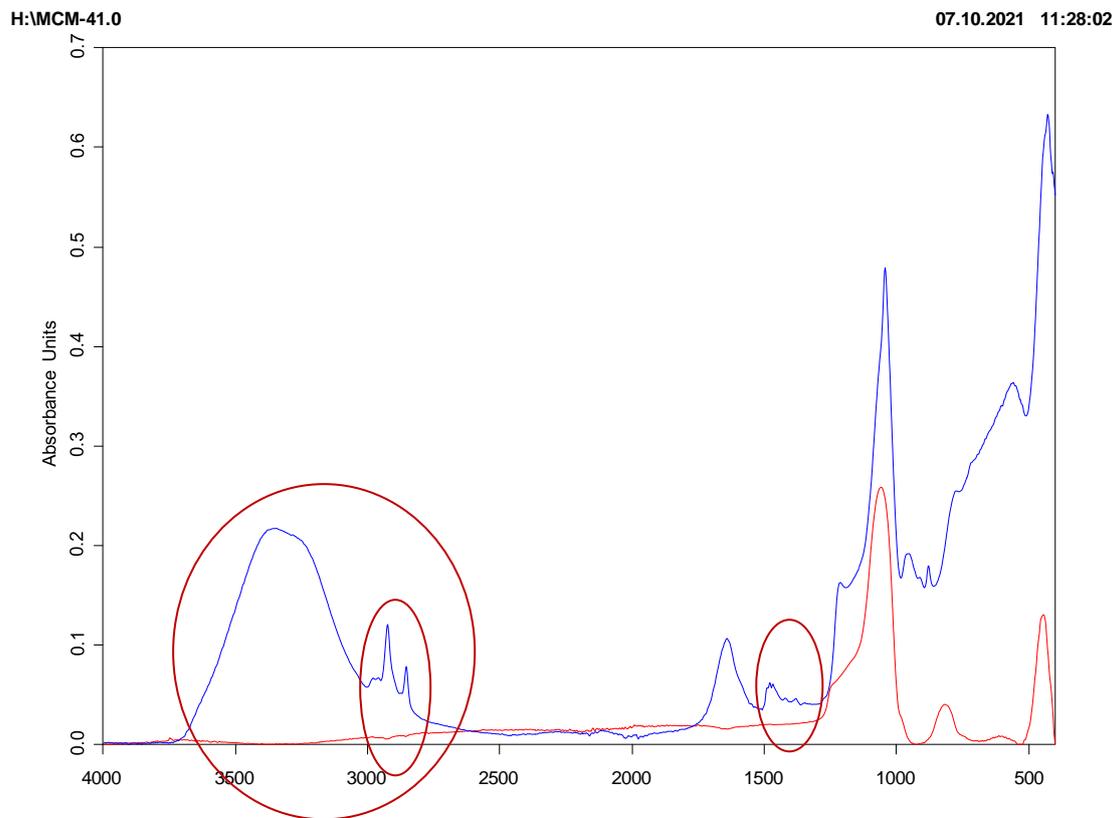


Abbildung 12: IR-Spektroskopien von MCM-41 mit Templat und kalziniertes MCM-41

Die blaue Kurve beschreibt das MCM-41 mit Templat, die rote das kalzinierte.

Der Peak zwischen 3000 und 3700 cm^{-1} ist verschwunden, sowie die übereinstimmenden Peaks der Abbildung 7 zwischen 2800-3000 cm^{-1} und 1250-1500 cm^{-1} .

Dann wird das Pulver unter Vakuum abfiltriert und mit ½ l Ethanol und 1 l Wasser gewaschen. Schliesslich wird das Pulver für 2 Tage zugedeckt stengelassen.

8.2.3 IR-Spektroskopie

8.2.3.1 IR-Spektroskopien von MCM-41 und MCM-41 mit Chloroberfläche

Die MCM-41 mit Chloroberfläche wurden IR-spektroskopisch untersucht und werden in der nächsten Abbildung mit den unbehandelten MCM-41 verglichen, um Unterschiede festzustellen und um zu sehen, ob die Oberflächenveränderung geklappt hat.

