

# Mezoporozna silika-priprava i primjena

---

Mijić, Patricia

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:052177>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-31**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE**  
**SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ**

**Patricia Mijić**  
**ZAVRŠNI RAD**

**Zagreb, rujan 2021.**

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
POVJERENSTVO ZA ZAVRŠNE ISPITE

Kandidatkinja Patricia Mijić

Predala je izrađen završni rad dana: 6. rujna 2021.

Povjerenstvo u sastavu:

Prof. dr. sc. Ana Vrsalović Presečki, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

Izv. prof. dr. sc. Vanja Kosar, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

Doc. dr. sc. Marin Kovačić, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

Izv. prof. dr. sc. Hrvoje Kušić, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, zamjena

povoljno je ocijenilo završni rad i odobrilo obranu završnog rada pred povjerenstvom u istom sastavu.

Završni ispit održat će se dana: 9. rujna 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Patricia Mijić

Mezoporozna silika-priprava i primjena

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: prof.dr.sc. Ana Vrsalović Presečki

Članovi ispitnog povjerenstva: prof. dr. sc. Ana Vrsalović Presečki

izv.prof.dr.sc. Vanja Kosar

doc.dr.sc. Marin Kovačić

Zagreb, rujan 2021.

## SAŽETAK

### *Mezoporozna silika - priprava i primjena*

Razvojem novih materijala, krajem dvadesetog stoljeća došlo se do otkrića mezoporozne silike. Mezoporozna silika ističe se zbog karakteristične velike specifične površine, izvrsne biokompatibilnosti te umreženih pora. Također se odlikuje kontroliranim i ciljanim otpuštanjem tereta pohranjenih unutar pora. Pri različitim uvjetima sinteze, dobivaju se različite vrste mezoporozne SiO<sub>2</sub> koji se razlikuju po strukturi i morfologiji. U ovom radu obrađeno je istraživanje u okviru kojega su ispitani utjecaji komponenata prilikom sinteze mezoporozne silike sol-gel metodom, na strukturu i morfologiju materijala. Promjene u strukturi za rezultat daju različita svojstva čime se omogućava šira potencijalna primjena. Mezoporozna silika najčešće se upotrebljava kao sustav isporuke lijekova, pri imobilizaciji enzima i pročišćavanju otpadnih voda.

**Ključne riječi:** mezoporozna SiO<sub>2</sub>, specifična površina, biokompatibilnost, sinteza, primjena

## **ABSTRACT**

### *Mesoporous silica-synthesis and application*

The development of new materials, at the end of the twentieth century led to the discovery of mesoporous silica. Mesoporous silica stands out due to its characteristic large surface area, excellent biocompatibility, and cross-linked pores. Also it is characterized by both controlled and targeted release of cargo stored inside the pores. Under different synthesis conditions, new types of mesoporous SiO<sub>2</sub> was developed that differed in structure and morphology. This paper deals with the research in which the influences of the components during the synthesis of mesoporous silica by the sol-gel method on the structure and morphology of the material were examined. Changes in the structure result in different properties, allowing wider potential application. Mesoporous silica is mostly used as a drug delivery system, for enzyme immobilization and wastewater treatment.

**Key words:** mesoporous silica, specific surface area, biocompatibility, synthesis, application

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. MEZOPOROZNA SILIKA.....	2
2.1. SVOJSTVA MEZOPOROZNE SILIKE.....	4
2.2. VRSTE MEZOPOROZNE SILIKE .....	7
3. SINTEZA MEZOPOROZNE SILIKE.....	10
4. PREGLED RADA SINTEZE MSN-a SOL-GEL METODOM .....	22
5. PRIMJENA MEZOPOROZNE SILIKE .....	29
6. ZAKLJUČAK .....	38
7. LITERATURA.....	39
8. POPIS SIMBOLA I KRATICA .....	44
9. ŽIVOTOPIS .....	46

## 1. UVOD

Sve veći interes znanstvenika usmjeren je na mezoporozne materijale bazirane na siliciju koji se nazivaju mezoporozni silikati. Mezoporozni silikati imaju promjer otvora pora od 2 do 50 nm, a različitim metodama sinteze utječe se na njihovu strukturu i svojstva.<sup>[1]</sup> Mezoporozni silikati posjeduju karakteristike kao što su: stabilna porozna struktura, kemijska inertnost te biokompatibilnost. Navedene karakteristike kao i njihova velika specifična površina te jednostavna kemijska modifikacija površine privukle su pozornost istraživača u raznim primjenama mezoporozne silike poput katalize, zaštite okoliša putem adsorpcije CO<sub>2</sub>, teških metalnih iona i onečišćivača okoliša. Mezoporozna silika istražuje se i kao inteligentni antikorozijski premaz te za mnogobrojne medicinske potrebe kao što su kontrolirana dostava lijekova, oslikavanje stanica te u tkivnom inženjerstvu.<sup>[14]</sup> Prva mezoporozna kruta tvar sintetizirana je iz alumosilikatnih gelova metodom predloška pod nazivom: *Mobil Crystalline Materials* (MCM-41).<sup>[16]</sup> MCM-41 se 2001. godine prvi put upotrijebio za sustav isporuke lijeka, a u nadolazećim godinama sve se veća pažnja posvećuje istraživanju primjene mezoporozne silike za medicinske potrebe.<sup>[10]</sup>

U ovome završnom radu objasnit će se vrste i svojstava mezoporozne silike te će se prikazati metode sinteze istih. Ponudit će se uvid u *sol-gel* metodu sinteze mezoporozne silike, odnosno promatrat će se utjecaj komponenata metode na strukturu i morfologiju, a potom će se obraditi i primjena mezoporozne silike.



## 2. MEZOPOROZNA SILIKA

### Klasifikacija mezoporoznih materijala

Mezoporozni materijali građeni su od mreže međusobno povezanih pora.<sup>[1]</sup> Pora jest šupljina između čestica tvari.<sup>[2]</sup> Prema Međunarodnoj uniji za čistu i primijenjenu kemiju (IUPAC-u), porozni materijali klasificirani su u kategorije prema dvjema glavnim podjelama. Prva podjela je prema veličini pora prema kojoj se porozni materijali dijele u tri kategorije:<sup>[3]</sup>

- a) mikroporozni materijali s veličinom pora  $< 2$  nm,
- b) mezoporozni materijali veličina pore između 2 – 50 nm,
- c) makroporozni materijali s veličinom pora  $> 50$  nm.

Druga podjela poroznih materijala odnosi se na kemijski sastav:<sup>[3]</sup>

- a) organski,
- b) anorganski,
- c) spoj organskih i anorganskih komponentni.

Glavne karakteristike mezoporoznih materijala su uređena porozna struktura s veličinom pora 2-30 nm ovisno o vrsti surfaktanta. Njihova velika specifična površina omogućuje apsorpcijske procese. Također su kemijski i toplinski stabilni.<sup>[1]</sup>

### Klasifikacija silike

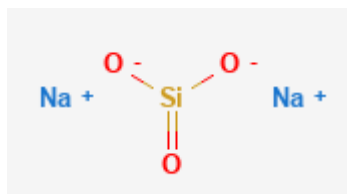
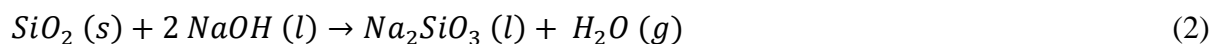
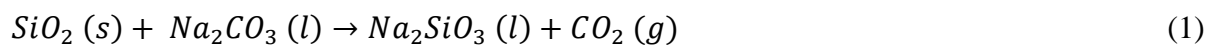
U Zemljinoj kori silicij vezan s kisikom pojavljuje se kao čisti  $\text{SiO}_2$ -kremen. Osim ove u prirodi nalaze se još dvije alotropske modifikacije  $\text{SiO}_2$ , a to su tridimit i kristobalit. Svaka od te tri alotropske modifikacije postojana je pri određenoj temperaturi i njihov međusobni prijelaz je otežan. Svojstvena im je složena prostorna struktura  $\text{SiO}_2$  koju čini zajednički kisikov atom povezan s dvama  $\text{SiO}_2$  tetraedra.<sup>[4]</sup> Slika 1. prikazuje strukturnu formulu  $\text{SiO}_2$ .



**Slika 1.** Strukturna formula silicijevog dioksida<sup>[5]</sup>

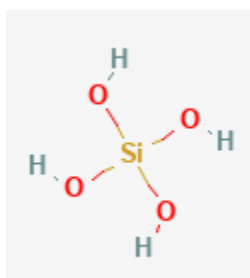
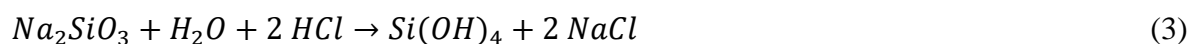
Zbog prisutnosti metalnih nečistoća u prirodnom  $\text{SiO}_2$  razvijaju se sintetički  $\text{SiO}_2$ . Sintetički  $\text{SiO}_2$ -silikati su soli silikatnih kiselina koje se dobivaju taljenjem  $\text{SiO}_2$  s alkalijским

hidroksidom, sodom (natrijev karbonat) ili bazičnim oksidima. Reakcije između  $\text{SiO}_2$  i sode ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) te između  $\text{SiO}_2$  i  $\text{NaOH}$  u kojima nastaje natrijev silikat (slika 2.) su prikazane jednadžbama 1 i 2:<sup>[4]</sup>



**Slika 2.** Strukturna formula natrijevog silikata- $\text{Na}_2\text{SiO}_3$ <sup>[6]</sup>

Dok silikati ostalih metala nisu topljivi u vodi, nastali alkalijski silikat jest.<sup>[4]</sup> Natrijev silikat predstavlja izvor silikata u sintezi mezoporozne silike te njegovom reakcijom s vodom ( $\text{H}_2\text{O}$ ) i klorovodičnom kiselinom ( $\text{HCl}$ ) nastaje ortosilicijeva kiselina ( $\text{Si}(\text{OH})_4$ ) (jedn. 3).<sup>[7]</sup>



**Slika 3.** Strukturna formula  $\text{Si}(\text{OH})_4$ <sup>[8]</sup>

Iz prikaza strukturne formule  $\text{Si}(\text{OH})_4$  (Slika 3.) vidljiva je karakteristična silanolna skupina ( $-\text{Si}-\text{O}-\text{H}$ ). Kondenzacijom ortosilicijeve kiseline stvara se mezoporozna silika.<sup>[7]</sup> Proizveden silikat je pretežito amorfno praškastog oblika u nanodimenziji, a naziva se mezoporozna nanočestica silicijevog dioksida (eng. *Mesoporous Silica Nanoparticles–MSN*). S obzirom na nanostrukturu MSN ima određene fizikalne, kemijske i biološke prednosti.<sup>[9]</sup> U usporedbi s ostalim anorganskim nanomaterijalima pokazuju poželjne prednosti dostavljanja terapijskih sredstava te njihovu distribuciju na željeno mjesto.<sup>[10]</sup> Osim za sustava dostave lijekova, koriste se i kao nosioci za: katalizatore, adsorpciju, označavanje stanica, enzimsku adsorpciju i imobilizaciju.<sup>[11]</sup>

## 2.1. SVOJSTVA MEZOPOROZNE SILIKE

MSN se odlikuje izrazitom temperaturnom stabilnošću, kemijskom inertnošću te velikim kapacitetom punjenja pora terapeutičima i raznim drugim molekulama.<sup>[12]</sup> Svaka vrsta mezoporozne SiO<sub>2</sub> pokazuje drugačiju strukturu: oblik, površinu, volumen i veličinu pore te veličinu same čestice.<sup>[13]</sup> Navedene karakteristike omogućuju joj veći kapacitet za transport lijekova ili biomolekula, kontrolu kinetike njihovog otpuštanja te izvrsnu biokompatibilnost.<sup>[11]</sup>

### Fizikalno-kemijska svojstva čestice

MSN se ističe zbog sljedećih karakteristika: velike specifične površine 700-1000 m<sup>2</sup>/g, uređene porozne strukture s volumenom pora 0,6-1 cm<sup>3</sup>/g, mogućnosti modificiranja površine čestice te dobre biokompatibilnosti. Navedena svojstva omogućuju široku primjenu MSN-a u razne svrhe.<sup>[14]</sup>

Najvažnije svojstvo MSN-a je sama površina čestice. Što je veća površina čestice to je i veći broj aktivnih mjesta čime se pospješuje proces adsorpcije molekula.<sup>[11]</sup> Nanometarsku veličinu čestica MSN-a karakterizira velika specifična površina. Specifična površina predstavlja površinu čestice podijeljenu s volumenom čestice. Njezinim povećanjem poboljšavaju se svojstva. Prednost velike specifične površine je u velikom kapacitetu adsorpcije molekula, ali nedostatak je opasnost od toksičnosti zbog veće reaktivnosti i oksidativnih svojstava. Međutim, u usporedbi s neporoznim nanočesticama SiO<sub>2</sub>, MSN i dalje pokazuje manju citotoksičnost te manju pojavu upalnih procesa.<sup>[10]</sup>

Najčešći morfološki oblici mezoporozne SiO<sub>2</sub> su sfere, šuplje sfere, jezgra/ljuska sfera, vlakna, štapići, lančaste strukture te zvjezdasti oblici. Raznovrsnost različitih oblika temelji se na tehnikama pripreme čestica što utječe na njihova svojstva.<sup>[11]</sup>

Jednostavna uvjetovana sinteza postiže širok raspon dimenzija pora.<sup>[15]</sup> Veličina pore iskazuje se promjerom pore. Kritičan faktor je kada se MSN koristi u svrhu kontrole isporuke molekula jer pora mora biti veća od veličine same molekule kako bi se mogla smjestiti u nju. Također pora kontrolira dostupnost adsorpcijskih mjesta u česticama za molekule. Porastom veličine pora proporcionalno raste njena površina i volumen, odnosno raste kapacitet ispunjenja iste s većom količinom raznih molekula.<sup>[13]</sup>

Ključan faktor za određivanje učinkovitosti unosa molekula, njihovo ciljano otpuštanje kao i njihovo uklanjanje iz tijela jest kemijski sastav površine.<sup>[12]</sup> Funkcionalna skupina (X) se kovalentno veže na površinu silike. U sintezi nanočestica poroznih SiO<sub>2</sub> upotrebljavaju se

funkcionalne skupine (X) kao što su: hidroksilna (-OH), amino (-NH<sub>2</sub>), tiolna (-SH) i karboksilna (-COOH). Time se postižu bolja fizikalno-kemijska svojstva s obzirom na osjetljivost skupina na utjecaje kao što su pH, temperatura, svjetlost, magnetsko i električno polje. Ugradnja skupina doprinosi: biorazgradivosti materijala, povećanju kapaciteta adsorpcije molekula, sposobnosti ciljanja stanica, ciljano oslobađanje molekula te mogućnost fluorescentnog praćenja stanica.<sup>[13]</sup> Kemijskim modificiranjem površine postiže se interakcija sa željenom komponentom, ali se i suzbijaju neželjena međudjelovanja. Moguće je kovalentno vezati i biomolekule kao što su enzimi, antitijela, polisaharidi i nukleinske kiseline kako bi se postigle željene biološke reakcije.<sup>[15]</sup> Odabir skupine rezultira s značajnim efektom na toksičnost mezoporozne silike radi karakterističnih interakcija koje se ostvaruju.<sup>[11]</sup>

### Biokompatibilnost i toksičnost

Svojstva nanočestica predstavljaju važnu ulogu u biokompatibilnosti i biotranslokaciji čestica. Europsko društvo za biomaterijale definiralo je pojam *biokompatibilan*: „sposobnost materijala za upotrebu s odgovarajućim odgovorom domaćina“. Biokompatibilnost podrazumijeva štetne i pozitivne biološke učinke uzrokovane MSN-om na razini citotoksičnosti te promjenama na molekularnoj, staničnoj i histološkoj razini.<sup>[10]</sup> Mnoga istraživanja MSN-a provode se radi suzbijanja toksičnosti koju karakterizira grupu SiO<sub>2</sub>. Kontrola nad veličinom, oblikom, uređenosti pora te odabirom funkcionalnih skupina rezultira smanjenim efektom toksičnosti MSN-a.<sup>[16]</sup> Stoga je potrebno razumjeti odgovor organizma upotrebom MSN-a.<sup>[15]</sup>

