

*Use of mesoporous silicas as the carriers for antibacterial agents***Zastosowanie mezoporowatych krzemionek jako nośników leków o działaniu przeciwbakteryjnym**

DOI: 10.15199/62.2024.11.5

A review, with 29 refs., of the use of mesoporous materials as carriers of antibacterial substances such as antibiotics, chemotherapeutics, and plant extracts. Mesoporous adsorbents playing the role of a reservoir in the advanced drug delivery systems improving the antibacterial properties of adsorbed active agents were presented. Surface modification of silica with appropriate agents (polymers, polypeptides, alkoxysilanes) enabling prolonged drug release and ensuring targeted delivery of antibacterial agents was discussed.

Keywords: silica, surface modification, antibacterial agents, drug delivery

Substancje o działaniu przeciwbakteryjnym reprezentują szeroką klasę związków chemicznych zaliczanych do antybiotyków, pochodnych nitrofuranów, nitroimidazoli, sulfonamidów, chinolonów oraz środków dezynfekujących i antyseptycznych¹⁾. Infekcje bakteryjne mogą być przyczyną kataru, ropni, powodować sepsę, wstrząs septyczny, a nawet być przyczyną śmierci pacjenta²⁾. Stąd tak istotne wydaje się nie tylko poszukiwanie nowych chemioterapeutyków wykazujących aktywność przeciwbakteryjną, ale również opracowanie skutecznych i wydajnych układów dostarczania leków do tkanek zmienionych chorobowo. Jednymi z nośników wykorzystywanych w układach dostarczania leków (*drug delivery system*) są mezoporowate krzemionki. Pierwsze doniesienia literaturowe opisujące zastosowanie mezoporowatej krzemionki (MCM-41) jako nośnika leku pochodzą z 2001 r.³⁾. Ze względu na unikatowe właściwości mezoporowatych krzemionek, którymi są dobrze rozwinięta i dająca się modyfikować

Przedstawiono przegląd literaturowy dotyczący zastosowania mezoporowatych krzemionek jako nośników substancji o właściwościach przeciwbakteryjnych (antybiotyki, chemioterapeutyki, ekstrakty roślinne). Mezoporowate adsorbenty pełniły funkcję rezerwuaru w złożonych układach dostarczania leków, polepszając właściwości przeciwdrobnoustrojowe zaadsorbowanych substancji czynnych. Modyfikacja powierzchni krzemionek stosownymi czynnikami (polimery, polipeptydy, alkoksylany) umożliwiła spowolnione uwalnianie leków lub zapewnia celowane dostarczanie substancji przeciwbakteryjnych.

Słowa kluczowe: krzemionka, modyfikacja powierzchni, substancje przeciwbakteryjne, dostarczanie leków

powierzchnia, znaczna porowatość (objętość porów nawet do 2 cm³/g) oraz możliwość otrzymania struktur o dowolnym kształcie porów^{4, 5)}, znalazły one zastosowanie jako nośniki leków przeciwzapalnych⁶⁾, witamin⁷⁾, substancji o działaniu przeciwwirusowym⁸⁾, przeciwhistaminowym⁹⁾, leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego¹⁰⁾, leków przeciwzakrzepowych¹¹⁾ i substancji o działaniu chemoprewencyjnym¹²⁾.

Celem pracy było opracowanie przeglądu aktualnego piśmiennictwa dotyczącego zastosowania mezoporowatych krzemionek jako nośników leków, głównie antybiotyków, w systemach dostarczania leków.

Chamorro-Petronacci i współpr.¹³⁾ przeprowadzili proces adsorpcji mieszaniny dwóch antybiotyków: cyprofloksacyny i minocykliny oraz chemioterapeutyku o działaniu przeciwbakteryjnym, metronidazolu, na mezoporowatej krzemionce SBA-15. Otrzymane układy nośnik-substancja przeciwbakteryjna oceniano w warunkach *in vitro* pod względem



Dr hab. n. farm. Małgorzata GESZKE-MORITZ (ORCID: 0000-0001-5643-0040) w roku 2008 ukończyła studia farmaceutyczne na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. W 2011 r. uzyskała stopień doktora nauk farmaceutycznych, a w 2019 r. stopień doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych na tym samym wydziale. Obecnie jest kierownikiem Zakładu Farmakognozji i Naturalnych Środków Leczniczych na Wydziale Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Specjalność – synteza i właściwości kropek kwantowych, biomedyczne zastosowania nanomateriałów, zastosowania materiałów mezoporowatych w systemach dostarczania substancji leczniczych, adsorpcja związków biologicznie czynnych pochodzenia roślinnego.