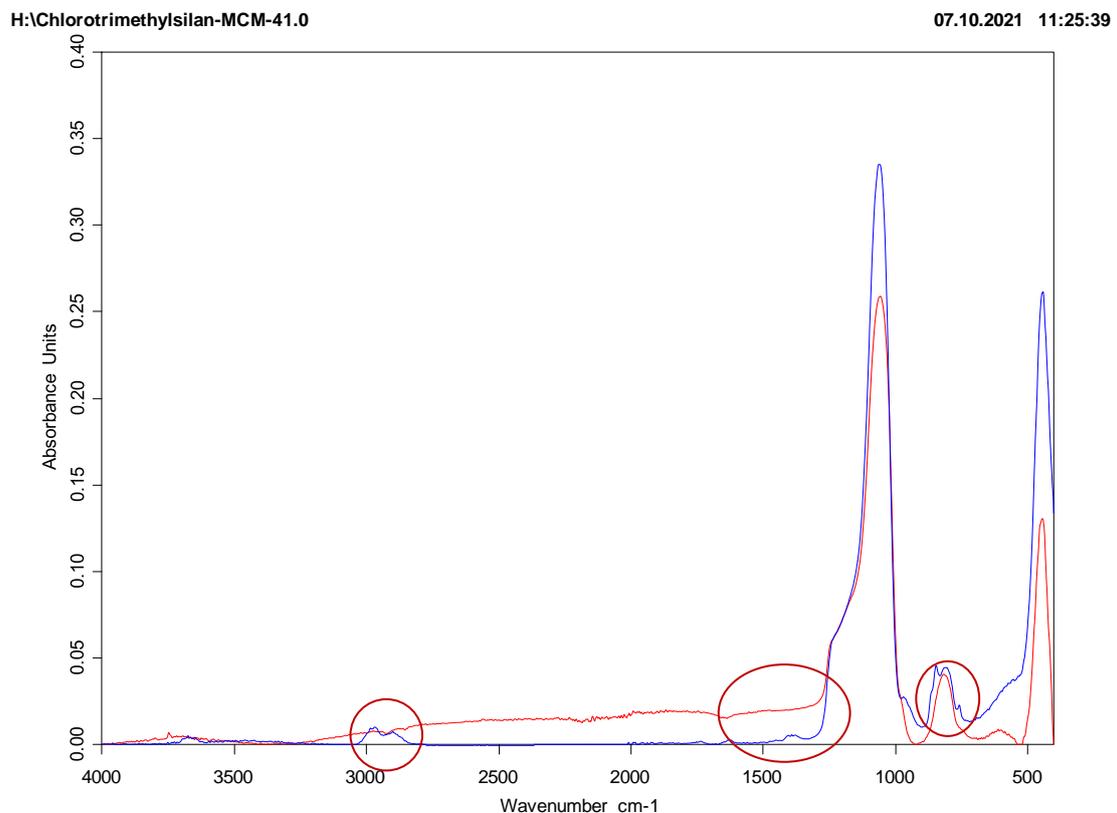


Abbildung 15: IR-Spektroskopien von MCM-41 und MCM-41 mit Methyloberfläche

Die rote Kurve beschreibt die MCM-41, die blaue die MCM-41 mit Chloroberfläche.

Es sind neue Peaks in den Bereichen 2800-3050 cm⁻¹, 1300-1500 cm⁻¹ sowie im Bereich zwischen 750-900 cm⁻¹ erkennbar, wobei es zwischen letzterem gar zwei neue Peaks gibt.

8.2.3.2 IR-Spektroskopien von MCM-41 mit Chlorotrimethylsilan behandelt und Chlorotrimethylsilan

In der folgenden Abbildung werden die Spektren von Chlorotrimethylsilan und MCM-41 mit Methyloberfläche kombiniert. Der Sinn der Messung der Wellenzahl von Chlorotrimethylsilan besteht darin zu sehen, wo die neuen Peaks von MCM-41 mit Methyloberfläche mit denen von Chlorotrimethylsilan übereinstimmen. Die Erwartung ist, dass die Peaks ebenfalls sichtbar sind, die in der vorigen Abbildung als Unterschied zwischen den MCM-41 und den MCM-41 mit Chloroberfläche beschrieben wurden; zwischen $2800-3050\text{ cm}^{-1}$, $1300-1500\text{ cm}^{-1}$ und $750-900\text{ cm}^{-1}$.

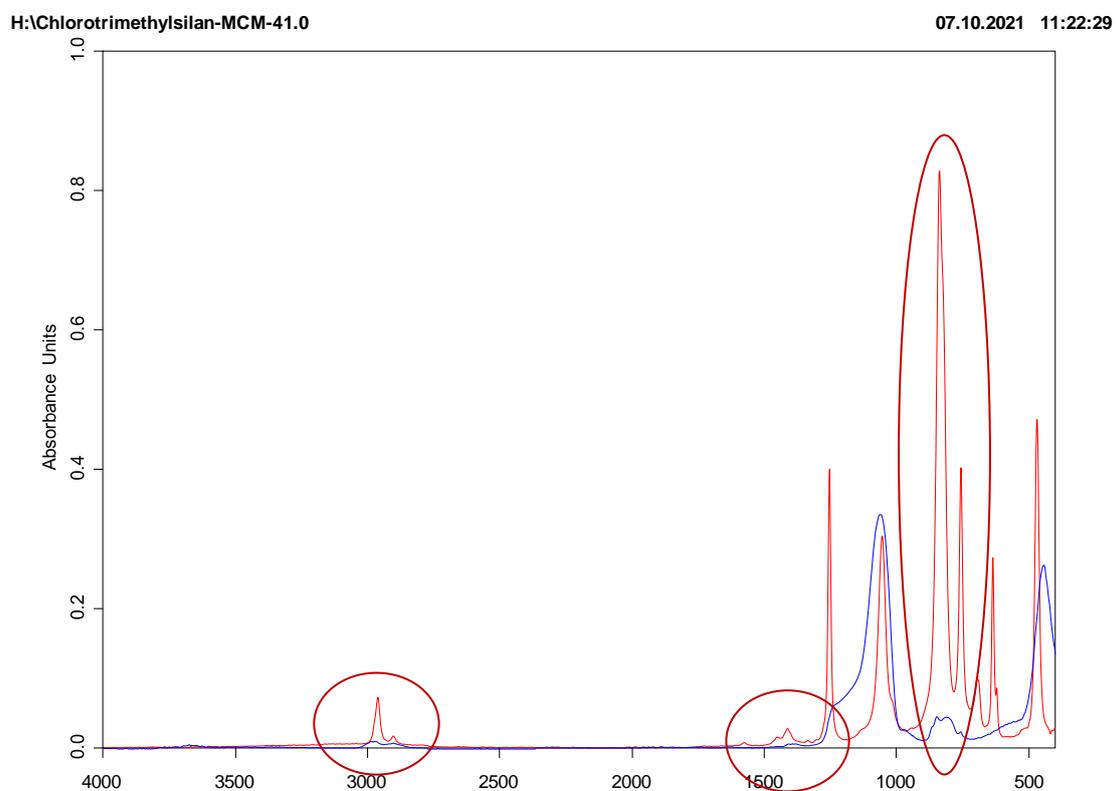


Abbildung 16: IR-Spektroskopien von MCM-41 mit Methyloberfläche und Chlorotrimethylsilan