*In vitro* studije se rade s ciljem utvrđivanja citotoksičnosti MSN-a.<sup>[15]</sup> Citotoksičnost ukazuje na prisutnost otrovnih komponenata koje onemogućuju diobu stanica.<sup>[17]</sup> Studije u fazi istraživanja usmjerene su na povezanost koncentracije i veličine MSN-a s citotoksičnošću.<sup>[10]</sup> Uočeno je da su čestice submikronske veličine manje od 500 nm lako prenosive stanicama. Također, utvrđeno je da male koncentracije MSN-a nisu toksične.<sup>[11]</sup>

*In vivo* studije na životinjama omogućuju procjenu biokompatibilnosti i utvrđivanje opasnih nuspojava MSN-a. Testiranjem *in vivo* bitno je i unutarstanično prihvaćanje MSN-a, njegova stabilnost, postojanje toksičnih djelovanja te distribucija na željeno mjesto.<sup>[15]</sup> Važno je razumjeti hemolitičku aktivnost silike odnosno njezinu reakciju s krvlju. Na hemolitičku aktivnost utječe veličina, poroznost te doza MSN-a. Upravo smanjena količina silanolne grupe (Si-O-H) na površini MSN uzrokuje smanjenje hemolitičke aktivnosti te se zato provodi funkcionalizacija.<sup>[11]</sup> Većina istraživanja su provođena na miševima i štakorima. Imunološki odgovori miševa i štakora primjenom promjera čestica 30-100 nm, bilo da se MSN unosi

intradermalno, intraperitonealno i intravenozno izazivaju pojave upalnih procesa.<sup>[15]</sup> Provedeno je i ispitivanje o utjecaju veličine čestica MSN-a u *in vivo* studijama. Došlo se do spoznaje da male čestice imaju velik rizik agregacije, no odlikuju se pokretljivošću te duljim poluživotom cirkulacije.<sup>[12]</sup> Trenutno se ne može odrediti direktna veza između veličine čestica i potencijalnih toksičnih utjecaja jer je i dalje u fazi istraživanja.<sup>[10]</sup>

U istraživanju toksičnosti MSN-a, miševima je intravenozno ubrizgana jedna doza HMSN (eng. *hollow-type MSN*) različitih količina. Velika doza 1280 mg/kg uzrokovala je smrt miševa. Upotrebom manje doze, miševi nisu pokazali promjene u ponašanju, hematologiji i patologiji. Uzastopnih 14 dana neprekidno je bila primijenjena doza od 80 mg/kg. Promatranje je izvršeno tijekom jednog mjeseca te nije došlo do smrtnosti. Nisu uočene promjene u patologiji ni na krvnim parametrima. Međutim, utvrđeno je da se većina nanočestica lokalizira u jetri i slezeni te se tijekom razdoblja od 4 tjedna njezina količina smanjuje.<sup>[16]</sup> Toksičnost ovisi i o načinu ubrizgavanja. Ukoliko je uneseno potkožno MSN promjera čestice 150 nm s promjerom pora 3 nm te dozom od 1200 mg/kg ne pokazuje utjecaj toksičnosti. Intraperitonealna i intravenska injekcija navedene doze, uzrokovala je nefunkcioniranje organizma i smrtonosan ishod. Minimalna doza bez nuspojava za ovu primjenu iznosi: 40 mg/kg.<sup>[15]</sup>

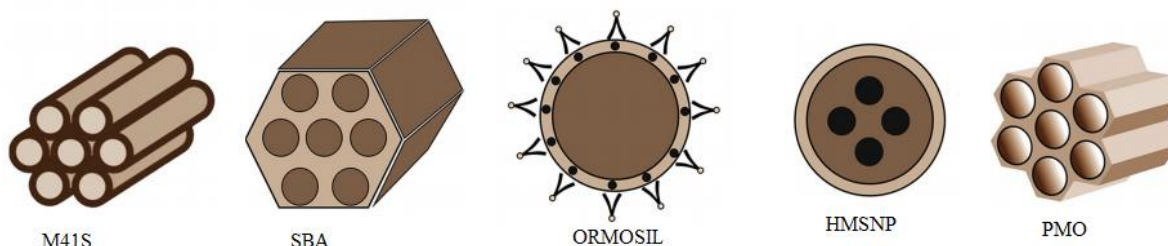
Glavni uzrok toksičnosti silike je u silanolnoj skupini koja stupa u interakciju s komponentama membrane. One posljedično uzrokuju raspadanje membranske stanice te izlazak komponenata stanica u okolinu. Funkcionalizacijom površine MSN-a smanjuje se mogućnost taloženja silike u jetri, slezeni i tkivu pluća. Naime, mnoga istraživanja navode kako se većina MSN-a akumulira u jetri i slezeni.<sup>[16]</sup> Anionske modificirane površine smatraju se manje toksičnima od kationskih, koje uzrokuju hemolizu i zgrušavanje krvi.<sup>[15]</sup> Nabijene površine teže se filtriraju kroz bubrege, a posljedično se i teže izlučuju urinom. Nanočestice se najčešće urinom izlučuju izvan organizma<sup>[12]</sup>

Od iznimne je važnosti prihvaćanje silike za oralnu upotrebu koju je odobrila Američka agencija za hranu i lijekove (FDA). Oralno se primjenjuju kao aditivi u kozmetici, hrani i oralnim lijekovima. Silika je ključna u stvaranju kalcijevog fosfata –  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , rastu i samoizlječenju iščašenja i prijeloma te mnogim drugim biološkim procesima. Proučavaju se djelovanja  $\text{SiO}_2$  na zdravlje, starenje i bolesti.<sup>[12]</sup> Biokompatibilnost i toksičnost nanočestica  $\text{SiO}_2$  i dalje izaziva kontroverzu među znanstvenicima. Njihovi točni rezultati potrebni su kako bi se mogla razmotriti cjelokupna slika o MSN-u.<sup>[16]</sup>

## 2.2. VRSTE MEZOPOROZNE SILIKE

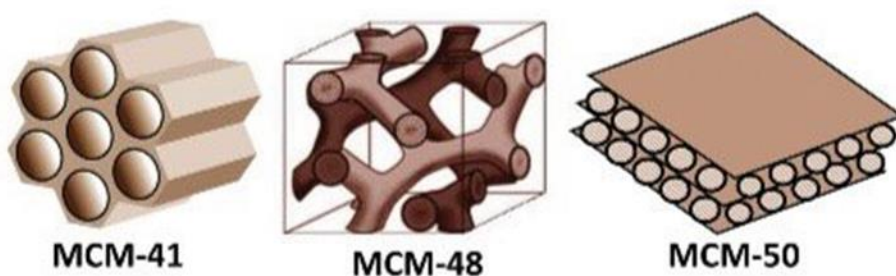
Ovisno o veličini pora, čestice i površine te metodama pripreme, razlikuju se sljedeće vrste mezoporozne SiO<sub>2</sub> (slika 4.):<sup>[13]</sup>

- a) M41S (eng. *molecular 41 sieves*);
- b) SBA (eng. *Santa Barbara Amorphous* );
- c) ORMOSIL (eng. *organically modified silica* );
- d) HMSNPs (eng. *hollow-type MSNPs*);
- e) PMO (eng. *periodic mesoporous organosilica*).



**Slika 4.** Vrste mezoporozne SiO<sub>2</sub><sup>[13]</sup>

M41S karakterizira dijametar pora 2-10 nm s uređenim sistemom pora te širokom površinom. S obzirom na različite geometrijske strukture unutar M41S razlikuju se: MCM-41, MCM-48 i MCM-50. MCM-41 tvori heksagonalne kanale velike specifične površine, a odlikuje se toplinskom i hidrotermalnom postojanošću, podesivošću veličina pora, hidrofobnošću i kiselošću. MCM-41 se zbog navedenih svojstava uvelike istražuje kao potencijalni nosač za isporuku lijekova. MCM-48 tvori kubičnu strukturu s isprepletenim, razgranatim porama što uzrokuje povećanu toplinsku stabilnost. U usporedbi sa MCM-41 ima dvostruko veću površinu.<sup>[13]</sup> MCM-41 i MCM-48 se mogu koristiti kao adsorbenti ili u katalizi.<sup>[1]</sup> MCM-50 tvori lamelarnu fazu ispresijecanu surfaktantim slojevima. MCM-48 i MCM-50 su se pokazali dobri nanonosioци lijekova raka. Na slici 5. su prikazane vrste M41S.<sup>[13]</sup>



**Slika 5.** Vrste M41S<sup>[13]</sup>

SBA tvori heksagonalnu strukturu s tanjim zidovima silike što uzrokuje veću hidrotermalnu i mehaničku stabilnost, nego MCM-41. Predstavnik ove grupe je SBA-15 koji je izuzetno homogen i stabilan s veličinom pora od 5-15 nm. Koristi se za potrebe katalize i isporuku lijekova.<sup>[13]</sup>

Tablica 1. prikazuje vrste M41S i SBA s pripadajućim predstavnicima te njihovim karakterističnim veličinama, volumenom i izgledom pora.<sup>[16]</sup>

**Tablica 1.** Vrste mezopozorne SiO<sub>2</sub> (MSN) i njihove karakteristike

MSN vrste	Predstavnici	Izgled pore	Veličina pora(nm)	Volumen pora(cm <sup>3</sup> /g)
M41S	MCM-41	2D heksagonalna P6mm	1.5-8	>1.0
	MCM-48	3D kubična Ia3d	2-5	>1.0
	MCM-50	Lamelarna p2	2-5	>1.0
SBA	SBA-11	3D kubična Pm3m	2.1-3.6	0.68
	SBA-12	3D heksagonalna P6 <sub>3</sub> /mmc	3.1	0.83
	SBA-15	2D heksagonalna p6mm	6-0	1.17
	SBA-16	Kubična Im3m	5-15	0.91

ORMOSIL-i ostvaruju vezu organskim modificiranjem silike tvoreći Si-C vezu čija je dekompozicija biorazgradiva. Kao takvi imaju mnogo pozitivnih karakteristika kao na primjer izuzetnu inertnost i optičku transparentnost što znači da ih se može koristiti kao fluorescentne mezopozorne SiO<sub>2</sub>. Također, treba istaknuti dugotrajan rok trajanja zbog visoke stabilnosti skladištenja što ih čini pogodnim za korištenje kod istraživanja koja vremenski duže traju.<sup>[13]</sup>

HMSNP-i imaju šuplju jezgu unutar strukture ljuske. Posjeduju izuzetan kapacitet utovara lijeka (>1 g lijeka/1 g silika) i funkcionalnost površine zbog čega se primjenjuje kao sustav

isporuke lijekova u stanice raka kod kojih se konvencionalna kemoterapijska metoda nije pokazala uspješnom. S obzirom na način sintetiziranja razlikujemo meki i tvrdi predložak mezoporozne  $\text{SiO}_2$ .<sup>[13]</sup>

PMO ima osnovnu strukturnu formulu  $\text{O}_{15}\text{Si-R-SiO}_{15}$ . R predstavlja most koji može biti organska skupina ili heteroatomi ( $\text{N}_2$ , S,  $\text{P}_4$ ,  $\text{O}_2$  ili metalni kompleks). Promjenom uvjeta sinteze omogućuje se kontrola fizikalnih svojstava.<sup>[13]</sup>



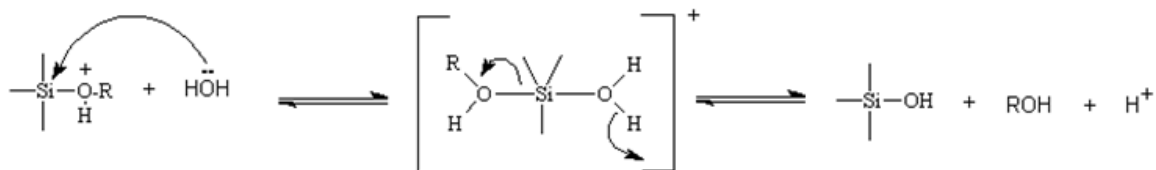
### 3.SINTEZA MEZOPOROZNE SILIKE

Za sintetiziranje MSN-a potrebna su tri osnovna elementa: prekursor, katalizator i surfaktant.<sup>[13]</sup>

Prekursor jest kemijski spoj koji kao reaktant sudjeluje u kemijskoj reakciji kako bi nastao drugi kemijski produkt.<sup>[20]</sup> Prekursor u reakciji s vodom stvara novi produkt formule  $Si(OH)_4$  te ROH gdje R predstavlja alkilni, vinilni ili arilni lanac. Općenita reakcija je prikazana jednadžbom 4:<sup>[7]</sup>

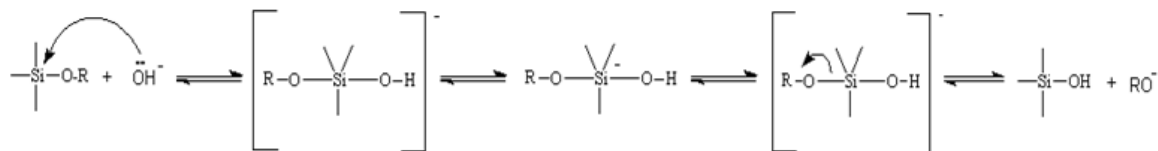


Katalizatori su tvari koje ubrzavaju kemijsku reakciju.<sup>[23]</sup> Kao katalizatori se koriste kiseline (HCl) ili baze ( $NH_3$ ).<sup>[9]</sup> One se primjenjuju u procesu hidrolize prekursora.<sup>[7]</sup> Hidroliza je proces cijepanja molekule prekursora u reakciji s vodom.<sup>[25]</sup> Voda sadržava  $H^+$  ione (vodikovi ioni) i  $OH^-$  ione (hidroksidni ioni).  $H^+$  ioni su elektrofilni dio molekule vode zbog jakog afiniteta prema elektronima. Zbog sklonosti prema nukleofilu (jezgri)  $OH^-$  ioni su nukleofilni dio.<sup>[21]</sup> Koji dio molekule prekursora će se spajati s  $H^+$  ili  $OH^-$  ionima u procesu hidrolize, ovisi o pH upotrijebljenog katalizatora. Upotrebom kiselog katalizatora ( $pH < 7$ ) hidroliza se zbiva elektrofilnim napadom  $H^+$  iona na slobodne ione atoma kisika na alkoksidnoj skupini prekursora.<sup>[7]</sup> Na slici 6. prikazan je proces hidrolize katalizirane kiselinom.<sup>[25]</sup>



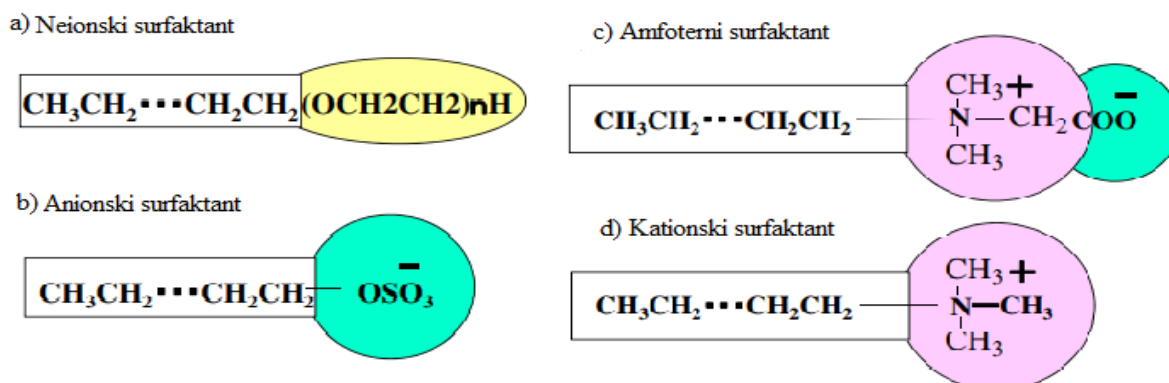
**Slika 6.** Kiselo kataliziran proces hidrolize<sup>[25]</sup>

Upotrebom bazičnog katalizatora ( $\text{pH} > 7$ ) hidroliza se zbiva nukleofilnim napadom  $\text{OH}^-$  iona na silicijev ion prekursora.<sup>[7]</sup> Na slici 7. prikazan je proces hidrolize katalizirane bazom.<sup>[25]</sup>