Mgr Aleksandra STOIŃSKA jest absolwentką kierunku farmacja realizowanego w Pomorskim Uniwersytecie Medycznym w Szczecinie. Specjalność – procesy adsorpcji substancji biologicznie czynnych pochodzenia naturalnego.

skuteczności przeciwbakteryjnej wobec bakterii *E. faecalis* będącej przyczyną zakażenia kanałów korzeniowych zębów. Aktywność przeciwbakteryjną badanych układów porównano z aktywnością przeciwbakteryjną czystych antybiotyków oraz mieszaniny cyprofloksacyny z metronidazolem. Podczas przeprowadzonych badań wykazano, że połączenie dwóch czystych substancji (cyprofloksacyny z metronidazolem) odznacza się większą skutecznością przeciwbakteryjną wobec *E. faecalis* (strefa hamowania wzrostu mikroorganizmów) w porównaniu z tymi substancjami stosowanymi oddzielnie czy mieszaniną substancji osadzoną na adsorbencie SBA-15. Na podstawie otrzymanych wyników wykazano skuteczność działania wewnątrzkanalowej pasty zawierającej cyprofloksacynę i metronidazol bez konieczności stosowania minocykliny, której efektem ubocznym są trwałe przebarwienia zębów¹³.

Mihaiescu i współpr.¹⁴ przeprowadzili studia porównawcze dotyczące adsorpcji i uwalniania cefotaksymu z powierzchni czystej krzemionki MCM-41, krzemionki poddanej modyfikacji 3-aminopropylotrimetoksylanem oraz adsorbentu modyfikowanego 3-aminopropylotrietoksylanem i aldehydem glutarowym. Podczas przeprowadzonych badań uwalniania cefotaksymu (środowisko o pH 6,5) wykazano, że niemodyfikowany adsorbent uwalniał lek najszybciej spośród badanych nośników. Z kolei modyfikacja krzemionki wyłącznie podstawnikami o charakterze amin zapewniała najmniejszą dostępność farmaceutyczną antybiotyku. Autorzy pracy wykazali, że krzemionka funkcjonalizowana jednocześnie grupami aminowymi oraz aldehydem glutarowym powodowała początkowo szybkie uwolnienie cefotaksymu w pierwszych 20–30 min trwania eksperymentu, a następnie pozwalała osiągnąć stałe, powolne uwalnianie leku z powierzchni nośnika. Przedłużone uwalnianie cefotaksymu z powierzchni adsorbentu zawierającego aldehyd glutarowy może zostać wykorzystane podczas opracowania opatrunków na rany i powłok przeciwbakteryjnych¹⁴. Z kolei Medaglia i współpr.¹⁵ wykorzystali ten sam materiał krzemionkowy MCM-41 do opracowania nanoukładu do przeciwdrobnoustrojowej

ustrojowej terapii fotodynamicznej (*antimicrobial photodynamic therapy*). W tym celu zastosowano kurkuminę jako fotouczulacz zaadsorbowany na powierzchni krzemionki. Następnie powierzchnię nośnika zmodyfikowano pochodną kwasu etylenodiaminotrioctowego w celu stworzenia na powierzchni krzemionki centrów adsorpcji w postaci grup karboksylowych zapewniających elektrostatyczne oddziaływanie leku z nośnikiem. Następnie przeprowadzono proces adsorpcji polimyksyny B jako czynnika przeciwbakteryjnego i jednocześnie blokującego pory krzemionki. Obecność w środowisku bakteryjnego lipopolisacharydu powodowała wiązanie przez niego polimyksyny B zaadsorbowanej na powierzchni krzemionki. Przyczyniało się to do odsłonięcia porów krzemionki i uwalniania z niej uprzednio zaadsorbowanego czynnika fotouczulającego. Skuteczność terapeutyczną tak otrzymanego układu zbadano w warunkach *in vitro* wobec szczepów *E. coli*, *P. aeruginosa* oraz *S. epidermidis*, stosując promieniowanie o długości fali 470 nm. Podczas badań aktywności przeciwdrobnoustrojowej wykazano, że stężenie nanoukładu wynoszące 0,1 mg/mL hamowało tworzenie biofilmu *E. coli* (99% skuteczności), zaś stężenie 10-krotnie większe hamowało tworzenie biofilmu bakteryjnego *S. epidermidis* i *P. aeruginosa* o odpowiednio 90 i 100%¹⁵.