Die blaue Kurve beschreibt die MCM-41 behandelt mit Chlorotrimethylsilan, die rote das Chlorotrimethylsilan.

Es ist erkennbar, dass die neu entdeckten Peaks in der Abbildung 15 ebenso welche von reinem Chlorotrimethylsilan sind. Daraus lässt sich schliessen, dass die Synthese geklappt hat.

9 Diskussion praktischer Teil

Die Synthese hat beim ersten Versuch reibungslos geklappt. Es ist aus den IR-Spektroskopien ersichtlich, dass das Templat im SiO_2 -Gerüst eingeschlossen wurde und dass es in 15 h bei 550°C einer vollständig oxidiert. Die zu erwartenden Peaks des CTABr sind im nicht kalzinierten MCM-41 vollständig zu sehen, wobei die Peaks dann in den kalzinierten MCM-41 nicht mehr sichtbar sind. Leider kann man mit der IR-Spektroskopie nicht herausfinden, wie gross die Poren und Partikel sind. Dies wäre mit einer Stickstoffsorption möglich. Die Synthese ist erstaunlich simpel.

Die Oberflächenfunktionalisierung mit Chlorotrimethylsilan hat ebenfalls beim ersten Versuch geklappt. Die Peaks des Chlorotrimethylsilan sind unverwechselbar auch bei der IR-Spektroskopie der MCM-41 mit Chloroberfläche zu sehen. Die Frage ist, ob jede Oberflächenveränderung so einfach realisierbar ist, da Methylgruppen offensichtlich noch kein Krebsmedikament sind und wie «oft» das Anbringen von Chlorotrimethylsilan geklappt hat. Was man aber bestimmt aus diesem Versuch entnehmen kann, ist, dass die Kondensation von einem weiteren Silikat zur Oberflächenveränderung problemlos möglich ist. Das lässt die Hoffnung aufkommen, dass die Methylgruppen zur weiteren Verarbeitung genutzt werden können, was natürlich mit den geeigneten Stoffen getestet werden müsste.

10 Zusammenfassung

MCM-41 gehören zur Gruppe der MSN, zu denen intensiv geforscht wird. Trotzdem steckt die Forschung noch in den Kinderschuhen. Es ist auch noch viel Forschung nötig, diese Nanopartikel marktreif zu machen, denn sie haben ein sehr grosses Potential, was natürlich ganz ausgenutzt werden sollte. Das Verständnis, wie diese Nanopartikel als Krebstherapeutika in der Theorie funktionieren, ist da, jedoch fehlen noch gründliche Versuche zu zellulären Vorgängen mit verschiedenen Oberflächenfunktionalisierungen und sonstigen Veränderungen. Wenn darüber ein tiefgründiges Verständnis erlangt werden kann, können spezifische und auch personalisierte Krebstherapeutika mit relativ geringem Aufwand hergestellt werden.

Die Struktur, die Partikelgrösse und die Biokompatibilität von MCM-41 sind optimale Voraussetzungen für Krebstherapeutika. Sie lassen zu, dass man zumindest einige Tumorarten mit ihren eigenen Waffen schlagen kann, indem man zum Beispiel den EPR-Effekt ausnutzt. Weiter kann man sie mit vielen konventionellen und unkonventionellen Krebsmedikamenten beladen und diese für die anderen Zellen des Körpers unschädlich zum Tumor transportieren. Zu den Krebsmedikamenten gehören zum Beispiel Doxorubicin, Daunorubicin, Paclitaxel und Camptotecin-Derivaten. Aber auch andere Ansätze wie zum Beispiel das Anbringen von RDG-Sequenzen oder den Transport vom Plasmid, das das p53-Proteinen codiert, wird möglich, was ohne geeigneten Nanotransporter praktisch unmöglich ist.

MCM-41 bringen viele Vorteile als Nanotransporter mit. Sie sind einfach zu synthetisieren und auch Oberflächenveränderungen sind leicht durchzuführen. Dies wurde auch im Rahmen dieser Maturaarbeit untersucht. Die Methylierung von MCM-41 mit Chlorotrimethylsilan war erstaunlich simpel, das Aufwändigste war das Abnutschen. Im Vergleich zu anderen MSN haben MCM-41 morphologische Eigenschaften, die von Vorteil im medizinischen Gebrauch sind.

MCM-41 haben definitiv, auf Grund der eben genannten Punkten, eine Zukunft in der pharmazeutischen Forschung und Industrie.