**Slika 7.** Bazno kataliziran proces hidrolize.<sup>[25]</sup>

Surfaktant je površinski aktivna tvar koja u otopini stvara nakupine zvane micelle. Surfaktant je amfipatska molekula jer se sastoji od hidrofilnog i hidrofobnog dijela. Hidrofobni dio predstavlja alkilni lanac sa 8-22 atoma ugljika.<sup>[22]</sup> Hidrofilni dio sadržava grupu koja ima veliki dipolni moment, odnosno polarnog je karaktera.<sup>[23]</sup> Hidrofobni dio ne pokazuje afinitet prema vodi, dok hidrofilni pokazuje. Mjerenjem kontaktnog kuta može se procijeniti radi li se o hidrofilnoj ili hidrofobnoj površini. Kontaktni kut jest kvantitativna mjera vlaženja krutine kapljevino. Ukoliko je kontaktni kut manji od  $90^\circ$ , površina je hidrofilna, a ukoliko je kut veći od  $90^\circ$  površina je hidrofobna.<sup>[7]</sup> Surfaktanti se klasificiraju na ionske i neionske, slika 8. Ionski surfaktanti se dijele na: anionske (disociraju na anione u vodi), kationske (disociraju na katione u vodi) te amfoterne (ovisno o pH disociraju na anione ili katione). Neionski surfaktanti ne disociraju na ione u vodenim otopinama, već se oni klasificiraju u podvrste ovisno o njihovoj hidrofobnoj skupini.<sup>[22]</sup> Surfaktant predstavlja predložak strukture oko koje dolazi do kondenzacije.<sup>[13]</sup> Svojstva surfaktanta (dužina lanca, veličina itd.) utječu na morfologiju, promjer pora te oblik MSN-a.<sup>[24]</sup>



**Slika 8.** Podjela surfaktanata.<sup>[22]</sup>

Promjena parametara i uvjeta sinteze odražava se na veličinu čestica i njezinu morfologiju (sferična, štapičasta ili crvolika). To se postiže kontroliranjem molarnog omjera prekursora i surfaktanta, pH katalizatora te dodatkom aditiva. Kao aditivi se koriste različita sredstva kao što su alkoholi, anorganske baze i kiseline te amini.<sup>[10]</sup>

### Metode sinteze

Stöber je razvio sintezu za dobivanje sferične monodispergirane silike u mikronima koja je osnova za sve metode sinteza MSN-a.<sup>[16]</sup> Metoda za sintezu MSN-a sastoji se od 3 karakteristična koraka. Prvi korak uključuje sol-gel proces u kojemu nastaje silika. Zatim slijedi upotreba surfaktanta o kojemu ovisi struktura mezoporoznog materijala. U posljednjem koraku se dobiva sferična struktura mezoporozne nanočestice.<sup>[13]</sup>

Neke od metoda sinteze su:<sup>[13]</sup>

- 1) Sol-gel metoda;
- 2) Metoda predloška;
- 3) Metoda mikrovalnog zračenja;
- 4) Metoda kemijskog nagrizanja.

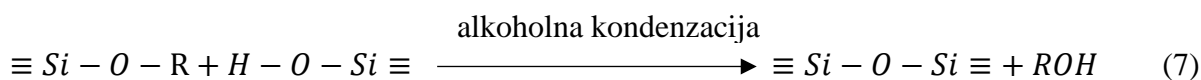
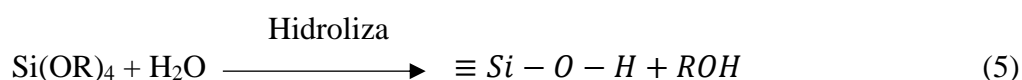
*Sol-gel metoda* koristi se za sintezu mnogih anorganskih materijala. Hidrolizom molekule prekursora formiraju se silanolne grupe. U formuli silicijevog alkoksida–Si(OR)<sub>4</sub>, R najčešće predstavlja alifatski lanac koji se može koristiti kao prekursora: Si(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub> zvan tetraetilortosilikat (TEOS) ili Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> zvan tetrametilortosilikat (TMOS).<sup>[25]</sup> Slika 5. prikazuje strukture prekursora TMOS-a i TEOS-a. Navedeni primjeri prekursora te anorganske soli Na<sub>2</sub>SiO<sub>3</sub> predstavljaju hidrofilne prekursore.<sup>[7]</sup>



**Slika 9.** Strukturne formule prekursora A) TMOS<sup>[26]</sup> i B) TEOS<sup>[27]</sup>

Kondenzacijom hidrolizirana dva prekursora stvaraju sitnu koloidnu suspenziju u fazi „sol–stanja“.<sup>[15]</sup> Uobičajeno je da se proces odvija uz prisutnost kiseline ili baze, no brzina hidrolize brže se odvija u bazičnom mediju. Preduvjet uspješne kondenzacije jest dobra hidroliza.<sup>[16]</sup> U procesu kondenzacije ostvaruju se Si-O-Si veze (siloksanski most) na kojima se temelji građa porozne strukture silike.<sup>[9]</sup> Koloidne čestice daljnjom kondenzacijom tvore čvrste čestice u fazi „gel–stanja“. Gel je koloid s čvrstom kontinuiranom fazom i raspršenom tekućom fazom.<sup>[28]</sup> Surfaktant predstavlja predložak strukture oko koje dolazi do kondenzacije. Uklanjanjem surfaktanta ekstrakcijom otapala, dobiva se MSN.<sup>[13]</sup> Sol-gel metodom sintetiziraju se homogene, malene čestice istovrsnih promjera.<sup>[15]</sup>

Reakcije koje se odvijaju u *sol-gel* metodi su:<sup>[9]</sup>



Za usmjeravanje strukture mezoporoznog produkta mogu se koristiti kationski surfaktanti te triblok kopolimeri.<sup>[1]</sup> Kationski surfaktanti su cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB) te cetiltrimetilamonijev klorid (CTAC). Na slici 10. prikazana je strukturna formula CTAB-a koja pokazuje da se radi o kationskom surfaktantu. Također, na slici 10. prikazan je Pluronik F127 koji je primjer triblok kopolimera.



**Slika 10.** Strukturne formule surfaktanta A) CTAB<sup>[29]</sup> i B) Pluronik F127<sup>[30]</sup>

Pluroni je triblok kopolimer građen od poli(etilen oksida)-PEO i poli(propilen oksida)-PPO formule  $(\text{PEO})_x-(\text{PPO})_y-(\text{PEO})_x$ . PEO blok je hidrofilan, a PPO blok hidrofoban.<sup>[31]</sup> Kemijska formula pluronika F127 je  $(\text{PEO})_{101}-(\text{PPO})_{68}-(\text{PEO})_{101}$ .<sup>[59]</sup> Za sintezu MSN-a mogu se koristiti i pluroni F68 i pluron P123. Kemijska formula pluronika F68<sup>[32]</sup>  $((\text{PEO})_{78}-(\text{PPO})_{30}-(\text{PEO})_{78})$  i pluron P123<sup>[33]</sup>  $((\text{PEO})_{20}-(\text{PPO})_{70}-(\text{PEO})_{20})$ .

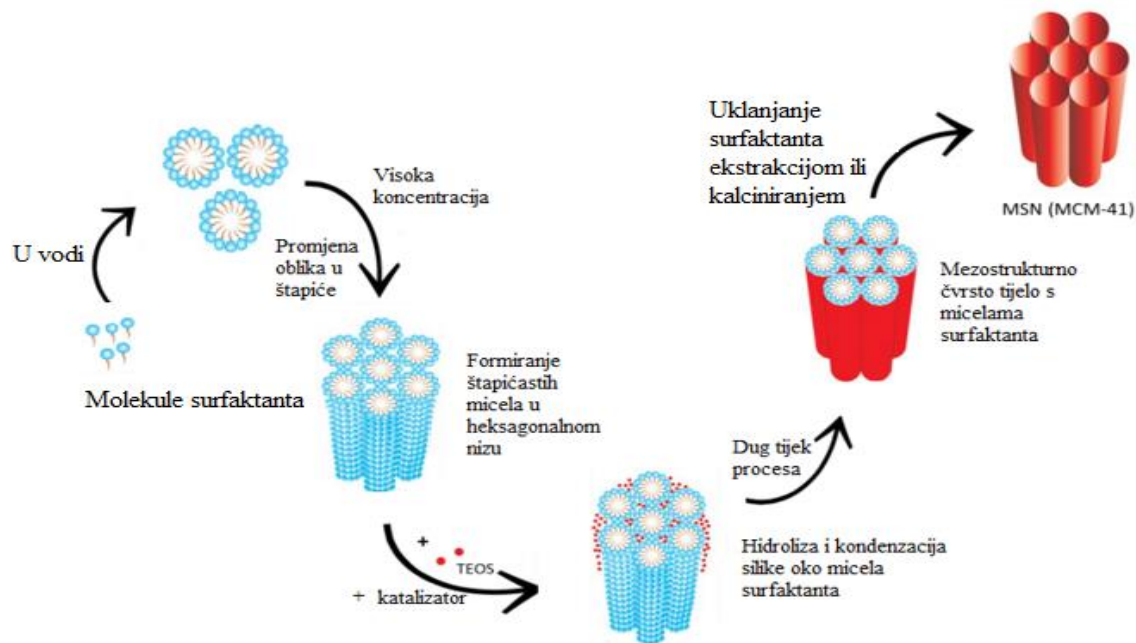
Tablica 2. prikazuje potreban pH, prekursor silike, surfaktant i aditiv za sintezu MSN-a *sol-gel* metodom.<sup>[34]</sup>

**Tablica 2.** Prikaz potrebnih kemikalija i vrijednosti pH za sintezu različitih vrsta MSN-a *sol-gel* metodom

Vrsta MSN-a	pH	Prekursor	Surfaktant	Aditivi
MCM-41	Bazičan	TEOS, TMOS	CTAB CTAC Pluroni F68	/
MCM-48	Bazičan	TEOS	CTAB	/
MCM-50	Bazičan	TEOS, TMOS	Gemini surfaktant	/
SBA-15	Kiseo	TEOS, TMOS	Pluroni P123	/
SBA-16	Kiseo	TEOS	Pluroni P123, Pluroni F127	Kalijev klorid

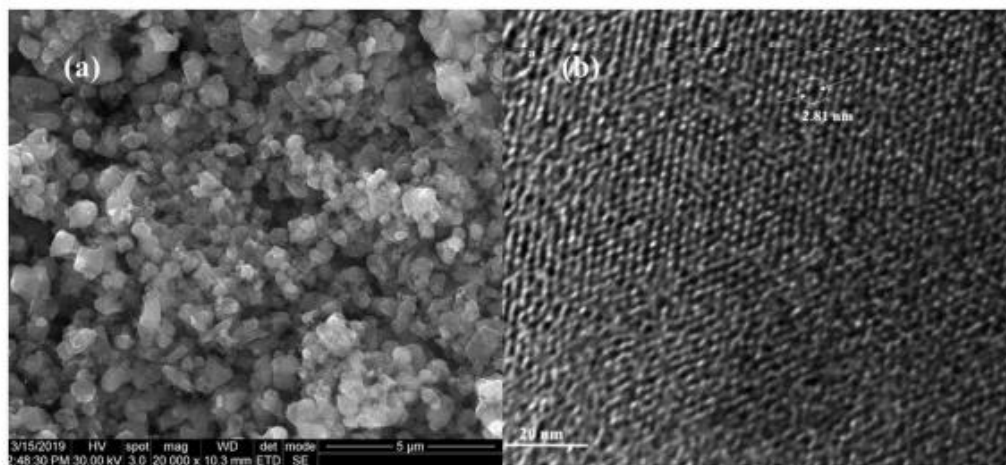
*Sol-gel* metodom se može pripremiti MCM-41. U tom procesu surfaktant je CTAB te prekursor TEOS/  $\text{Na}_2\text{SiO}_3$ . Kapanjem malih količina prekursora  $\text{Na}_2\text{SiO}_3$  u tikvicu uz stalno miješanje unosi se izvor silike u proces sinteze MCM-41. Proces je kataliziran bazom.<sup>[24]</sup> Sintaza se može odvijati pri temperaturama u rasponu od 30°C do 60°C te pri pH=11. To su odgovarajući uvjeti za miješanje surfaktanta i prekursora. Mehanizam reakcije se temelji na privlačenjima između pozitivno nabijenog kationskog surfaktanta i negativno nabijenog izvora silike.<sup>[14]</sup> Kada je koncentracija surfaktanta iznad kritične koncentracije micela, CTAB se samoagregira u micelle. Na pozitivnim micelama kondenzira se prekursor na površini surfaktanta, a oko micela se stvara sloj silike.<sup>[10]</sup> Smjesa se premjesti u autoklav koji se stavlja u visoku peć 3 – 5 dana na 100 – 120°C. Krajnja smjesa se vakuumski filtrira, ispire s  $\text{H}_2\text{O}$  te suši. Zatim se provodi kalciniranje na 550 – 600°C kako bi se uklonio surfaktant.<sup>[13]</sup> Kada se koristi prekursor  $\text{Na}_2\text{SiO}_3$  prilikom sinteze MCM-41, dobiva se produkt velike specifične

površine 1379 m<sup>2</sup> te pore veličine 3.3 nm. Upotrebom TEOS-a kao prekursora, dobiva se nešto manja specifična površina 848 m<sup>2</sup> i manja veličina pora (2.8 nm). Razlog je prisutnost anorganske soli Na<sub>2</sub>SiO<sub>3</sub> koja utječe na veći broj surfaktantnih micela što rezultira većim promjerom pora MCM-41.<sup>[10]</sup> Slika 11. prikazuje opisan postupak sintetiziranja MCM-41 sol-gel metodom.<sup>[16]</sup>



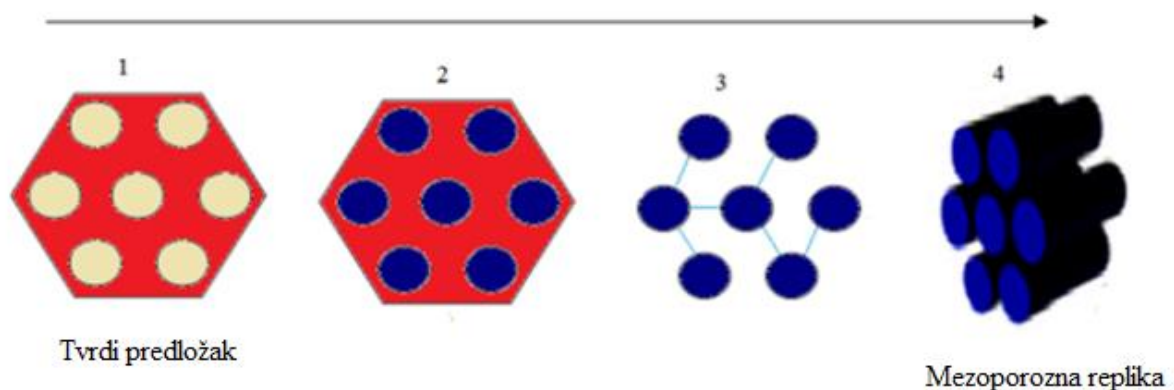
**Slika 11.** Mehanizam pripreve MCM-41 sol-gel metodom<sup>[16]</sup>

Promatranjem na transmisijskom elektronskom mikroskopu se potvrđuje heksagonalna rešetka MCM-41.<sup>[24]</sup> (Slika 12.)