Podobny pod względem mechanizmu działania nanosystem „reagujący” na warunki środowiska, a służący dostarczeniu linezolidu (antybiotyk) został zaprojektowany przez Otri i współpr.¹⁶. Autorzy zastosowali w nim mezoporowate nanocząstki krzemionki, na powierzchni których początkowo przeprowadzono adsorpcję linezolidu. Następnie adsorbent poddano modyfikacji za pomocą soli trisodowej kwasu *n*-[(3-trimetoksylilo)propyl]etylenodiaminotrioctowego w celu wprowadzenia na powierzchnię krzemionki grup karboksylowych. Kolejny etap stanowiło przyłączenie polimyksyny B do tak zmodyfikowanej powierzchni w celu zamknięcia porów nanomateriału. Przeprowadzone badania procesu uwalniania linezolidu w środowisku płynu akceptorowego o pH 7,4 potwierdziły skuteczność uwalniania antybiotyku w obecności lipopolisacharydu. Natomiast wobec braku tego ostatniego, za sprawą silnego oddziaływania grup karboksylowych z cząsteczkami polimyksyny B, a tym samym blokowania porów krzemionki nie następowało jego uwalnianie. Podczas badań aktywności przeciwdrobnoustrojowej (szczepy *E. coli* i *S. aureus*) wykazano większą skuteczność opracowanego układu podczas hamowania wzrostu bakterii w porównaniu z samymi antybiotykami (linezolidem i polimyksyną B)¹⁶.

Dość złożony nanoukład dostarczania lewofloksacyny opracowali Alvarez i współpr.¹⁷. Autorzy zastosowali w nim mezoporowate nanocząstki krzemionki powleczone powierzchniowo termowrażliwym polimerem (poli-*N*-izopropylakrylamidem), który modyfikowano dodatkowo superparamagnetycznymi nanocząstkami magnezytu (Fe_3O_4). Ostatnim etapem była adsorpcja antybiotyku na tak zmodyfikowanej powierzchni krzemionkowych nano-



Dr hab. n. farm. Michał MORITZ (ORCID: 0000-0003-1784-4325) w roku 2007 ukończył studia biotechnologiczne na Wydziale Biologii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu, a w 2008 r. studia farmaceutyczne na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. W 2011 r. uzyskał stopień doktora nauk chemicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu, a w 2018 r. stopień doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku. Obecnie jest kierownikiem Zakładu Chemii Farmaceutycznej na Wydziale Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Specjalność – synteza i właściwości materiałów mezoporowatych, modelowanie procesów adsorpcji, systemy dostarczania substancji leczniczych, biomedyczne zastosowania nanomateriałów, adsorpcja substancji biologicznie czynnych.

Adres do korespondencji:

Zakład Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, pl. Polskiego Czerwonego Krzyża 1, 71-251 Szczecin, tel.: (91) 815-10-12, e-mail: michal.moritz@pum.edu.pl

Table. Use of mesoporous silicas as the carriers for antibacterial agents

Tabela. Zastosowanie mezoporowatych krzemionek jako nośników substancji o działaniu przeciwbakteryjnym