11 Anhänge

11.1 Sorption

Im Verlaufe dieser Maturaarbeit bin ich immer mehr in das breite Themenfeld der porösen Materialien eingetaucht. Frau Dr. Ana Pinar hat mich dann an die ETH Zürich mitgenommen und mir so einiges gezeigt. Ich war überrascht von den Dimensionen dieser Forschungslabore. Ein wichtiger Punkt bei porösen Materialien ist natürlich das Porenvolumen und die Porosität. Auf die inneren Werte kommt es an. Deshalb haben wir einen Nachmittag lang verschiedene Sorptionsmaschinen angeschaut mit den dazugehörigen Rechnungen. Leider war es nicht möglich, selber eine Stickstoffsorption durchzuführen.

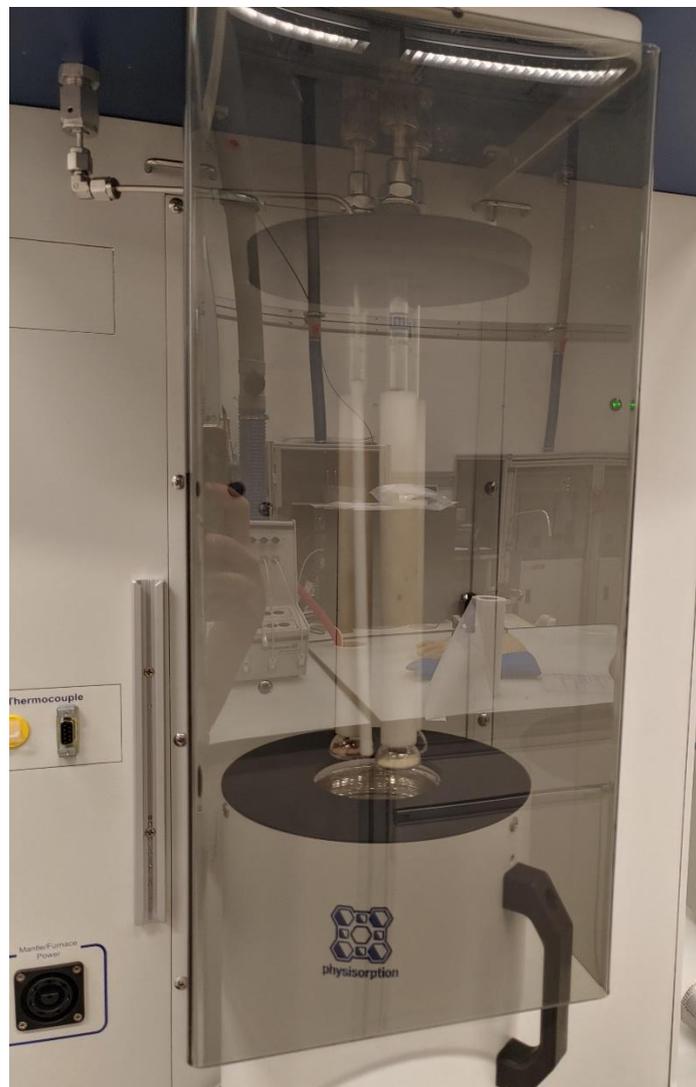


Abbildung 17: Physiosorptionsmaschine, misst unter anderem gerade die Porosität von einem Holz



Abbildung 18: Funfact: So ein kleines Glaskölbchen kostet ungefähr 600 CHF.

11.2 IR-Spektroskopien

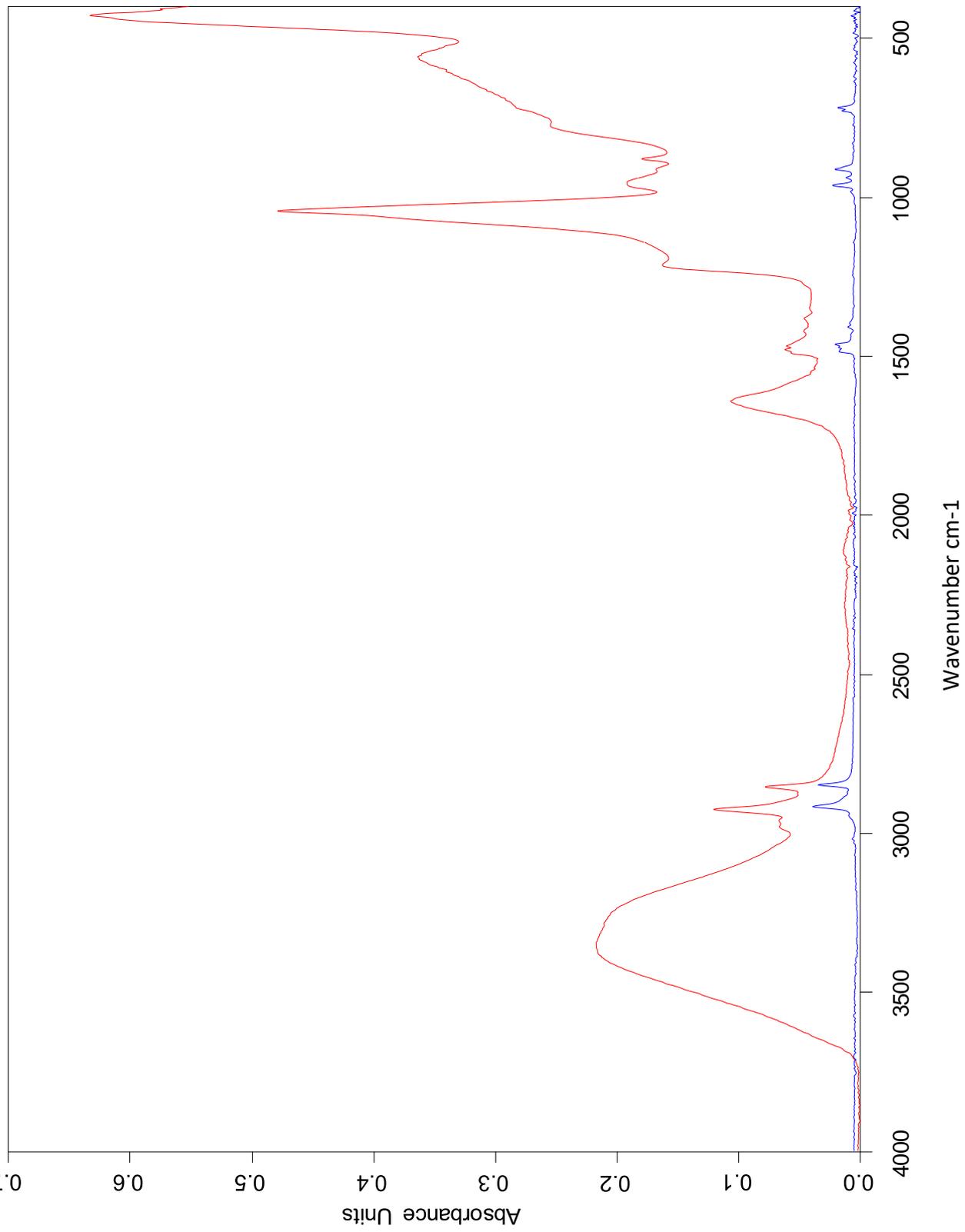
Die Reihenfolge der IR-Spektroskopien entspricht derer im Kapitel 8. Der Sinn dieser Anhänge ist, die Daten ohne Markierung und in grösserer Ausführung betrachten zu können.