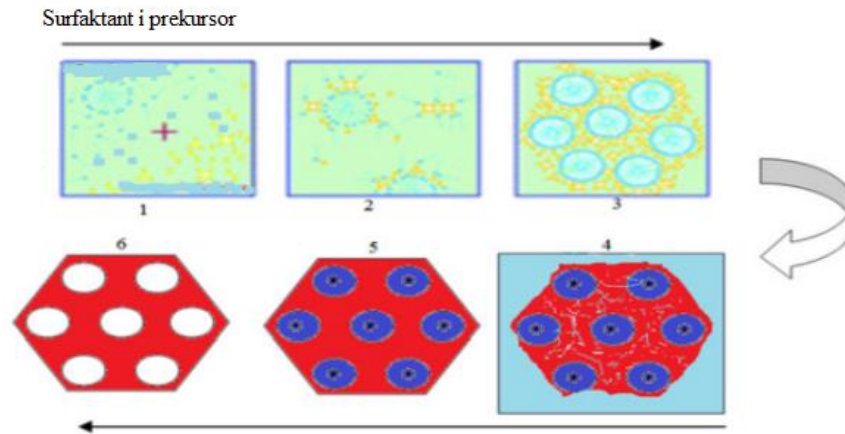
**Slika 12.** Slika MCM-41 snimljena transmisijskom elektronskom mikroskopijom<sup>[24]</sup>

U *metodi predloška*, predložak predstavlja agens za dobivanje šuplje, porozne strukture. Metoda se može podijeliti u dvije grupe: endopredložak i egzopredložak. Egzopredložak koristi porozni, kruti predložak umjesto surfaktanta. Šuplji prostor predloška je ispunjen prekursorom koji se uz odgovarajuću temperaturu i pH uvjete transformira. Sustav pora predloška se kopira kao "negativ" nakon uklanjanja predloška.<sup>[1]</sup> Predložak se uklanja kalciniranjem ili prikladnim otapalom.<sup>[16]</sup> Na taj način se dobiva produkt s velikom specifičnom površinom. S obzirom da je predložak kruta tvar ova metoda se još naziva i metoda tvrdog predloška. Slika 13. prikazuje sintezu MSN-a metodom tvrdog predloška.<sup>[1]</sup>



**Slika 13.** Metoda tvrdog predloška (egzopredložak)<sup>[1]</sup>

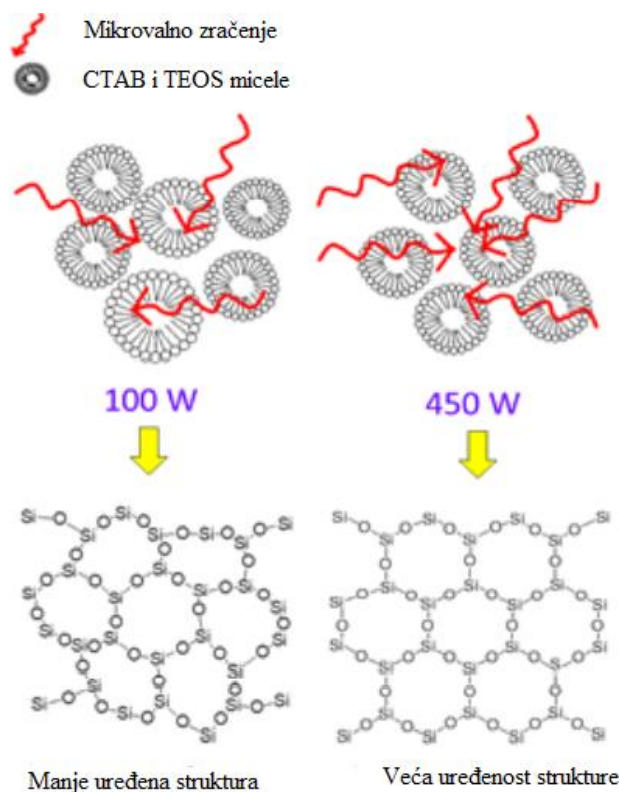
Endopredložak koristi surfaktant kao mekan predložak stoga se ova metoda još naziva i metoda mekog predloška. Ovom metodom se uspješno formira mezoporozna ljuska sa šupljom unutrašnjosti. Nedostatak ove metode je ograničena kontrola veličine čestice i debljine ljuske prilikom sinteze. Također, uklanjanje predloška može biti otežano pri čemu bi preostali surfaktant mogao imati negativne posljedice u daljnjoj primjeni.<sup>[10]</sup> Slika 14. prikazuje sintezu MSN-a metodom mekog predloška.<sup>[1]</sup>



**Slika 14.** Metoda mekog predložka (endopredložak)<sup>[1]</sup>

*Metoda mikrovalnog zračenja* je relativno nova tehnika pripreme mezoporoznih materijala. U usporedbi s konvencionalnim zagrijavanjem smjese u autoklavu, ova metoda omogućuje kraće vrijeme kristalizacije produkta. Upotrebom visoke lokalizirane temperature postiže se prije temperatura kristalizacije nego u autoklavu. Ovom metodom se može sintetizirati MCM-41 upotrebom CTAB kao predložka.<sup>[1]</sup> Predstavlja jeftiniju metodu sinteze MSN-a s uređenim veličinama i rasporedu pora.<sup>[16]</sup> Provedeno je ispitivanje upotrebom mikrovalnog zračenja od 100 W i 450 W tijekom sinteze MSN-a. Upotrijebljene su slijedeće kemikalije: CTAB, TEOS, NH<sub>4</sub>OH i H<sub>2</sub>O. Na slici 15. su prikazani rezultati ispitivanja. Primjenom mikrovalnog zračenja od 100 W ispitani produkt MSN je rezultirao s nižim stupnjem uređenosti, nepravilnom mezoporoznom strukturom i manjom specifičnom površinom. Primjenom zračenja od 450 W dobiven je MSN većeg stupnja uređenosti te pravilnije strukture. Mikrovalovi stvaraju elektromagnetsko polje koje utječe na pojačani rast kristala MSN-a. Upotrebom manjeg mikrovalnog zračenja ne osigurava se dovoljno jako zračenje potrebno za rast kristala. Jače mikrovalno zračenje uzrokuje jače elektromagnetsko polje što utječe na pojačan rast kristala. Zbog lokalno visoke temperature postoji mogućnost stvaranja mjesta žarišta koja uzrokuju nepravilnosti u strukturi.<sup>[35]</sup>





**Slika 15.** Rezultati ispitivanja u sintezi MSN-a metodom mikrovalnog zračenja<sup>[35]</sup>

Metoda kemijskog nagrizanja metala koristi se za pripravu šuplje mezoporožne silike s kontrolom nad veličinom pora. Anorganski nanokristali kao što su Au, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ili Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> tvore jezgru, a mezoporožna silika gradi ljusku. Metoda se bazira na strukturnoj razlici između jezgre i ljuske jezgre. Proces sadrži odgovarajuće sredstvo za nagrizanje. Unutrašnjost strukture se selektivno nagriza, a vanjska ljuska ostaje netaknuta kako bi se postigla šuplja struktura. Kao produkt se dobije MSN sa šupljom strukturom.<sup>[13]</sup>

### Karakterizacija MSN-a

Karakterizacija materijala jest utvrđivanje svojstava te određivanje kemijskog sastava i struktura. Njome se prati proces proizvodnje, istraživanja i razvoj novih materijala te određivanje kvalitete proizvoda. Metode za karakterizaciju materijala su standardizirane kako bi se omogućila usporedba rezultata u bilo kojem laboratoriju.<sup>[36]</sup>

Mikroskopske metode kao što su pretražna elektronska mikroskopija (SEM eng. *Scanning electron microscope*) i transmisijaska elektronska mikroskopija (TEM eng. *Transmission electron microscope*) omogućuju uvid u morfologiju i strukturu materijala.<sup>[36]</sup> Izvor svjetlosti kod elektronskih mikroskopa jest snop elektrona koji se usmjerava prema površini uzorka te se stvara uvećana slika istog.<sup>[37]</sup> Pretražni elektronski mikroskop s emisijom polja (FESEM eng.

*Field emission scanning electron microscope*) jest vrsta SEM-a koji karakterizira površinu uzorka s rezolucijom u nanometarskom području. Određuje morfologiju, kemijsku strukturu te kristalnu strukturu materijala.<sup>[38]</sup> Transmisijski elektronski mikroskop visoke rezolucije (HR-TEM eng. *High resolution transmission electron microscopy*) jest napredni TEM. Omogućuje kvantitativnu, strukturnu i kemijsku informaciju u mjerilima od 1 μm do 1 Å.<sup>[39]</sup>

Od spektroskopskih metoda koristi se metoda dinamičkog raspršenja svjetla (DLS eng. *Dynamic light scattering*) kojom se određuje veličina čestice submikronskog do <1 nanometarskog područja.<sup>[40]</sup> Metoda mjeri hidrodinamičku pokretljivost čestica u određenom mediju. Zasniva se na Brownovom gibanju koje nastaje sudarom čestica i otapala. Brzina gibanja čestice ovisi o svojstvima čestice (oblik, veličina) i svojstvima fluida (viskoznost, ionska jakost). Veličina čestice se iskazuje hidrodinamičkim promjerom. To je promjer sfere koja ima isti translacijski koeficijent difuzije kao i čestica koja se mjeri.<sup>[41]</sup> Primjenom Stokes-Einsteinove jednadžbe se može izračunati hidrodinamički promjer ( $d(H)$ ).<sup>[40]</sup>

$$d(H) = \frac{k_B \times T}{3 \times \pi \times \eta \times D} \quad (8)$$

U navedenoj jednadžbi  $T$  je apsolutna temperatura,  $k_B$  je Boltzmannova konstanta iznosa  $1,38 \times 10^{-23}$  J/K,  $D$  jest translacijski koeficijent difuzije, a  $\eta$  jest viskoznost fluida. Translacijski koeficijent difuzije ovisit će i o površinskoj strukturi, a ne samo o veličini jezgre čestice što znači da je dobiveni rezultat veličine čestice veće vrijednosti nego što u stvarnosti jest.<sup>[40]</sup> S obzirom da se ispituje sustav čestica koji se sastoji od mnogo čestica različitih veličina, oblika i drugih karakteristika može se odrediti raspodjela veličine čestica. To naime znači odrediti udio pojedine veličine određenom mjerom finoće u ukupnoj populaciji. Kvalitativno se doprinos svih veličina u ukupnoj raspodjeli može iskazati sa medijanom raspodjele- $x_{50}$ . To je veličina koja razdvaja populaciju čestica na 2 dijela: 50% čestica veća od veličine  $x$ , a 50% čestica manja od veličine  $x$ .<sup>[42]</sup> Medijan za volumnu raspodjelu veličina čestice iskazuje se oznakom  $D_{v50}$ , a medijan za brojčanu raspodjelu veličina čestica se iskazuje oznakom  $D_{n50}$ . Upravo su  $D_{v50}$ ,  $D_{n50}$  kao i polidisperzni indeks ( $PdI$ ) dobiveni podaci DLS metode. Polidisperzni indeks opisuje širinu raspodjele.<sup>[43]</sup> Ukoliko je vrijednost  $PdI \leq 0,1$  radi se o monodisperznom sustavu što znači da su ispitane čestice jednakih veličina. Vrijednosti  $PdI$  između 0,1-0,4 karakteriziraju umjereno polidisperzni sustav, a vrijednosti  $>0,4$  govore o visoko polidisperznom sustavu. Polidisperznost ukazuje da su u sustavu čestice različitih veličina.<sup>[44]</sup>

ZetasizerNano ZS jest instrument koji također radi po principu dinamičkog raspršenja svjetlosti mjereći zeta potencijal,<sup>[45]</sup> a zasniva se na gibanju nabijenih čestica u električnom polju. Zeta potencijal predstavlja razliku potencijala unutrašnjosti otopine (pomični ioni) i smične površine (nepomični ioni i molekula). Omogućuje uvid u stabilnost koloidnih čestica u određenom mediju jer je mjerilo elektrostatskih odbijanja. Tako na primjer zeta potencijal veći od  $\pm 30$  mV ukazuje na stabilan vodeni koloid što govori o sposobnosti čestica da održavaju disperzno stanje.<sup>[41]</sup>

Ispitivanjem površinskih fenomena adsorpcije MSN-a određuje se primjenom Brunauer-Emmett-Teller (BET) modela. Adsorpcija jest akumuliranje čestica susjednih faza (plinovite ili kapljevite) na površinu krute faze, a uzrok su privlačne sile između faza. Višeslojnu adsorpciju opisuje BET adsorpcijska izoterma. Prilikom procesa adsorpcije dolazi do formiranja 5-6 slojeva kod kojih je prvi sloj najčvršće vezan na krutinu. Između adsorpcije i desorpcije (uklanjanje adsorbirane tvari) je uspostavljena ravnoteža. Zatim se uspostavlja ravnoteža između desorpcije 1. sloja i adsorpcije 2. sloja te se dalje ostvaruju ravnoteže usporedno s formiranjem slojeva. Upotrebom BET jednadžbe izračunava se površina, odnosno volumena adsorbirane tvari. BET jednadžba glasi:<sup>[23]</sup>

$$V = V_m \times \frac{c \times p}{(p_0 - p) \times \left[ 1 + \frac{p}{p_0} \times (c - 1) \right]} \quad (9)$$

U navedenoj jednadžbi  $V_m$  jest volumen koji je pokrio površinu  $A$  monomolekulnim slojem, a  $p_0$  je tlak zasićenja (tlak isparavanja) pri kojem se postiže maksimalna adsorpcije.  $V$  je volumen adsorbirane tvar pri tlaku  $p$  (ravnotežni tlak). Konstanta  $c$  sadrži energiju isparavanja, konstante brzine adsorpcije i desorpcije za sve slojeve te može poprimiti jako veliku vrijednost, veću i od 1000. Najčešće poprima vrijednost između 50 i 200 što je tipično za višeslojnu adsorpciju.<sup>[23]</sup> IV.tip izoterme BET se javlja prilikom analize mezoporozne strukture. U mezoporama molekule tvore adsorbiranu fazu nalik tekućini. Taj sloj tekućine nastaje na višeslojnom adosorbiranom filmu na mezoporoznoj površini.<sup>[46]</sup>

Specifična površina ( $S_{BET}$ ,  $m^2/g$ ) računa se prema izrazu:<sup>[47]</sup>

$$S_{BET} = \frac{V_m \times N_A \times A}{V \times m} \quad (10)$$

U navedenoj formuli  $N_A$  predstavlja Avogardov broj ( $6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ ).  $A$  je površina jedne adsorbirane molekule plina,  $m$  je masa nanomaterijala.  $V$  je molarni volumen plina koji pri standardnim uvjetima iznosi  $22,40 \text{ dm}^3/\text{mol}$ , a  $V_m$  jest volumen koji je pokrio površinu  $A$  monomolekulnim slojem.<sup>[47]</sup>

#### 4. PREGLED RADA SINTEZE MSN-a SOL-GEL METODOM

U ovome radu prikazano je istraživanje koje su proveli Vazquez i suradnici<sup>[48]</sup> koji su sintetizirali pet uzorka MSN-a *sol-gel* metodom. U okviru rada je praćeno kako promjena količina surfaktanta i vode utječe na morfologiju, specifičnu površinu i veličinu čestice. Provedena je karakterizacija koristeći analize FESEM, HR-TEM, DLS i ZetasizerNano ZS te je primjenjena Brunauer-Emmett-Teller (BET) metoda.<sup>[48]</sup>

##### Sinteza MSN-a

Primjenom *sol-gel* metode kao alkoksidni prekursor korišten je TEOS (99%) te CTAB (99%) kao surfaktant. Proces sinteze je započet miješanjem smjese etanola ( $C_2H_5OH$ ), vode ( $H_2O$ ) i amonijevog hidroksida ( $NH_4OH$ ) u koju se potom dodao surfaktant CTAB uz daljnje miješanje slijedećih 15 minuta. Zatim se na sobnoj temperaturi dodavao TEOS polaganim kapanjem uz kontinuirano miješanje tijekom 2 sata. Prozirna boja smjesa ukazala je na pravilno odvijanje reakcija. Po završetku sinteze dobiveni bijeli prah je filtriran, ispran deioniziranom vodom te je sušen na sobnoj temperaturi tijekom noći. Potom je prah kalciniran na  $550\text{ }^\circ C$  tijekom 3 sata kako bi se uklonio surfaktant. Svaki pojedini uzorak sadržavao je različitu količinu  $H_2O$ , TEOS-a, CTAB-a te ostalih potrebnih kemikalija u točno definiranom molarnom omjeru. Referentni uzorak je pripremljen bez prisustva surfaktanta te je označen kao 0CTAB:45 $H_2O$ . U tablici 3. je prikazano pet uzoraka s definiranim molarnim omjerom TEOS:EtOH: $H_2O$ : $NH_3 \cdot H_2O$ :CTAB.<sup>[48]</sup>

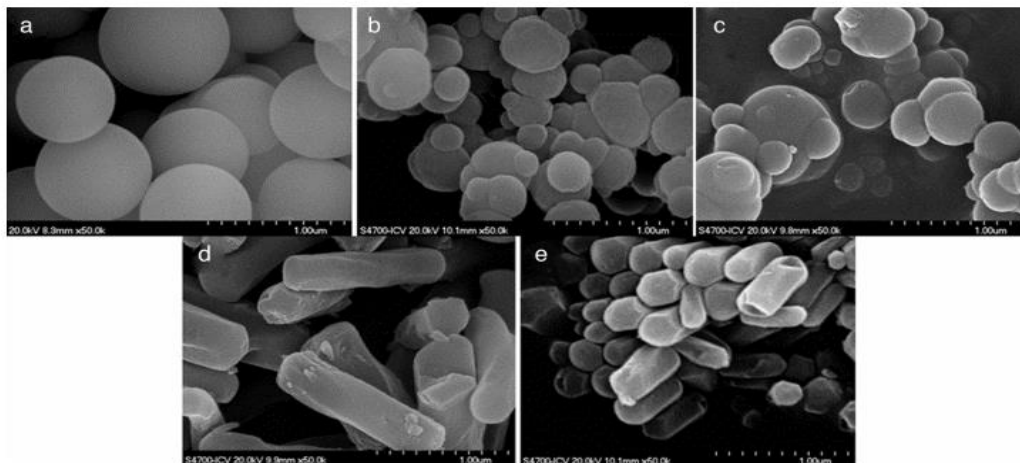
**Tablica 3.** Uzorci s definiranim molarnim omjerom TEOS:EtOH: $H_2O$ : $NH_3 \cdot H_2O$ :CTAB