Substancja	Typ krzemionkowego nośnika	Modyfikacja powierzchni nośnika	Badany szczep bakterii	Uwagi, cel pracy	Literatura
Cyprofloksacyna	mezoporowate nanocząstki	-	<i>S. typhinarium</i>	wydłużone uwalnianie antybiotyku	20
Ryfampicyna, cyprofloksacyna	mezoporowate nanocząstki	chlorek cetylopirydyniowy	-	studia poświęcone lokalizacji leków wewnątrz miceli surfaktantu	21
Tetracyklina	mezoporowate nanocząstki	-	<i>E. coli</i>	badanie uwalniania leku z krzemionki o różnej wielkości cząstek i średnicy porów	22
Wankomycyna	mezoporowata krzemionka	-	-	inkorporacja leku wewnątrz porów różnymi metodami (mieszanie fizyczne, adsorpcja, adsorpcja z odparowaniem próżniowym); modelowanie uwalniania (równanie Higuchi)	23
Wankomycyna	mezoporowate nanocząstki MCM-48	3-aminopropylotrietoksysilan	<i>S. aureus</i>	krzemionka poddana procesowi modyfikacji wykazuje lepszą biokompatybilność oraz właściwości przeciwbakteryjne aniżeli niemodyfikowana struktura MCM-48	24
Chlorheksydyna	mezoporowate nanocząstki	-	<i>S. mutans</i>	zastosowanie nanocząstek zawierających substancję przeciwbakteryjną jako składnika żywicy do zastosowań stomatologicznych	25
Chlorheksydyna	krzemionka SBA-15, PHTS, SBA-16, MCF	3-tiopropylotrietoksysilan (poddany procesowi utleniania)	-	badanie wpływu geometrii porów krzemionki na proces uwalniania leku; modelowanie procesów adsorpcji i uwalniania	26
Kwercetyna, kwas galusowy	mezoporowate nanocząstki	biotyna	<i>S. mutans</i> , <i>E. coli</i>	zastosowany nośnik zwiększa penetrację fitozwiązków do biofilmu bakteryjnego	27
Skwaraina	mezoporowate nanocząstki	-	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i>	zastosowanie układu w celu przeciwbakteryjnej terapii fotodynamicznej	28
Ekstrakt <i>Melissa officinalis</i>	mezoporowate nanocząstki krzemionki MCM-41 i MCM-48	3-aminopropylotrietoksysilan	<i>S. aureus</i>	potwierdzona skuteczność przeciwdrobnoustrojowa	29

cząstek. Mechanizm uwalniania lewofloksacyny polegał na tym, że ekspozycja otrzymanego nanoukładu na zewnętrzne zmienne pole magnetyczne powodowała wydzielanie ciepła przez nanocząstki magnetytu. Lokalny wzrost temperatury w obrębie nanocząstek powodował zmianę konformacji termoczułego polimeru, co spowodowało uwolnienie antybiotyku z porów krzemionki. Skuteczność przeciwbakteryjną opracowanego nanosystemu zbadano wobec szczepu *E. coli*. Wykazano, że zastosowane stężenie nanosystemu (200 µg/mL) w obecności zmiennego pola magnetycznego zmniejszyło liczbę żywych bakterii o cztery rzędy wielkości w porównaniu z próbką kontrolną¹⁷.

W innej pracy¹⁸) zaproponowano metodę leczenia zakażenia związanego z implantami ortopedycznymi, w którym zastosowane mezoporowate nanocząstki krzemionki były nośnikami wankomycyny. W celu uzyskania selektywności działania układu dostarczającego antybiotyk, autorzy zastosowali na powierzchni krzemionki dwa czynniki kierujące. Jeden z nich to peptyd D₆ wykazujący powinowactwo do tkanki kostnej, drugi zaś to peptyd UBI₂₉₋₄₁, wiążący komórki bakteryjne. W celu otrzymania terapeutycznego układu, mezoporowaty adsorbent zmodyfikowano początkowo 3-aminopropylotrietoksysilanem, aby zakotwiczyć

na jego powierzchni cząsteczki glikolu polietylenowego zawierające terminalne grupy karboksylowe. Te ostatnie z kolei sprzęgnięto z cząsteczkami kierującymi (peptydami D₆ i UBI₂₉₋₄₁). Ostatnim etapem był proces adsorpcji wankomycyny. Podczas przeprowadzonych badań aktywności przeciwbakteryjnej *in vivo* (szczur zakażony metycylinoopornym szczepem *S. aureus*) tak otrzymanego układu stwierdzono, że krzemionka zawierająca wankomycynę oraz zmodyfikowana cząsteczkami peptydów D₆ oraz UBI₂₉₋₄₁ przyczyniła się do zmniejszenia zniszczenia kości oraz do zachowania jej integralności¹⁸). Podobny układ dostarczania leków mający zastosowanie w leczeniu zakażeń kości wywołanych przez metycylinooporne szczepy *S. aureus* skonstruowali Aguilera-Correa i współpracownicy¹⁹). Autorzy zastosowali mezoporowate nanocząstki krzemionki jako nośniki dla dwóch antybiotyków, moksyfloksacyny oraz ryfampicyny (oddzielne układy dostarczania leków). W celu spowolnienia uwalniania antybiotyków każdą z krzemionek powleczono powłoką żelatynową oraz solą sodową metanosulfonianu kolistyny. Podczas badań poświęconych uwalnianiu zaadsorbowanych leków wyka-