Abbildung 11: IR-Spektroskopien von MCM-41 mit Templat und CTABr

Abbildung 12: IR-Spektroskopien von MCM-41 mit Templat und kalziniertes MCM-41

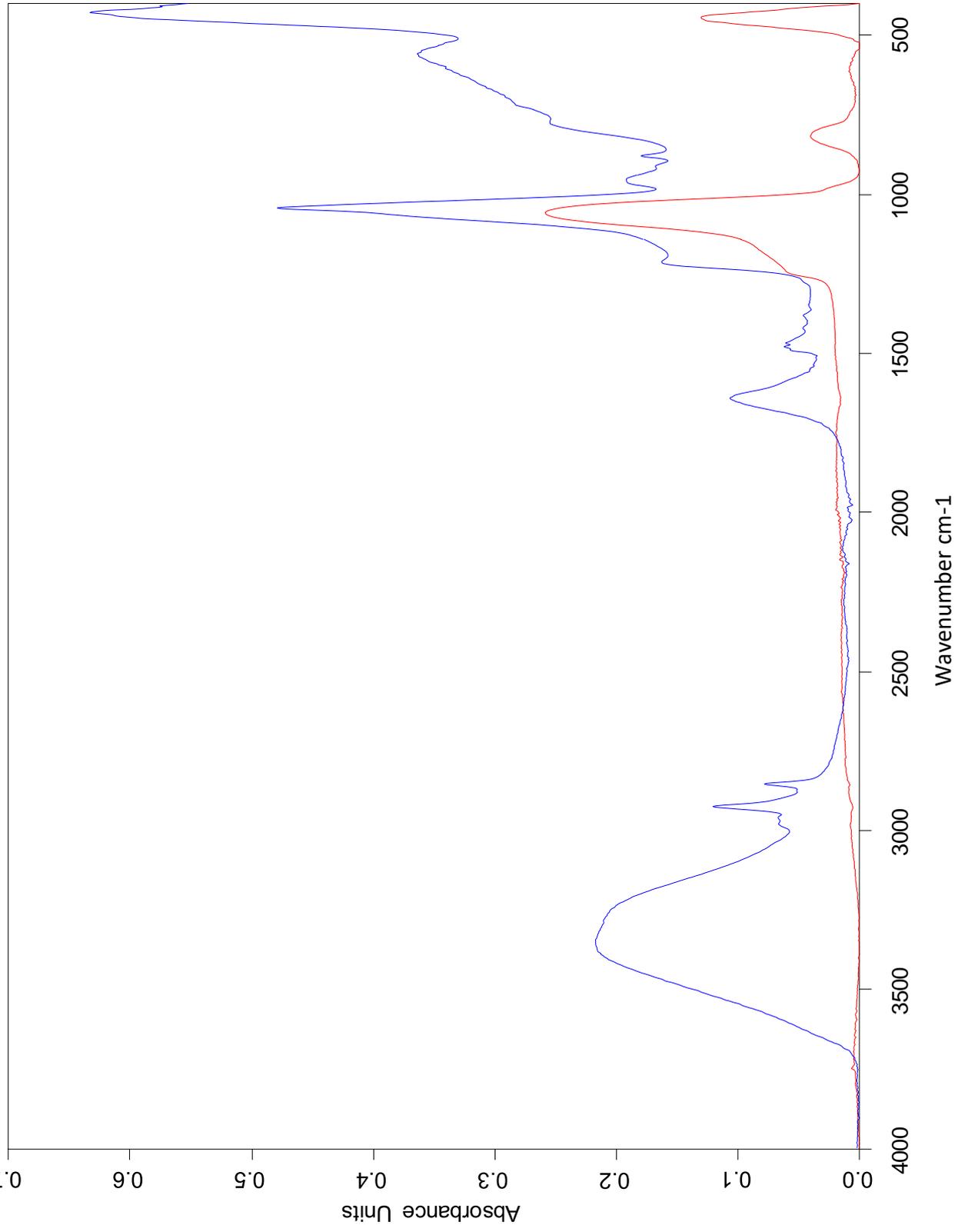
Abbildung 15: IR-Spektroskopien von MCM-41 mit Methyloberfläche und MCM-41