Uzorak	Molarni omjer
Referentni 0CTAB:45 $H_2O$	1TEOS:20EtOH:45,6 $H_2O$ :10,4 $NH_3 \cdot H_2O$ :0CTAB
0,1 CTAB:45 $H_2O$	1TEOS:20EtOH:45,6 $H_2O$ :10,4 $NH_3 \cdot H_2O$ :0,1CTAB
0,3 CTAB:45 $H_2O$	1TEOS:20EtOH:45,6 $H_2O$ :10,4 $NH_3 \cdot H_2O$ :0,3CTAB
0,3 CTAB:600 $H_2O$	1TEOS:20EtOH:600 $H_2O$ :10,4 $NH_3 \cdot H_2O$ :0,3CTAB
0,3 CTAB:1200 $H_2O$	1TEOS:20EtOH:1200 $H_2O$ :10,4 $NH_3 \cdot H_2O$ :0,3CTAB

##### FESEM i HR-TEM analize

Svojstva sintetiziranih čestica mezoporozne silike karakteriziraju se upotrebom različitih metoda. FESEM se koristi za promatranje morfologije i veličine čestice, a HR-TEM za

definiranje homogenosti i poroznosti strukture sintetiziranih uzoraka. Slika 16. prikazuje rezultate dobivene FESEM analizom.<sup>[48]</sup>



**Slika 16.** FESEM slike mezoporozne silike čestica (a) 0 CTAB:45 H<sub>2</sub>O, (b) 0,1 CTAB:45 H<sub>2</sub>O, (c) 0,3 CTAB:45 H<sub>2</sub>O, (d) 0,3 CTAB: 600H<sub>2</sub>O i (e) 0,3 CTAB:1200H<sub>2</sub>O<sup>[48]</sup>

Rezultati FESEM analize ukazuju da su produkti MSN-a čestice različite morfologije i veličine. Na slici 16.a prikazana je referentna čestica bez surfaktanta savršenog, homogenog oblika sfere s glatkom vanjskom površinom te srednjim dijametrom čestice od 740 nm.<sup>[48]</sup>

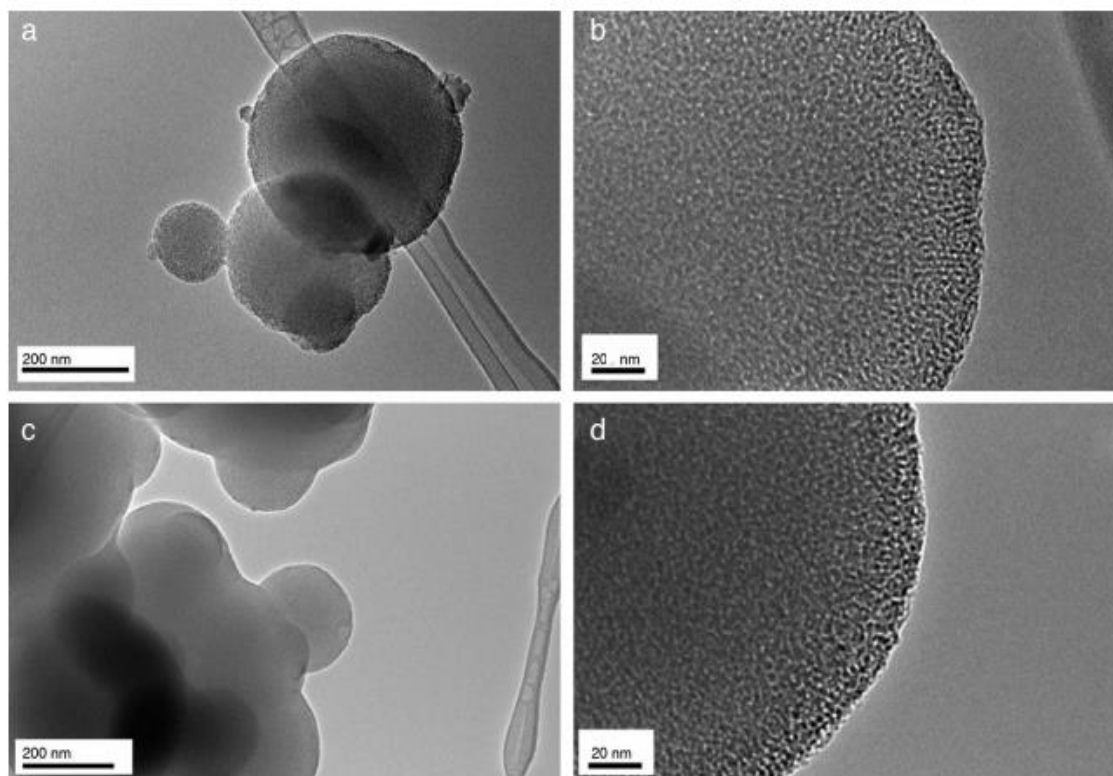
Na slikama 16.b i 16.c su ispitivani uzorci jednakog molarnog omjera voda:TEOS=45:1, no različitih udjela surfaktanta CTAB-a. Dobiveni rezultati analize pokazuju različite veličine čestica u rasponu 150 –750 nm. Rezultati analize uzorka s 0,1 CTAB-a ukazuju na to da većina čestica poprima homogeniji oblik sfere. Iako uzorak s 0,3 CTAB-a prikazuje oblik sličan sferi, vidljiva je nesavršenost formiranih oblika čestica.<sup>[48]</sup>

Na slici 16.d i 16.e su uzorci jednakog molarnog omjera TEOS:CTAB=1:0,3, no ispitivani uzorak d sadrži 600 H<sub>2</sub>O, a uzorak e 1200 H<sub>2</sub>O. Rezultati analize ukazuju na formiranje oblika izduženih štapića u oba uzorka, no uočava se da su dulje čestice u uzorku s manjim udjelom vode (slika 16.d).<sup>[48]</sup>

Ova analiza dovodi do zaključka da prilikom sinteze MSN-a količina surfaktanta i vode utječu na morfologiju. Upotreba manje koncentracije surfaktanta rezultira homogenijim sferičnim oblikom čestica. Primjenom veće količine vode tijekom sinteze dolazi do formiranja štapićastog oblika čestice kao što je vidljivo u uzorcima 0,3CTAB:600 H<sub>2</sub>O i 0,3CTAB:1200H<sub>2</sub>O. Također.

količina vode utječe i na dužinu štapića. Manji sadržaj vode rezultira s duljim štapićima MSN-a što nam ukazuje da je rast čestice favoriziran u jednom smjeru.<sup>[48]</sup>

U svrhu detaljnijeg uvida u rast čestice na uzorcima 0,1CTAB:45H<sub>2</sub>O i 0,3CTAB:45H<sub>2</sub>O provodila se HR-TEM analiza. Rast čestice je pod utjecajem interakcija između alkoksilana i CTAB-a. Slika 17. prikazuje mikrografe MSN-a snimljenog na HR-TEM-u.<sup>[48]</sup>



**Slika 17.** HR-TEM mikrografovi mezoporozne silike čestica 0,1CTAB:45H<sub>2</sub>O uzorka (a i b) i 0,3CTAB:45H<sub>2</sub>O uzorka (c i d)<sup>[48]</sup>

Slike 17.a i 17.b predstavljaju mikrograf uzorka 0,1CTAB:45H<sub>2</sub>O. Vidljive su aglomerirane čestice silike s različitim veličinama. Na većem uvećanju (Slika 17.b) uočava se mezoporoznost uzorka.<sup>[48]</sup>

Slike 17.c i 17.d prikazuju mikrografe čestica 0,3CTAB:45H<sub>2</sub>O. Čestice MSN-a nisu odvojene zasebno. Jasno se vidi promjena morfologije iz sfere u elipsoidni oblik te postojanje izduženih štapića. Također, na većem uvećanju (Slika 17.d) vidljiva je mezoporoznost uzorka.<sup>[48]</sup>

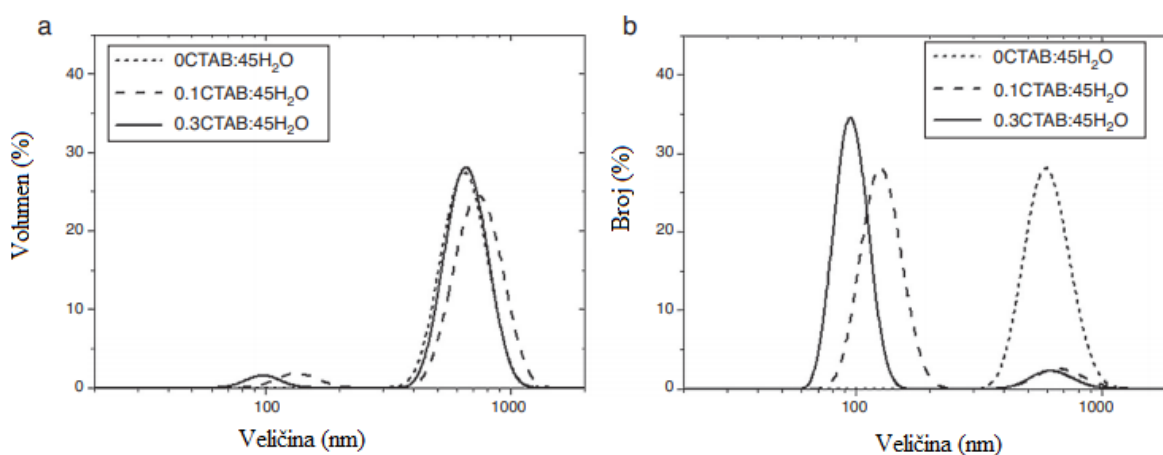
Mikrografovi prikazuju raznolikost oblika i veličina čestice MSN-a. Niska koncentracija CTAB uzrokuje aglomeraciju heterogenih veličina čestica. Ostvarene interakcije između

alkoksilana i CTAB-a omogućuju rast mezopora u duljini osi i rezultiraju manjim elipsoidnim česticama. Na većem uvećanju se vidi mezoporoznost oba uzorka.<sup>[48]</sup>

### DLS i Zeta potencijal

Vrijednost zeta potencijala čestice u suspenziji definira se kao potencijal međusloja formiranog između dvostrukog sloja površine čestice. Mjerenje se provodi kada je čestica uronjena u tekući medij. Mjerenje ukazuje na mogućnost pripreme stabilne i raspršene suspenzije mezoporoznih čestica u vodi. Također, ono diktira eksperimentalne uvjete mjerenja dinamičkog raspršenja svjetla. Ukoliko čestice u suspenziji posjeduju veliki pozitivni ili negativni zeta potencijal, aglomeracija će biti spriječena. Da bi se čestica smatrala elektrostatički stabilnom, ona mora imati zeta potencijal izvan granice +30 mV i -30 mV. Ispitivani uzorci pokazuju apsolutni zeta potencijal između 40-45 mV što dovodi do zaključka da su pripremljene suspenzije elektrostatički stabilne.<sup>[48]</sup>

DLS analizom mjerio se utjecaj CTAB na veličinu čestice. Ispitivanja su provedena na referentnom uzorku te na uzorcima CTAB-a i molarnog omjera TEOS:H<sub>2</sub>O=1/45 i TEOS:H<sub>2</sub>O=1/600. Uzorci 0,3CTAB:600H<sub>2</sub>O i 0,3CTAB:1200H<sub>2</sub>O nisu ispitivani zbog štapičaste morfologije koja uzrokuje pogrešne i konfuzne raspodjele veličina čestica. Slika 18. prikazuje dobivene grafičke ovisnosti o raspodjeli veličine čestica dobivene DLS mjerenjem za različite uzorke.<sup>[48]</sup>



**Slika 18.** Raspodjela veličine čestice u (a) volumenu ( $D_{v50}$ ) i (b) broju ( $D_{n50}$ ) za 0CTAB:45H<sub>2</sub>O, 0,1CTAB:45H<sub>2</sub>O i 0,3CTAB:45H<sub>2</sub>O<sup>[48]</sup>

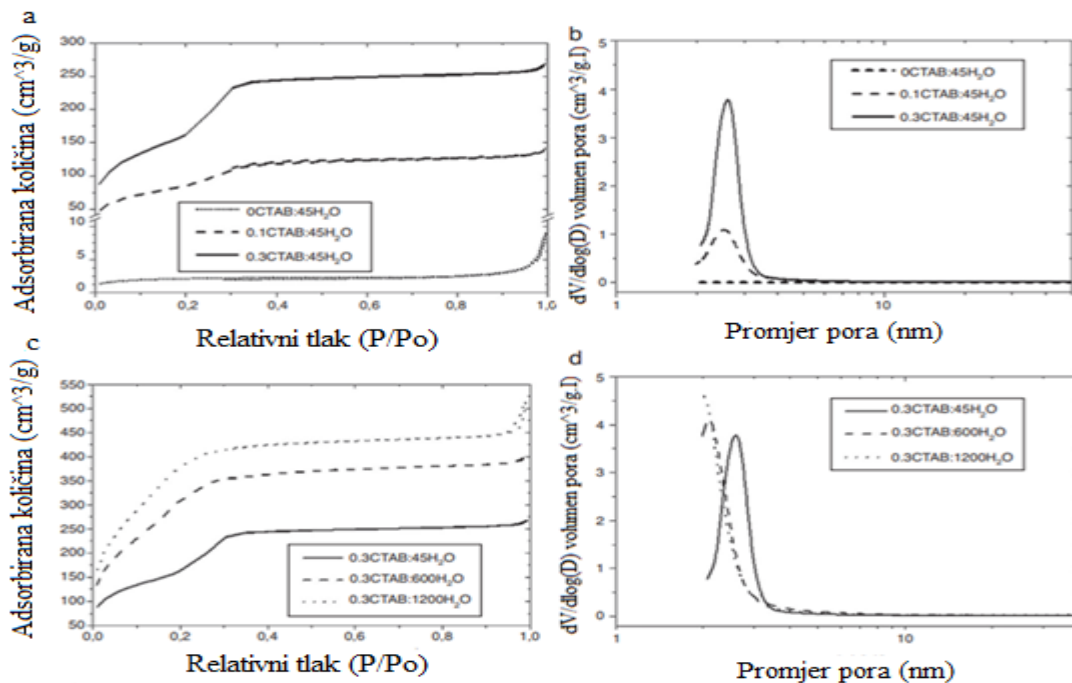
$D_{v50}$  predstavlja grubu populaciju čestica po volumenu, a  $D_{n50}$  predstavlja finu populaciju čestica po broju. Za referentni uzorak očitava se jedan pik s maksimumom na 600 nm. Ima



slične vrijednosti:  $D_{v50}=646$  nm i  $D_{n50}=597$  nm. Iako raspon veličine čestica iznosi od  $\sim 300$  nm do  $\sim 1000$  nm, sitne i grube frakcije su u disperziji zanemarive. Niska vrijednost  $PdI$  potvrđuje dobru raspršenost populacije sferičnih čestica nakon sinteze. Dodatkom surfaktanta za pojavljuju se dva pika što je vidljivo na grafičkom prikazu raspodjele veličine čestica (Slika 18.). Uzorci su karakterizirani s velikim rasponom čestica različitih veličina, a na što ukazuje veća vrijednost  $PdI$ . Također, čestice sintetizirane u prisustvu surfaktanta imaju različite vrijednosti  $D_{v50}$  i  $D_{n50}$ . Raspodjela grubih čestica poklapa se s monomodalnom raspodjelom referentnog uzorka.  $D_{v50}$  mjerenjem pokazuje vrijednosti 735 nm za 0,1CTAB:45H<sub>2</sub>O te 650 nm za 0,3CTAB:45H<sub>2</sub>O. Raspodjela finih čestica poprima puno niže vrijednosti  $D_{n50}$  nego referentni uzorak. Za  $D_{n50}$  dobivene su vrijednosti uzorka 0,1CTAB:45H<sub>2</sub>O 130 nm te za 0,3CTAB:45H<sub>2</sub>O 95 nm.<sup>[48]</sup> Dobivene vrijednosti  $D_{v50}$ ,  $D_{n50}$  i  $PdI$  ukazuju na široku raspodjelu veličina čestica u ispitivanim uzorcima. Raspodjela grubih čestica se ne mijenja drastično sa dodatkom CTAB-a, dok se raspodjela finih čestica smanjuje s porastom količine CTAB-a.<sup>[48]</sup>