zono, że powłoka żelatynowo-kolistynowa na powierzchni krzemionki znacznie zmniejszała szybkość uwalniania obu antybiotyków w porównaniu z nośnikiem niepoddanym powlekanii biopolimerem. W celu selektywnego dostarczenia antybiotyków do tkanki kostnej otrzymane układy terapeutyczne zostały dodatkowo zmodyfikowane, podobnie jak w poprzedniej pracy, peptydem D₆ (heksapeptyd złożony z cząsteczek kwasu asparaginowego). Obecność polipeptydu miała zapewniać powinowactwo do hydroksyapatytu stanowiącego mineralny składnik tkanki kostnej. Autorzy pracy potwierdzili w warunkach *in vitro* działanie przeciwbakteryjne opracowanych układów dostarczania leków wobec szczepu *S. aureus*. Podczas przeprowadzonych badań *in vivo* na zwierzęcym modelu (królik) zapalenia kości i szpiku wywołanego przez *S. aureus* wykazano wyraźne synergiczne działanie przeciwbakteryjne obu układów dostarczania leków stosowanych jednocześnie¹⁹. W tabeli przedstawiono pozostałe przykłady zastosowania wybranych mezoporowatych krzemionek jako nośników substancji o działaniu przeciwbakteryjnym.

Podsumowanie

Choroby o podłożu bakteryjnym wciąż stanowią poważne wyzwanie medyczne, które skłania liczne zespoły badawcze do konstruowania nanoukładów dostarczających leki przeciwbakteryjne do miejsca ich działania. Układy takie wymagają użycia stosownych adsorbentów stanowiących rezerwar leków, które uwalniałyby je z określoną kinetyką (najczęściej przedłużone uwalnianie). Mezoporowate adsorbenty za sprawą znacznej powierzchni właściwej, nanometrycznej wielkości porów oraz możliwości otrzymywania nanocząstek stanowią dogodny adsorbent stosowany w układach dostarczania substancji o aktywności przeciwbakteryjnej. Ponadto połączenie mezoporowatych krzemionek o unikatowych właściwościach adsorpcyjnych z innymi nanomateriałami o specyficznych właściwościach (magnetyczne nanocząstki) lub też powlekanie ich polimerami poszerza zakres zastosowań mezoporowatych adsorbentów.

Publikację sfinansowano ze środków MEiN (w 2024 r.) w ramach projektu nr WFB-405/S/2024 realizowanego na Wydziale Farmacji, Biotechnologii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Otrzymano: 23-09-2024