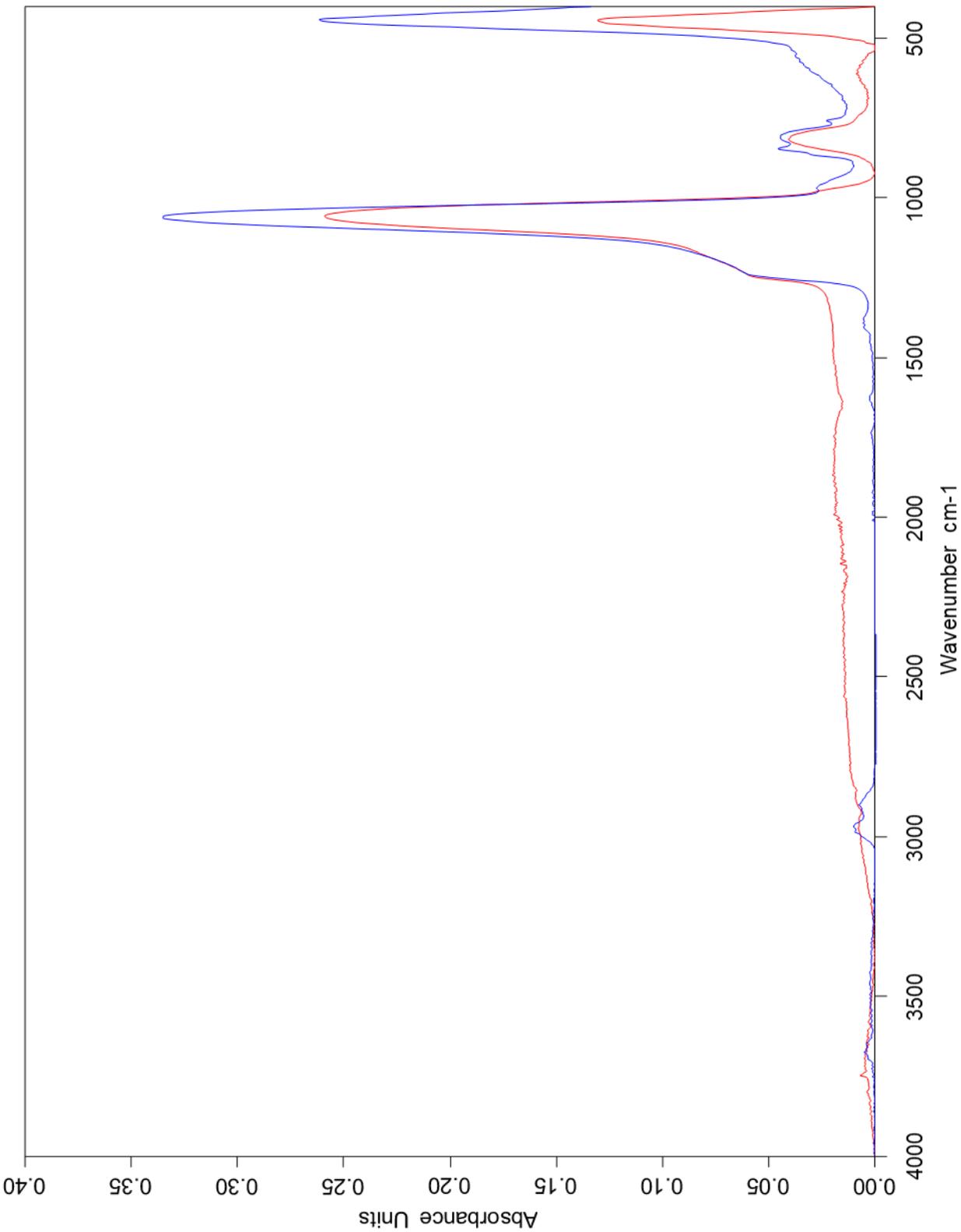
Abbildung 16: IR-Spektroskopien von MCM-41 mit Methyloberfläche und Chlorotrimethylsilan