#### Mjerenje N<sub>2</sub> adsorpcije/desorpcije

Mjerenjem, N<sub>2</sub> adsorpcije/desorpcije dobiva se uvid u poroznost i dostupnost pora. Slika 19. prikazuje adsorpcijske izoterme i raspodjelu veličina pora za svih pet ispitivanih uzoraka.<sup>[48]</sup>



**Slika 19.** (a) Adsorpcijske izoterme za uzorke 0CTAB:45H<sub>2</sub>O, 0,1 CTAB:45H<sub>2</sub>O i 0,3CTAB:45H<sub>2</sub>O te (c) 0,3CTAB:45H<sub>2</sub>O, 0,3CTAB:600H<sub>2</sub>O i 0,3CTAB:1200H<sub>2</sub>O. Krivulje (b) i (d) prikazuju raspodjelu veličina pora za navedene uzorke<sup>[48]</sup>

Adsorpcijska izoterma referentnog uzorka koji je bez surfaktanta ukazuje da se radi o neporoznom materijalu. Uzorak 0,1CTAB:45H<sub>2</sub>O pokazuje IV. tip izoterme, u kojem je značajan utjecaj adsorpcije iznad relativnog tlaka  $P/P_0=0,2$ . U ovom uzorku te u uzorku 0,3CTAB:45H<sub>2</sub>O prisutne su mezopore koje karakterizira uska raspodjela veličina pora. Pri niskom relativnom tlaku uzorak 0,3CTAB:45H<sub>2</sub>O pokazuje veliku adsorpciju. Nagli porast volumena na istom tlaku  $P/P_0=0,2$  ukazuje na manje veličine pora nego u prethodnom uzorku. Ta raspodjela proizlazi iz utjecaja specifične površine te veličina pora. Uzorci 0,3CTAB:45H<sub>2</sub>O, 0,3CTAB:600H<sub>2</sub>O i 0,3CTAB:1200H<sub>2</sub>O imaju sličan izgled adsorpcijskih izoterma što nam ukazuje na njihov sličan raspon mezopora između 2 i 3 nm. Punjenje pora se pojavljuje pri istom relativnom tlaku koji iznosi  $P/P_0=0,3$ . U tablici 4. dana je sumirana analiza poroznosti svih struktura.<sup>[48]</sup>

**Tablica 4.** Prikazuje dobivene vrijednosti specifične površine, veličina pore i volumena pora za sve uzorke

Uzorak	$S_{BET}$ (m <sup>2</sup> /g)	Veličina pora (nm)	Volumen pora (cm <sup>3</sup> /g)
0CTAB:45H <sub>2</sub> O	7.8	/	0,01
0,1CTAB:45H <sub>2</sub> O	308	2,9	0,21
0,3 CTAB:45H <sub>2</sub> O	585	2,7	0,49
0,3CTAB:600H <sub>2</sub> O	1147	2,5	0,60
0,3 CTAB:1200H <sub>2</sub> O	1480	2,8	0,60

Primjećuje se trend povećanja specifične površine ( $S_{BET}$ ) s povećanjem udjela surfaktanta. Veća površina znači i veći volumen pora. Na sam porast specifične površine utječe i povećanje količine vode. Uzorci s većom količinom vode pokazuju veću količinu adsorbiranog N<sub>2</sub> što se povezuje s porastom specifične površine. Uočava se da se dijometri pora ne mijenjaju drastično, već da se nalaze u rasponu 2,5-2,8 nm.<sup>[48]</sup>

Tablica 5. sadrži sumirane rezultate dobivene FESEM i DSL mjerenjem na ispitivanim uzorcima 0CTAB:45H<sub>2</sub>O, 0,1CTAB:45H<sub>2</sub>O, 0,3CTAB:45H<sub>2</sub>O, 0,3CTAB:600H<sub>2</sub>O i 0,3CTAB:1200H<sub>2</sub>O.<sup>[48]</sup>

Tablica 4. također prikazuje rezultate mjerenja upotrebom BET metode. Tablice (Tablice 4. i Tablice 5.) su potrebne da bi se izveo zaključak o utjecaju komponenata sinteze na strukturu i morfologiju ispitanih uzoraka MSN-a.

**Tablica 5.** Prikaz dobivenih rezultata mjerenja na FESEM-u i DLS-u na ispitivanim uzorcima

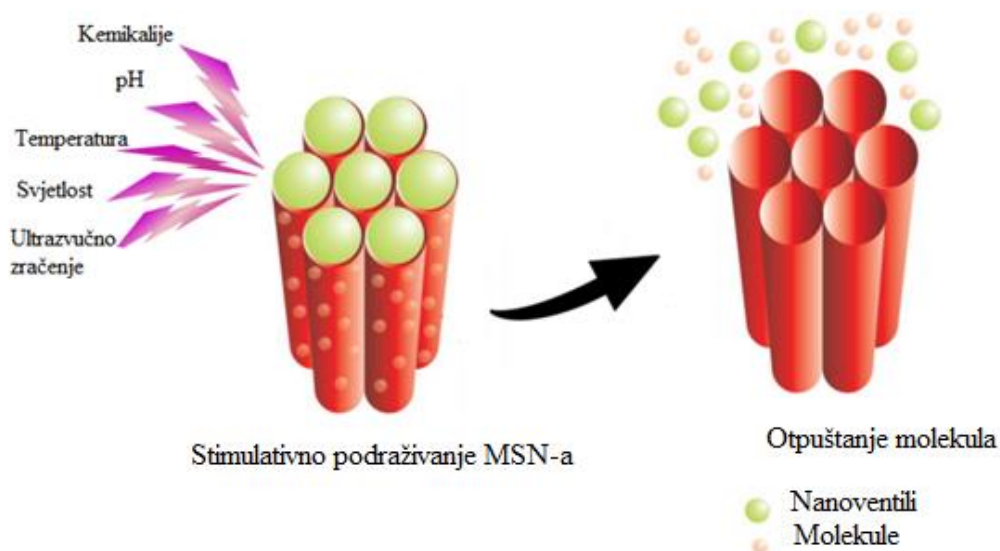
Uzorak	FESEM			DLS	
	Geometrija	Dijametar (nm±100)	Dužina (nm)	$D_{n50}/D_{v50}$ (nm)	PdI
0CTAB:45H <sub>2</sub> O	Sfera	700 – 800	/	597/646	0.378
0,1CTAB:45H <sub>2</sub> O	Sfera	600 – 700	/	130/735	0.636
0,3CTAB:45H <sub>2</sub> O	Sfera	600 – 700	/	95/650	0.655
0,3CTAB:600H <sub>2</sub> O	Dugi štapovi	380	1620	/	/
0,3CTAB:1200H <sub>2</sub> O	Kratki štapovi	270	530	/	/

Može se zaključiti da najvažniju ulogu u procesu sinteze MSN-a sol-gel metodom ima surfaktant. On diktira specifičnu površinu i volumen pora čestica te uvjete za dobivanje morfologije. Manja koncentracija surfaktanta rezultira homogenijim sferičnim oblikom čestica. Također, veći dodatak surfaktanta dovodi do stvaranja umreženih pora zbog čega raste specifična površina. Bitna je i vrsta surfaktanta jer ona značajno utječe na veličinu pora. Druga razmatrana komponentna voda uzrokuje najznačajniju promjenu u morfologiji. Veća količina vode rezultira promjenom morfologije iz sfere u štapiće te usporedno s tim dolazi i do povećanja specifične površine. Treba naglasiti da se čestice s velikom specifičnom površinom otežano disperziraju u vodi.<sup>[48]</sup>

Dobiveni MSN-i različite morfologije i velike specifične površine predstavljaju kandidate u raznim primjenama. Promjenom parametara prilikom sinteze utječe se na njihovu morfologiju, veličinu čestica i pora, specifičnu površinu, volumen pora i na mnoga druga svojstva, a time i na njihovu primjenu.<sup>[48]</sup>

## 5. PRIMJENA MEZOPOROZNE SILIKE

Jednostavna proizvodnja, pristupačna cijena i niski troškovi proizvodnje MSN-a čine ga poželjnim u kliničkim ispitivanjima i svakodnevnoj primjeni. Mezoporozna struktura nanočestica SiO<sub>2</sub> velike specifične površine i prilagodljivom veličinom pora omogućuje veći kapacitet punjenja farmaceuticima, proteinima i genima.<sup>[16]</sup> Kao takva ih otpušta na ciljano mjesto zahvaljujućim kemijskim okidačima kao što su: pH, temperatura, enzimi, funkcionalne skupine te mnogi drugi.<sup>[11]</sup> Na slici 20. je ilustracija stimulativnog otpuštanja molekula iz MSN-a.

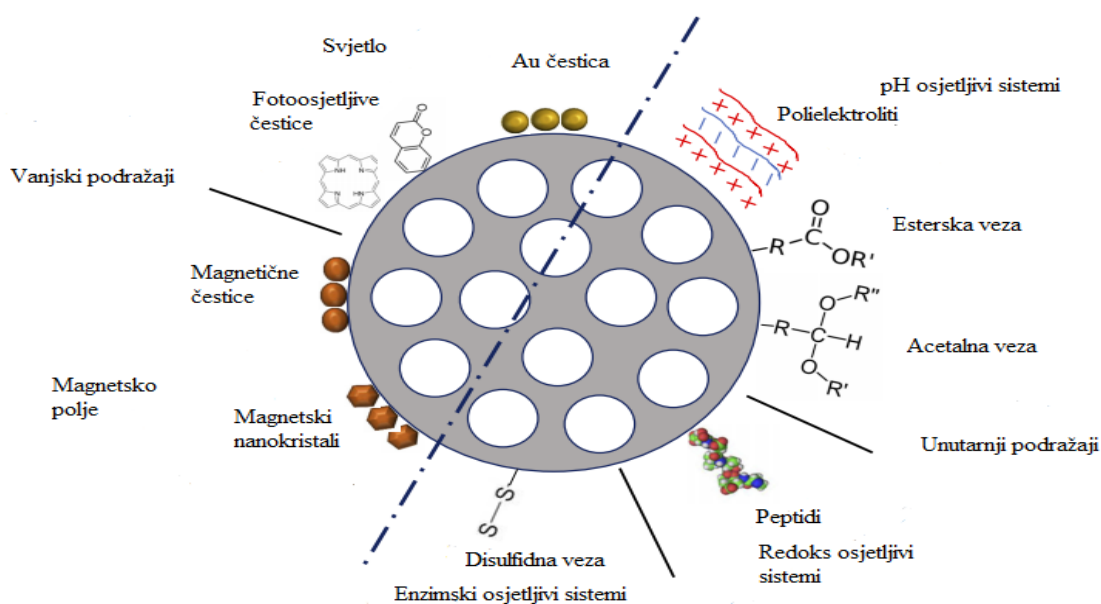


**Slika 20.** Stimulativno otpuštanje molekula iz MSN-a putem podražaja<sup>[16]</sup>

### Otpuštanje molekula

Nadzor nad dostavom molekula do cilja ostvaruje se procesom otvaranja pora i otpuštanja molekula s obzirom na stimulanse.<sup>[16]</sup> Podražaji mogu biti vanjski (magnetsko polje, svjetlo i dr.) ili unutarnji (pH, redoks osjetljivi sustavi, enzimi i dr.).<sup>[49]</sup> Također, samo jedan podražaj može izazvati proces otpuštanja molekula, a mogu više njih u kombinaciji ovisno o zahtjevima izvedbe procesa otpuštanja molekula.<sup>[50]</sup> Odgovoran faktor kontrole otpuštanja molekula jest interakcija između površinske skupine na porama i molekulama. MSN se najprije optereti molekulama kako bi ih pore upile, a zatim se površina prekrije funkcionalnom skupinom kako bi se spriječilo prerano otpuštanje molekula iz pora.<sup>[16]</sup> Polimeri, amino kiseline, peptidi,

nukleinske kiseline, proteini i mnoge druge molekule predstavljaju sredstva koja zatvaraju propusnost pora.<sup>[13]</sup> Slika 21. prikazuje sredstva koja održavaju molekule unutar pora i pravovremeno ih otpuštaju s obzirom na vanjske ili unutarnje podražaje.<sup>[49]</sup>



**Slika 21.** Sredstva koja održavaju molekule unutar pore i pravovremeno ih oslobađaju djelovanjem podražaja<sup>[49]</sup>

### Sustav isporuke lijekova

MSN ima široku primjenu kao sustav isporuke farmaceutika, proteina i gena. Primjenjuju se i u kemoterapijskom liječenju, molekularnoj dijagnostici, cjepivima te u drugim medicinskim svrhama.<sup>[16]</sup> MSN se kvalificira kao idealni nanonosac za zaštitu i transport lijekova do željenog odredišta.<sup>[15]</sup> Cilj upotrebe MSN-a je nadvladati konvencionalna terapijska liječenja. Konvencionalni anorganski sustavi isporuke lijekova imaju nedostatke kao što su:

1. niski kapacitet opterećenja lijekovima,
2. prerano otpuštanje molekule lijeka prije dolaska na ciljano mjesto,
3. visoka cijena proizvodnje.<sup>[16]</sup>

MSN je istražen u isporuci različitih lijekova kao što su antibiotici-Ibuprofen, Aspirin, Vankomicin te kemoterapeutici- Doksorubicin, Metotreksat. U tekućini lijeka držimo MSN kako bi postigli ulazak lijeka u poroznu površinu. Uspostavljaju se interakcije kao što su vodikova veza ili elektrostatička djelovanja. Preinakama površine MSN-a može se poboljšati proces za molekule lijeka koje su slabo topljive u vodi. Količina prostora dostupna na površini

SiO<sub>2</sub> jest ispod 50 mg/g (masa lijeka po masi čestice), dok se modificirana površina može opteretiti i do nekoliko stotina miligrama po g.<sup>[15]</sup> Porozna struktura daje prednost primjene MSN-a nad konvencionalnim terapeutima. Molekule lijeka unutar pora su izolirane od krvotoka kako bi se postigla zaštita od prerane enzimske razgradnje do dolaska lijeka na odgovarajuće mjesto. Uočen je napredak u terapijskoj učinkovitosti prilikom upotrebe nižih doza lijeka. Nositelj terapeutika reagira izrazito s ciljanim stanicama. Cirkulacijom MSN-a u krvotoku koriste se mehanizmi kako bi se pravovremeno korisni utovari oslobodili.<sup>[12]</sup> Kinetika mehanizama otpuštanja lijeka složen je proces jer ovisi o više parametra kao što su geometrija, veličina, oblik čestice i struktura pore. Pri tome se moguće implikacije i nuspojave reduciraju.<sup>[15]</sup>

Valet-Regi i suradnici (2001.) prvi su postigli kontrolirano otpuštanje Ibuprofena koristeći MCM-41. Proces oslobađanja Ibuprofena je pokazao oprečno ponašanje, a ovisio je o načinu kojim se aktivna tvar opteretila, a neovisna o veličini pora. Kasnija istraživanja proučavaju utjecaj veličine pore na brzinu oslobađanja Ibuprofena. Razmatrane veličine pora 2.5 – 3.6 nm pokazale su da sa smanjenjem veličina pora dolazi do smanjena brzine otpuštanja lijeka. Osim raznovrsnih primjena MCM-41, razmatraju se i ostale vrste MSN-a kao sustavi isporuke lijekova. Tako se, za isporuku Ibuprofena modificirao SBA-15 s amino-skupinom prilikom naknadne sinteze ili sintezom u jednom reaktoru. Ostvarene interakcije između karboksilne skupine Ibuprofena i amino-skupine na površini SBA-15 uzrokuju učinkovitu kontrolu isporuke.<sup>[24]</sup>