Zrecenzowano: 17-10-2024

Zaakceptowano: 21-10-2024

Opublikowano: 20-11-2024

LITERATURA

- [1] M. Zając, A. Jelińska, I. Muszalska, *Chemia leków z elementami chemii medycznej*, Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2018.
- [2] L. Wang, L. Fan, K. Yi, Y. Jiang, A.M. Filppula, H. Zhang, *Biomed. Technol.* 2023, **2**, 49.
- [3] M. Vallet-Regí, A. Rámila, R.P. Real, J. Pérez-Pariente, *Chem. Mater.* 2001, **13**, 308.
- [4] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Mater. Sci. Eng., C* 2015, **49**, 114.
- [5] V. Meynen, P. Cool, E.F. Vansant, *Micropor. Mesopor. Mater.* 2009, **125**, 170.
- [6] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Pharmaceutics* 2022, **14**, 1542.
- [7] Ł. Kaszyński, M. Geszke-Moritz, M. Moritz, A. Dadej, A. Jelińska, *Przem. Chem.* 2018, **97**, nr 8, 1387.
- [8] X. Liu, M.-S. He, K.-C. Yang, B. Yang, F. Ling, G.-X. Wang, *Aquaculture* 2023, **564**, 739078.
- [9] M. Geszke-Moritz, K. Chmiel, M. Moritz, *Przem. Chem.* 2023, **102**, nr 8, 799.
- [10] M. Kovačević, A. Paudel, O. Planinšek, S. Bertoni, N. Passerini, O. Zupančič, C. Alva, I.G. Ilić, A.Z. Pobirk, *Eur. J. Pharm. Sci.* 2024, **202**, 106880.
- [11] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Materials* 2020, **13**, 2913.
- [12] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Materials* 2019, **12**, 3671.
- [13] C.M. Chamorro-Petronacci, B.S. Torres, R. Guerrero-Nieves, M. Perez-Sayans, M.C.A. Fantini, L.C. Cides-da-Silva, B. Magarinos, B. Rivas-Mundina, *Materials* 2022, **15**, 2266.
- [14] D.E. Mihaiescu, D. Istrati, A. Morosan, M. Stanca, B. Purcareanu, R. Cristescu, B.S. Vasile, R.D. Trusca, *Gels* 2022, **8**, 711.
- [15] S. Medaglia, I. Otri, A. Bernardos, M.D. Marcos, E. Aznar, F. Sancenon, R. Martinez-Manez, *Int. J. Pharm.* 2024, **654**, 123947.
- [16] I. Otri, S. Medaglia, R. Martinez-Manez, E. Aznar, F. Sancenon, *Nanomaterials* 2024, **14**, 228.
- [17] E. Alvarez, M. Estevez, A. Gallo-Cordova, B. Gonzalez, R.R. Castillo, M.de-P. Morales, M. Colilla, I. Izquierdo-Barba, M. Vallet-Regí, *Pharmaceutics* 2022, **14**, 163.
- [18] B. Nie, S. Huo, X. Qu, J. Guo, X. Liu, Q. Hong, Y. Wang, J. Yang, B. Yue, *Bioactive Mater.* 2022, **16**, 134.
- [19] J.J. Aguilera-Correa, M. Gisbert-Garzarán, A. Mediero, M.J. Fernandez-Acenero, D. de-Pablo-Veloso, D. Lozano, J. Esteban, M. Vallet-Regí, *Acta Biomater.* 2022, **154**, 608.
- [20] M.N. Alandiyjany, A.S. Abdelaziz, A. Abdelfattah-Hassan, W.A.H. Hegazy, A.A. Hassan, S.T. Elazab, E.A.A. Mohamed, E.S. El-Shetry, A.A. Saleh, N.A. El Sawy, D. Ibrahim, *Pharmaceutics* 2022, **15**, 357.
- [21] A.R. Muguruza, M.L. Odyneć, M. Manhota, Z. Habib, K. Rurack, J.M.A. Blair, S.A. Kuehne, A.D. Walmsley, Z. Pikramenou, *Micropor. Mesopor. Mater.* 2024, **363**, 112841.
- [22] Z. Ye, S. Wang, Y. Xu, J. Zhang, W. Yan, *Molecules* 2022, **27**, 1218.
- [23] G. Dolete, B. Purcareanu, D.E. Mihaiescu, D. Ficai, O.-C. Oprea, A.C. Birca, C. Chircov, B.S. Vasile, G. Vasilievici, A. Ficai, E. Andronescu, *Molecules* 2022, **27**, 5589.
- [24] S.N. Rahaman, S. Pathmanapan, A. Sidharthan, S.K. Anandasadagopan, *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2023, **195**, 6606.
- [25] B. Shrestha, S. Aati, S.M. Rajan, A. Fawzy, *J. Nanopart. Res.* 2024, **26**, 140.
- [26] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Appl. Surf. Sci.* 2015, **356**, 1327.
- [27] S. Hua, Y. Wang, Y. Li, S. Liu, J. Wen, L.J. Walsh, C. Xu, *J. Mater. Sci.* 2024, **59**, 13010.
- [28] D.M. Dereje, A. Garcia, C. Pontremoli, B. Gonzalez, M. Colilla, M. Vallet-Regí, I. Izquierdo-Barba, N. Barbero, *Micropor. Mesopor. Mater.* 2024, **372**, 113096.
- [29] G. Petrisor, L. Motelica, R.D. Trusca, A.-L. Mirt, G. Vasilievici, J.-A. Tomescu, C. Manea, A.S. Dumbrava, V.M. Corbu, I. Gheorghe-Baru, D. Ficai, O.-C. Oprea, B.-S. Vasile, A. Ficai, A.D. Răiciu, *Pharmaceutics* 2024, **16**, 525.