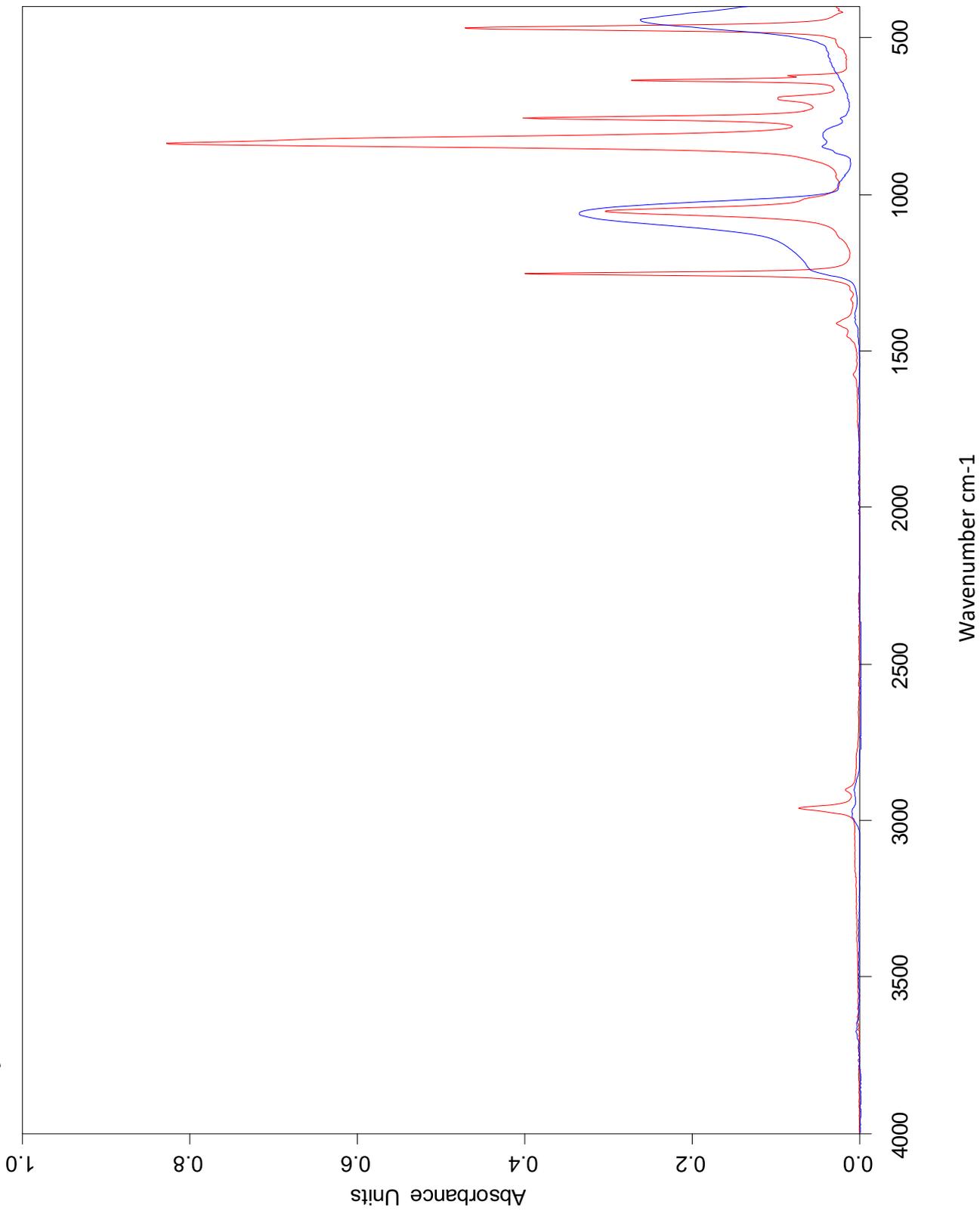


H:\MCM-41.0

07.10.2021 11:28:02







12 Dank

Herzlichen Dank an Herr Dr. Thomas Stamm für die spannenden Einblicke in die Welt der Chemie, die Freiheiten und die gute Betreuung.

Ich bedanke mich auch bei Frau Dr. Ana Pinar für die Hilfe im Labor, die Möglichkeit, an der ETH Zürich einen Einblick in ein grosses, hochmodernes Labor zu bekommen und die spannenden Diskussionen über ihr Fachgebiet der porösen Materialien.

Einen herzlichen Dank an meinen Vater Michael Schatzmann für die Hilfe in IT-Angelegenheiten.

13 Literaturverzeichnis

1. **Reichinger, Markus.** Poröse Silicate mit hierarchischer Porenstruktur. *Dissertation.* Ruhr-Universität Bochum, , Deutschland : s.n., 2007.
2. **Wagenhöfer, Julian.** Mikro- und mesoporöse Silicate als Wirkstoffspeichersysteme. Würzburg : s.n., 16. Dezember 2013.
3. **Paris, Juan L. und Vallet-Regí, María.** Mesoporous Silicia Nanoparticles for Co-Delivery of Drugs and Nucleic Acids in Oncology: A Review. *pharmaceutics.* 8. Juni 2020, S. 526.
4. **Wilke, Timm, et al.** Mesoporöse Silicia- Moderne Funktionsmaterialien im Chemieunterricht. *CHEMKON.* Nr. 2 2012, S. 67-72.
5. **de la Torre, Lorena, et al.** Production of MCM-41 Nanoparticles with Control of Particle Size and Structural Properties: Optimizing Operational Conditions during Scale-Up. *International Journal of Molecular Sciences.* 24. Oktober 2020.
6. **Kayser, Klaus.** *Krebs - Wissen was stimmt.* Freiburg im Breisgau, Deutschland : HERDER, 2008. ISBN 978-3-451-06027-4.
7. **Beck, Michaela.** Mesoporöse Silikananopartikel als Transportsysteme für miRNA und Wirkstoffmoleküle für die Therapie von Krebsstammzellen . *Dissertation .* Universität Ulm : s.n., 28. Juni 2017.
8. **acsmaterial.** [Online] [Zitat vom: 5. September 2021.] <https://www.acsmaterial.com/mcm-41.html>.
9. **Gusev, Vladimir.** Molecule of the Month. [Online] April 1998. [Zitat vom: 5. Oktober 2021.] <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/mcm41/mcm41.htm>.
10. **Fenniri, Hicham, Singh, Baljit und Suri, Sarabjeet Singh.** Nanotechnology-based drug delivery systems. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology.* 1. Dezember 2007.
11. **Jessica M. Rosenholm, Cecilia Sahlgren, Mika Linden.** Towards multifunctional, targeted drug delivery systems using mesoporous silica nanoparticles – opportunities & challenges. *Nanoscale.* 28. Februar 2010, 2, S. 1870–1883.
12. **Wikipedia.** Paclitaxel. [Online] 17. Juni 2021. Aufgerufen am 19. September 2021.] <https://de.wikipedia.org/wiki/Paclitaxel>.
13. **Jähnichen, Sven.** *Wikipedia.* [Online] 19. Juli 2021. Aufgerufen am 28. Juli 2021.] <https://de.wikipedia.org/wiki/Camptothecin>.
14. **Saltzman, Torchilin.** Drug Delivery-System. [Online] 2021. [Aufgerufen am 23. September 2021.] <https://www.accessscience.com/content/757275>.