Liječenje raka konvencionalnom metodom kemoterapije ima nedostataka. Antikancerogeni lijekovi ne uzrokuju moćno terapijsko djelovanje zbog slabe topljivosti, nestabilnosti i neprihvatanja stanica.<sup>[13]</sup> Nanotehnologija nudi nove mogućnosti prevencije, otkrivanja i liječenja raka.<sup>[10]</sup> Upotrebom nanočestica SiO<sub>2</sub> poboljšava se topljivost hidrofobnih lijekova protiv raka i omogućuje isporuku velike količine lijeka do ciljanog mjesta bez preranog otpuštanja. Na taj se način utječe se na napredak liječenja radi dualne zadaće. MSN služi kao nosač kemoterapijskih lijekova do ciljanog mjesta i ometajućeg djelovanja na RNA.<sup>[13]</sup> MSN je usmjeren na tumorske stanice zahvaljujući receptorima koji razlikuju zdrave i tumorske stanice raka. Receptori na površini MSN-a osjetljivi su na tumorske stanice što omogućuje da se kontrolirano i ciljano otpuštaju kemoterapijski lijekovi.<sup>[16]</sup>

Cjepiva omogućuju sigurnu zaštitu imunološkog sustava. Cjepivo može sadržavati MSN sa svrhom nosača antigena te isporuke nepromijenjenog antigena u željenu stanicu. DNA cjepiva

koje sadrže nanočestice SiO<sub>2</sub> pokazuju poboljšanje imunogenosti. Stoga, MSN ima perspektivnu budućnost primjene u cjepivima kao nosač i isporučitelj antigena, no potrebne su još godine istraživanja.<sup>[24]</sup>

Većina navedenih primjena se istražuje na miševima. Kako bi bili primjenjivi na ljude, potrebno je znati imunološke odgovore i nuspojave. Prisutnost MSN-a može uzrokovati metaboličke promjene zbog čega bolesti mogu napredovati. Njihove prednosti koje omogućuju veliki unos lijeka u pore, distribucije na željeno mjesto i kontrolirano otpuštanje lijeka mogu se primijeniti u terapijske svrhe. Široka je mogućnost primjene, ali ih se treba dobro istražiti kako bi bili svjesni njihovog djelovanja na životinje i ljude.<sup>[13]</sup>

### Biomedicinsko oslikavanje

U biomedicinskom oslikavanju (eng. *bioimaging*) MSN služi kao nanonosač fluorescentnog sredstva jer je optički proziran te posjeduje sposobnost apsorpcije svjetlosti i ne ometa emisiju fluorescentnog sredstva.<sup>[24]</sup> Fluorescentni MSN (eng. *fluorescent MSN-FMSN*) omogućuje *in situ* označavanje i praćenje receptora stanične površine čije značajke omogućuju rano dijagnosticiranje, prevenciju i praćenje bolesti. Fluorescentna bojila unutar pora FMSN-a štite se od čimbenika okoliša čime se poboljšava stabilnost istog. Također, kemijskom modifikacijom površine FMSN-a ostvaruje se selektivno prepoznavanje i označavanje stanica te istovremena isporuka terapijskih sredstava.<sup>[60]</sup> U fotodinamičkoj terapiji tumora koriste se fluorescentna sredstva koja su praćena lokalnim zračenjem određene valne duljine. Nakon aktivacije navedenih sredstva, energija se usmjeri na O<sub>2</sub> pri čemu se stvaraju kisikovi spojevi koji su sposobni oksidirati željenu stanicu te za posljedicu imaju uklanjanje tumorskih stanica.<sup>[24]</sup>

### Tkivno inženjerstvo

MSN se primjenjuju i u grani tkivnog inženjerstva. Inženjerstvo tkiva jest grana znanosti i tehnologije koja dizajnira, izrađuje i upotrebljava stanice potrebne za obnavljanje i poboljšanje funkcija karakterističnih za tkivo. Ponekad se regeneracijom tkiva ne može nadoknaditi oštećeno tkivo iz razloga što je ozljeda velika ili se radi o starijim osobama kod kojih se starenjem regeneracija smanjuje.<sup>[51]</sup> MSN se istražuje za primjenu u diferencijaciji koštanog tkiva (pojava morfoloških i funkcionalnih razlika u procesu razvoja stanica)<sup>[52]</sup> i osteogenezi. Ostvarenim međudjelovanjem površinske skupine silanola i tjelesne tekućine dolazi do

oporavka kostiju. MSN se može opteretiti osteogenim agensima čime se poboljšava postupak inženjerstva koštanog tkiva.<sup>[16]</sup>

### Imobilizacija enzima

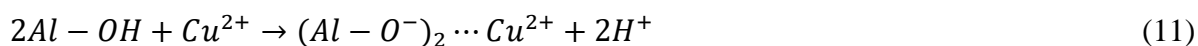
Slobodni enzimi imaju nisku stabilnost prema toplini, kiselinu i bazi čime im je otežan oporavak. Skup proces proizvodnje, nestabilnost, težnja opetovanoj upotrebljivosti te selektivnost dovodi do razvoja tehnika poboljšanja enzima. Jedna od tehnika je imobilizacija enzima. Kako bi se spriječio izravan kontakt između enzima i njegovog okruženja, zarobi ga se unutar mreže pora mezoporoznog SiO<sub>2</sub>. Veličina pora utječe na imobilizaciju enzima, ali i na enzimsku aktivnost. Svrha ove tehnike jest smanjenje doticaja enzima s okolišnim uvjetima pri čemu se smanjuje mogućnost negativnog djelovanja okoline na enzim i povećava stabilnost imobiliziranog enzima.<sup>[11]</sup> Na taj način se omogućuje upotreba enzima kao biokatalizatora radi postignute stabilnosti u promjenjivom okruženju te mogućnost ponovnog korištenja u biokatalitičkim procesima.<sup>[53]</sup>

### Upotreba u zaštiti okoliša

Ekološka svijest je potaknula ljude da prepoznaju potrebu očuvanja prirodnih resursa. Industrija proizvodi otpadne vode koje sadrže mnoge organske i anorganske onečišćivače. Prisutne nečistoće uzrokuju neželjene posljedice po zdravlja ljudi, ali i na sam okoliš. Stoga je potrebno pročititi otpadne vode kako bi se dobila voda koja se može ponovno iskoristiti u razne potrebe.<sup>[18]</sup> Voda sadrži teške metalne ione (Cd<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup>, Hg<sup>2+</sup> i druge) i anione (Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>2-</sup>, AsO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, Cl<sup>-</sup> i druge). Navedeni ioni štete ljudskim organima kao što su jetra i bubrezi, a ostavljaju tragove i na probavni i na živčani sustav ljudi. Postupkom adsorpcije provodi se pročišćavanje vode zbog svoje jednostavnosti dizajniranja, prikladnosti, jednostavnog korištenja i malih troškova. MSN se kao adsorbent koristi u procesu pročišćavanja vode radi pravilno uređenog rasporeda pora i velike specifične površine.<sup>[19]</sup> Adsorbent je kruta faza na kojoj se odvija adsorpcija, a adsorbat je tvar koja adsorbira.<sup>[23]</sup> Ioni se nakupljaju na površini između dviju faza u sustavima plin-krutina, plin-tekućina ili tekućina-tekućina.<sup>[19]</sup> Uspostavljaju se interakcije između adsorbenta i zagađivača. Ukoliko se uspostavljaju van der Waalove privlačne sile između adsorbenta i adsorbata radi se o fizikalnoj adsorpciji. Kod kemijske adsorpcije se uspostavljaju kemijske veze između onečišćivača i površine adsorbenta.<sup>[19]</sup> Funkcionalizacijom površine MSN-a ostvaruje se selektivno uklanjanje određenih onečišćivača iz vodenih sustava. Tako se, na primjer sintezom SBA-15 uz aluminij (Al) na površini stvara hidroksilna aluminijska skupina (Al-OH) zadužena za adsorpciju



kationa. Navedena grupa na površini Al-SBA-15-G stupa u vezu sa  $Cu^{2+}$  ionima iz otpadne vode. Odvija se reakcija adsorpcije  $Cu^{2+}$  i Al-SBA-15-G koja je prikazana jednadžbom 11:<sup>[18]</sup>



Također, površina Al-SBA-15 se može funkcionalizirati dendrimerskim skupinama koje u svojoj građi sadrže amino skupinu odgovornu za adsorpciju aniona. Na ovaj način se provodi bifunkcionalizacija mezoporozne silike. Reakcija protonirane amino grupe ( $-NH_3^+$ ) na površini te adsorbata  $SO_4^{2-}$  iz onečišćene vode dana je jednadžbom 12:<sup>[18]</sup>



Uklanjanje iona ovisi o karakteristikama samog MSN-a i o vrsti odabrane funkcionalne skupine. Odabirom prave funkcionalne skupine ostvaruju se međudjelovanja čime se pospešuje uspješnost te selektivnost u procesu adsorpcije iona iz otpadnih voda. Potrebno je naglasiti da se funkcionalizacijom amino skupine ostvaruje najatraktivnija sposobnost hvatanja teških metalnih iona iz vodenih medija. Zbog povoljno ostvarenih interakcija povećava se adsorpcijski kapacitet.<sup>[19]</sup>

Tekstilna industrija proizvodi milijune raznih boja. Većina nusprodukta u procesu proizvodnje otpušta se u vodu. Boje su kemijske stabilne i teško razgradive radi kompleksne strukture. Adsorpcija jest tehnika za odvajanje boja zbog široke mogućnosti primjene, pristupačne cijene i velike selektivnosti. Učinkovitost adsorpcijske metode ovisi o prirodi površine adsorbenta, u ovom slučaju mezoporozne silike. Sposobnost modificiranja prikladnom funkcionalnom skupinom rezultira povećanjem adsorpcijske sposobnosti određenog onečišćivača. Tablica 6. prikazuje nekoliko primjera boja koje se mogu ukloniti upotrebom različitih vrsta mezoporozne silike kao adsorbenta s različitim adsorpcijskim kapacitetom. Može se uočiti kako funkcionalizacija površine silike utječe na adsorpcijski kapacitet.<sup>[19]</sup>

**Tablica 6.** Adsorpcijska učinkovitost uklanjanja boja primjenom mezopozne silike kao adsorbenta

Ime boje	Mezoporozna silika		Adsorpcijski kapacitet (mmol/g)
	Vrsta MSN-a	Funkcionalna skupina	
Metilno plava	MCM-41	/	0,14
	MCM-48	/	0,04
	MCM-41	COOH-	0,3
	SBA-15	/	0,15
Kiselo plava 25 (AB-25)	MCM-41	NH <sub>2</sub> -	0,6
Metilno narančasta	MCM-41	NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	1,12
Narančasta G	SBA-3	/	0,35

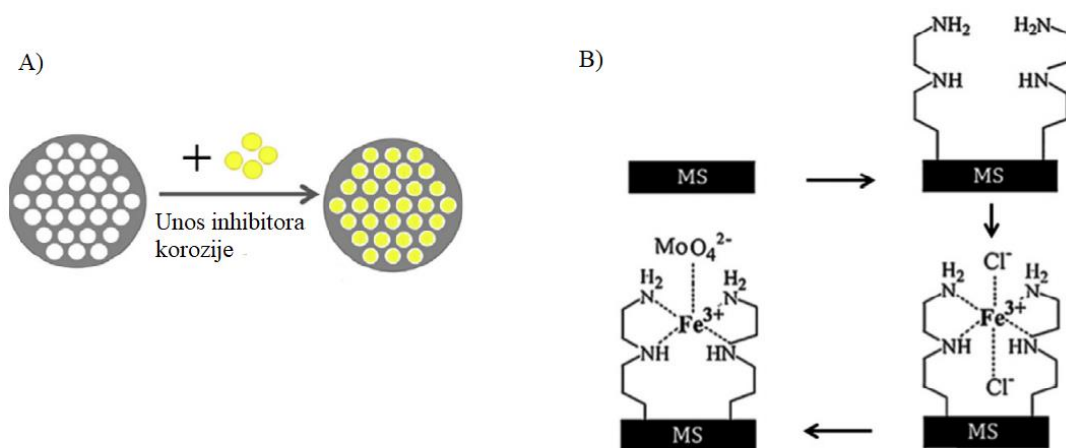
Antibiotici ulaze u okoliš na različite načine. Ispuštanjem gradske i poljoprivredne otpadne vode, onečišćena voda ulazi u površinske i podzemne vode. Antibiotici se primjenjuju u liječenju ljudi i životinja. No, negativno utječu na okoliš i ljude jer izazivaju genotoksičnost, alergijske reakcije te razvijaju rezistenciju mikroorganizama i gena na antibiotike. Današnje tehnike pročišćavanja otpadnih voda ne uklanjaju učinkovito antibiotike. Stoga se razvijaju adsorpcijski materijali koji bi poboljšali njihovo uklanjanje. Antibiotici su građeni od nepolarne jezgre te polarnog dijela ljuske. Provedeno je istraživanje adsorpcijskog kapaciteta MCM-41 kao adsorbenta za antibiotike. Rezultati su pokazali da je dugi alkilni lanac predložka MCM-41 poboljšao adsorpciju hidrofobnog dijela antibiotika, dok je alkilni lanac imao inhibitorški učinak prema hidrofilnom dijelu antibiotika.<sup>[34]</sup>

Na okoliš negativno mogu utjecati i pesticidi. Nepravilnom primjenom pesticida u poljoprivredi, nalaze se njihovi tragovi na voću i povrću. Osim što štete okolišu utječu i na zdravlje ljudi. Organofosforovi pesticidi su agresivni pesticidi, a u njih se ubrajaju klorpirifos, foksim i karbendazim.<sup>[34]</sup> Klorpirifos je vrsta insekticida te se koristi u suzbijanju kukaca kako ne bi naštetili voćnim proizvodima.<sup>[54]</sup> Foksim je insekticid koji se koristi za suzbijanje štetnika u tlu.<sup>[55]</sup> Karbendazim se koristi kao fungicid u mnogim poljoprivrednim kulturama kao što su na primjer žitarice i uljana repica.<sup>[56]</sup> Navedeni pesticidi su kancerogeni jer izazivaju promjene na molekularnoj i genskoj razini ljudi i životinja. MSN kao adsorbenti zarobljuje ove

organofosfatne pesticide. SBA-15 i MCM-41 su u te svrhe rezultirali s visokim adsorpcijskim kapacitetom karbendazima. *In situ* karboniziran SBA-15 ima visoku adsorpcijsku aktivnost u adsorpciji klorpirifosa, foksima i karbendazima.<sup>[34]</sup>

### Antikorozijsko djelovanje

Čisti metali i legure podložni su koroziji i degradaciji. Korozija je proces trošenja metala zbog okoline u kojoj se nalazi. Djelovanjem korozije materijal gubi vizualna, mehanička i upotrebna svojstva. Pomoću inhibitora korozije smanjuje se njezino djelovanje na metale, stoga se razvijaju premazi takvoga učinka. Pametni antikorozijski premazi sastoje se od dvije komponentne. Prva komponenta jest pasivna prevlaka koja djeluje kao fizička barijera protiv korozije. Druga komponentna jest pametni nanospremnik koji je jednoliko raspršen u pasivnom premazu. Ova metoda zaštite od korozije sprječava kontakt inhibitora s premazom. Postiže se kontroliranim otpuštanjem inhibitora radi djelovanja stimulansa kao što je pH vrijednost. Na anodnom dijelu korozije snižava se pH vrijednost dok se na katodnom dijelu povećava. Ovom zaštitom se smanjuje potrebna količina inhibitora te poboljšava trajnost premaza. U tu svrhu primjenjuju se anorganski nanospremioci, a jedan od njih je i mezoporozna silika. Kontrola nad veličinom pora te porozna struktura omogućuju unos inhibitora u pore mezoporozne silike. Inhibitore razvrstavamo u dvije kategorije: organski (BTA, PVP, MBT i HOBT) i anorganski ( $\text{Mo}_{12}\text{Na}_3\text{O}_{40}\text{P}$  i  $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ ). Proces unosa inhibitora u pore nanospremnik mezoporozne silike prikazan je slici 22. A) i 22. B).<sup>[14]</sup>



**Slika 22.** Proces unosa inhibitora u pore nanospremnik mezoporozne silike: A) Direktna adicija inhibitora korozije i B) Funkcionalizacija površine mezoporozne silike (oznaka-MS)<sup>[14]</sup>

Na slici 22. A) prikazana je direktna adicija inhibitora, Proces se odvija kada je mezoporozna silika pomiješana s vodenom/organskom otopinom inhibitora pod vakuumom. Vakuum osigurava izlazak kisik i vlaga iz pora, a time se omogućava ulaz inhibitora u mezopore.<sup>[14]</sup>