15. **Baeza, Alejandro, et al.** Recent advances in mesoporous silica nanoparticles for antitumor therapy: our contribution. *Biomaterials Science*. 12. Februar 2016, S. 803-813.
16. **Piaoping Yang, Shili Gaib, Jun Lin.** Functionalized mesoporous silica materials for controlled drug delivery. *Chem Soc Rev*. 22. März 2012, 41, S. 3679-3698.
17. **Schiffelers, Raymond M., et al.** Anti-tumor efficacy of tumor vasculature-targeted liposomal doxorubicin. *Journal of Controlled Release* 91. 2003, S. 115-122.
18. **Bahrami, Behdokht, et al.** Nanoparticles and targeted drug delivery in cancer therapy. *Immunology Letters*. 29. Juli 2017, S. 64-83.
19. **A.P.C.A. Janssen.** Peptide-targeted PEG-liposomes in anti-angiogenic therapy. *International Journal of Pharmaceutics* 254. 2003, S. 55-58.
20. **Jaramillo, L. Y., Henao, W. und Romero-Sáez, M.** Synthesis and characterization of MCM-41-SBA-15 mixed-phase silica with trimodal mesoporous system and thick pore wall. *Journal of Porous Materials*. 22. Juli 2020, S. 1669–1676.
21. **Vivero-Escoto Juan, Slowing Igor, Trewyn Brian, Lin Victor.** Mesoporous Silica Nanoparticles for Intercellular Controlled Drug Delivery. *small*. No. 18, 2010, S. 1952-1967.
22. **Atkins, Peter W. und Jones, Loretta.** *Chemie- einfach alles*. Weinheim : WILEY-VCH, 2006, S. G36,656,660,664.

14 Bildverzeichnis

- Titelbild: Eigenproduktion
- Tabelle 1: Entnommen aus der Dissertation von **Wagenhöfer, Julian**. Mikro- und mesoporöse Silicate als Wirkstoffspeichersysteme. Würzburg: s.n., 16. Dezember 2013.
- Tabelle 2: Eigenproduktion
- Abbildung 1: <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/mcm41/mcm41.htm>
- Abbildung 2: <https://de.wikipedia.org/wiki/Cetyltrimethylammoniumbromid>
- Abbildung 3: Entnommen aus **Piaoping Yang, Shili Gaib, Jun Lin**. Functionalized mesoporous silica materials for controlled drug delivery. *Chem Soc Rev.* 22. März 2012, 41, S. 3679-3698.
- Abbildung 4: Eigenproduktion¹
- Abbildung 5: Eigenproduktion¹
- Abbildung 6: Entnommen aus **de la Torre, Lorena, et al**. Production of MCM-41 Nanoparticles with Control of Particle Size and Structural Properties: Optimizing Operational Conditions during Scale-Up. *International Journal of Molecular Sciences.* 24. Oktober 2020.
- Abbildung 7: Entnommen aus **de la Torre, Lorena, et al**. Production of MCM-41 Nanoparticles with Control of Particle Size and Structural Properties: Optimizing Operational Conditions during Scale-Up. *International Journal of Molecular Sciences.* 24. Oktober 2020.
- Abbildung 8: Entnommen aus **de la Torre, Lorena, et al**. Production of MCM-41 Nanoparticles with Control of Particle Size and Structural Properties: Optimizing Operational Conditions during Scale-Up. *International Journal of Molecular Sciences.* 24. Oktober 2020.
- Abbildung 9: Eigenproduktion
- Abbildung 10: Entnommen aus **Piaoping Yang, Shili Gaib, Jun Lin**. Functionalized mesoporous silica materials for controlled drug delivery. *Chem Soc Rev.* 22. März 2012, 41, S. 3679-3698.
- Abbildungen 11-18: Eigenproduktionen

¹ Mit Inspiration von **Wilke, Timm, et al**. Mesoporöse Silicia- Moderne Funktionsmaterialien im Chemieunterricht. *CHEMKON.* Nr. 2 2012, S. 67-72.