Na slici 22. B) prikazan je proces unosa inhibitora u pore nanospremnik mezoporozne silike funkcionalizacijom. Proces sinteze započinje upotrebom mezoporozne silike što je na Slici 22. B) označeno kao MS. Zatim se kemijski modificira površina upotrebom kemijskog spoja:  $\text{Si}(\text{OCH}_3)_3(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ . Na površinu mezoporozne silike kemijski se spaja skupina -  $(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ , a potom se adsorbirao  $\text{FeCl}_3$  spoj. Na površini mezoporozne silike nastali su pozitivni ioni ( $\text{Fe}^{3+}$ ) koji mogu adsorbirati negativne ione korozijskog inhibitora, npr. molibdatne ione ( $\text{MoO}_4^{2-}$ ) zbog elektrostatičkih sila. Molibdatni ioni se otpuštaju djelovanjem stimulansa te se na taj način postiže inhibitorsko djelovanje na proces korozije.<sup>[57]</sup> Kemijskom modifikacijom površine MSN-a postiže se sustav kontroliranog otpuštanja inhibitora. Taj sustav se odlikuje: s velikom nosivošću i kapacitetom, pravovremenim otpuštanjem inhibitora te pristupačnom cijenom.<sup>[14]</sup>

### Katalitička aktivnost

Nanočestice plemenitih metala raspršene na površini mezoporozne silike koriste se kao katalizatori za širok raspon kemijskih procesa. Istraživanja se fokusiraju na industrijski značajne reakcije kao što je reakcija nastajanja C-C veze katalizirana paladijem (Pd) te cijepanje vode platinom (Pt) kao katalizatorom. Mezoporozna silika jest podloga za nanočestice plemenitih metala. Proces se sastoji od površinske modifikacije silike s funkcionalnim skupinama (amini ili tioli) te unosa u otopinu plemenitih metala. Tako se ostvaruju elektrostatičke interakcije između protonirane funkcionalne skupine i metalnih iona soli s formalno negativnim nabojem. Nastali katalizatori primjenjuju se u katalitičkim reakcijama kao što je oksidacija ugljikovog monoksida (CO), hidrogeniranje ugljikovih oksida te raspadanje spoja  $\text{N}_2\text{O}$  ili NO. Nedavno istraživanje navodi da je površina SBA-16 funkcionalizirana s karboksilnom skupinom. Pri  $\text{pH} = 9$  dolazi do njezinog deprotoniranja čime se omogućava ulazak  $\text{Ni}^{2+}$  iona u mezoporoznu mrežu. Na ovaj način su se ugradile niklove nanočestice (2,7–4,7 nm) na SBA-16.<sup>[58]</sup>

## 6. ZAKLJUČAK

Razvojem novih materijala došlo se do otkrića mezoporozne silike te se danas istražuju različite metode njezine pripreme. *Sol-gel* metoda koja je prikazana u ovome radu ujedno je jedna od najučestalijih metoda pripreme mezoporozne silike. Prilikom sinteze MSN-a uz prisutnost katalizatora dolazi do hidrolize i kondenzacije prekursora oko micela surfaktanta. U procesu kondenzacije formiraju se siloksanski mostovi koji su temelj porozne strukture. Uklanjanjem surfaktanta bilo kalciniranjem ili ekstrakcijom otapala dobiva se produkt malenih čestica MSN-a. Mijenjanjem uvjeta sintetiziranja utječe se na promjene u strukturi i morfologiji čime se širi raznolikost MSN-a. Surfaktant diktira specifičnu površinu i volumen pore čestica mezoporozne silike. Povećanjem njegovog udjela rastu navedena strukturna svojstva. Na morfologiju najviše utječe voda. Veća količina vode mijenja oblik iz sferičnog u štapićast.

Svaka promjena u morfologiji i strukturi MSN-a uzrokuje drugačija svojstva materijala čime se njezina primjena proširuje. Svojstvena nanodimenzija mezoporozne silike pospješuje fizikalnu, kemijsku i biološku aktivnost. MSN je inovativni materijal koji privlači pažnju u upotrebi za terapijske svrhe. Upravo većina članaka na temu primjene mezoporozne silike navode upotrebu MSN-a kao sustava dostave molekula. No, zbog svojih unikatnih karakteristika sve više se istražuje njezina primjena i u drugim industrijama kao što su: agrokemijska, tekstilna, elektrokemijska te pročišćavanje otpadnih voda itd. Ipak, potrebna su daljnja istraživanja njezinih negativnih utjecaja na okoliš i ljude kako bi bila opravdana upotreba u svakodnevne svrhe. Također, trebalo bi istražiti proces degradacije. MNS bi postao materijal budućnosti kada bi se prevladala njegova toksična svojstva.

## 7. LITERATURA

1. Kumar S., Malik, M. M., Purohit R., (2017). Synthesis Methods of Mesoporous Silica Materials, *Materials Today: Proceedings*, 4 (2), 350-357.
2. <http://struna.ihjj.hr/naziv/pora/34426/> (10.8.2021.).
3. Filipović I., Lipanović S., (1995). Opća i anorganska kemija II.dio: Elementi 14.(IVB) skupine: Silicij, *Školska knjiga*, 9, 619-1141.
4. Chen Y., (2016). Design, Synthesis, Multifunctionalization and Biomedical Applications of Multifunctional Mesoporous Silica-Based Drug Delivery Nanosystems, *Springer Theses*, 1-100.
5. [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24261?fbclid=IwAR2u2SmBwDG9kTcMXNHfQqgo-EyqKYr826\\_n2bmVMiQuF-impZBHsiM9ILz8#](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24261?fbclid=IwAR2u2SmBwDG9kTcMXNHfQqgo-EyqKYr826_n2bmVMiQuF-impZBHsiM9ILz8#) (3.8.2021.).
6. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-silicate> (3.8.2021.).
7. Gurav J. L., Jung I. K., Park H. H., Kang E. S., Nadargi D. Y. (2010). Silica Aerogel: Synthesis and Applications, *Journal of Nanomaterials*, 2010, 1-11.
8. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14942#section=2D-Structure> (4.8.2021.).
9. Rahman A.I., Padavettan V. (2012). Synthesis of Silica Nanoparticles by Sol-Gel: Size-Dependent Properties, Surface Modification, and Applications in Silica-Polymer Nanocomposites-A Review, *Journal of Nanomaterials*, 2012, 1-15.
10. Tang, F., Li, L., Chen, D. (2012). Mesoporous Silica Nanoparticles: Synthesis, Biocompatibility and Drug Delivery, *Advanced Materials*, 24(12), 1504–1534.
11. Popat, A., Hartono, S. B., Stahr, F., Liu, J., Qiao, S. Z., Qing (Max) Lu, G. (2011). Mesoporous silica nanoparticles for bioadsorption, enzyme immobilisation, and delivery carriers, *Nanoscale*, 3(7), 2801.
12. Gonçalves, M. C. (2018). Sol-gel Silica Nanoparticles in Medicine: A Natural Choice. Design, Synthesis and Products, *Molecules*, 23(8), 2021.

13. Ghaferi M., Koohi Moftakhari Esfahani M., Raza A., Al Harthi S., Ebrahimi Shahmabadi H., Alavi, S. E. (2020). Mesoporous silica nanoparticles: synthesis methods and their therapeutic use-recent advances, *Journal of Drug Targeting*, 29(2), 131–154.
14. Yeganeh M., Omidi M., Mortazavi S. H. H., Etemad A., Nazari M. H., Marashi S. M. (2020). Application of mesoporous silica as the nanocontainer of corrosion inhibitor, In: *Corrosion Protection at the Nanoscale*, Elsevier, 275–294.
15. Ronhovde C. J. (2017). Biomedical applications of mesoporous silica particles, disertacija, The University of Iowa, 1-143.
16. Narayan R., Nayak U., Raichur A., Garg S. (2018). Mesoporous Silica Nanoparticles: A Comprehensive Review on Synthesis and Recent Advances, *Pharmaceutics*, 10(3), 118.
17. <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=12000> (3.8.2021.).
18. Wu Q., Chen F., Xu Y., Yu Y. (2015). Simultaneous removal of cations and anions from waste water by bifunctional mesoporous silica, *Applied Surface Science*, 351, 155–163.
19. Al-Shehri B. M., Khder A. E. R. S., Ashour S. S., Hamdy M. S. (2019). A review: the utilization of mesoporous materials in wastewater treatment, *Materials Research Express*, 6(12), 122002.
20. [https://en.wikipedia.org/wiki/Precursor\\_\(chemistry\)?fbclid=IwAR1R7zIMe91cmBJR-LOa6pltMLizEyuEohod9-uFalxrHJUkdqX70jDJrvA](https://en.wikipedia.org/wiki/Precursor_(chemistry)?fbclid=IwAR1R7zIMe91cmBJR-LOa6pltMLizEyuEohod9-uFalxrHJUkdqX70jDJrvA) (3.8.2021.).
21. Raić-Malić S. (Zagreb-2020.) *Organska kemija I*, interna skripta.
22. Nakama, Y. (2017). Surfactants, In: *Cosmetic Science and Technology*, Elsevier, 231–244.
23. Košutić K. (Zagreb-2020.) *Fizikalna kemija II*, interna skripta.
24. Niculescu V.-C. (2020). Mesoporous Silica Nanoparticles for Bio-Applications, *Frontiers in Materials*, 7, 36.
25. <http://www.fkit.unizg.hr/download/repository/UNTVjezba2SolGel%5b5%5d.doc> (3.8.2021.),

26. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12682?fbclid=IwAR3UewpGPA-NII0QGc3Ty3Vui1mc3BGYCJEe1URTr5uwmV2CwLn5kGEIDvG8#section=Structures> (3.8.2021.).
27. [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6517?fbclid=IwAR1K6Nj7jE-Z2W7\\_LVOro\\_YVwbjTlf-HNDi\\_m4m91ybeUxdWtXjR4vDNDIA#section=2D-Structure](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6517?fbclid=IwAR1K6Nj7jE-Z2W7_LVOro_YVwbjTlf-HNDi_m4m91ybeUxdWtXjR4vDNDIA#section=2D-Structure) (3.8.2021.).
28. <http://struna.ihjj.hr/naziv/gel/2478/#naziv> (24.6.2021.).
29. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5974?fbclid=IwAR1zv5AZbbJYYseT-DixJ6jEzbCq9WgiZFDsO4hBoGkNCz95NB0ZD82hxR88> (3.8.2021.).
30. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/348287571?fbclid=IwAR01vtEKS-BuSSX1q-AMcAedyK2drqc6AKNSZWOqNVRTPKeFCiqZv5nE6jQE#section=2D-Structure> (3.8.2021.).
31. Ottenbrite R. M., Javan, R. (2005). Biological Structures, *Encyclopedia of Condensed Matter Physics*, 99–108.
32. [https://www.anatrace.com/Products/General-Purpose-Laboratory-Reagents/MB-REAGENTS/P300?fbclid=IwAR3mm\\_uy1thJLxZaZl2cR-\\_HBzHhhrJVUJYCaa1xEHE-kAr6DJS5D9le3-4Y](https://www.anatrace.com/Products/General-Purpose-Laboratory-Reagents/MB-REAGENTS/P300?fbclid=IwAR3mm_uy1thJLxZaZl2cR-_HBzHhhrJVUJYCaa1xEHE-kAr6DJS5D9le3-4Y) (3.8.2021.).
33. [https://en.wikipedia.org/wiki/P123?fbclid=IwAR1K6Nj7jEZ2W7\\_LVOro\\_YVwbjTlf-HNDi\\_m4m91ybeUxdWtXjR4vDNDIA](https://en.wikipedia.org/wiki/P123?fbclid=IwAR1K6Nj7jEZ2W7_LVOro_YVwbjTlf-HNDi_m4m91ybeUxdWtXjR4vDNDIA) (3.8.2021.).
34. Chircov C., Spoială A., Păun C., Crăciun L., Fikai D., Fikai A., Andronescu E., Turculeț Ștefan C. (2020). Mesoporous Silica Platforms with Potential Applications in Release and Adsorption of Active Agents, *Molecules*, 25(17), 3814.
35. Kamarudin N. H. N. (2016). Microwave -assisted synthesis of mesoporous silica nanoparticles as a drug delivery vehicle, *Malaysian Journal of Analytical Science*, 20(6), 1382–1389,
36. Katančić Z. (Zagreb-2021.) Karakterizacija materijala, interna skripta.
37. [https://glossary.periodni.com/glosar.php?hr=mikroskop&fbclid=IwAR3CKvnwHzqYh7YuIvll6CGmalA2c8EahEp-NtA68PeO38Hpx1M\\_9uJki9wA](https://glossary.periodni.com/glosar.php?hr=mikroskop&fbclid=IwAR3CKvnwHzqYh7YuIvll6CGmalA2c8EahEp-NtA68PeO38Hpx1M_9uJki9wA) (24.6.2021.).



38. <http://www.ifs.hr/wp-content/uploads/2016/06/sizif-brosura.pdf> (24.6.2021.).
39. Sadan M. B., Houben L., Enyashin A. N., Seifert G., Tenne, R. (2008). Atom by atom: HRTEM insights into inorganic nanotubes and fullerene-like structures, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(41), 15643–15648.
40. [https://www.fkit.unizg.hr/\\_download/repository/Vjezbaliste\\_2%5B3%5D.pdf](https://www.fkit.unizg.hr/_download/repository/Vjezbaliste_2%5B3%5D.pdf) (24.6.2021.).
41. [https://www.cif.iastate.edu/sites/default/files/uploads/Other\\_Inst/Particle%20Size/Particle%20Characterization%20Guide.pdf](https://www.cif.iastate.edu/sites/default/files/uploads/Other_Inst/Particle%20Size/Particle%20Characterization%20Guide.pdf) (24.6.2021.).
42. Žižek K. (Zagreb-2021.) Sustavi jediničnih operacija, interna skripta.
43. [https://ats-scientific.com/uploads/PSA\\_Guidebook.pdf?fbclid=IwAR2Kv5Oh02O-FaF9A85ZUKJFbEQhWOuYLeagP6Am6mCV\\_4RwKaoJ6AtxQkfi](https://ats-scientific.com/uploads/PSA_Guidebook.pdf?fbclid=IwAR2Kv5Oh02O-FaF9A85ZUKJFbEQhWOuYLeagP6Am6mCV_4RwKaoJ6AtxQkfi) (3.8.2021.).
44. Bhattacharjee S. (2016). DLS and zeta potential – What they are and what they are not?, *Journal of Controlled Release*, 235, 337-351.
45. <https://www.irb.hr/eng/Research/Capital-equipment/Malvern-Zetasizer-Nano-ZS> (24.6.2021.).
46. Kaneko K. (1994). Determination of pore size and pore size distribution, *Journal of Membrane Science*, 96(1–2), 59–89.
47. [https://static.horiba.com/fileadmin/Horiba/Products/Scientific/Particle\\_Characterization/Webinars/Slides/BET\\_Theory\\_Explained.pdf?fbclid=IwAR3Llaj5oQYPXCLvFnGX3RHcAeg\\_mu\\_5xOZ2C\\_11gvdRAiXNEz8iIBAs2jg](https://static.horiba.com/fileadmin/Horiba/Products/Scientific/Particle_Characterization/Webinars/Slides/BET_Theory_Explained.pdf?fbclid=IwAR3Llaj5oQYPXCLvFnGX3RHcAeg_mu_5xOZ2C_11gvdRAiXNEz8iIBAs2jg) (4.8.2021.).
48. Vazquez N. I., Gonzalez Z., Ferrari B., Castro Y. (2017). Synthesis of mesoporous silica nanoparticles by sol–gel as nanocontainer for future drug delivery applications, *Boletín de La Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*, 56(3), 139–145.
49. Iturrioz-Rodríguez N., Correa-Duarte M. A., Fanarraga M. L. (2019). Controlled drug delivery systems for cancer based on mesoporous silica nanoparticles, *International Journal of Nanomedicine*, 14, 3389–3401.
50. Gisbert-Garzarán M., Manzano M., Vallet-Regí M. (2017). pH-Responsive Mesoporous Silica and Carbon Nanoparticles for Drug Delivery, *Bioengineering*, 4(4), 3.

51. <https://hr.weblogographic.com/what-is-tissue-engineering#menu-1> (2.7.2021.).
52. <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=15031> (2.7.2021.).
53. Rehm F., Chen S., Rehm B. (2016). Enzyme Engineering for In Situ Immobilization, *Molecules*, 21(10), 1370.
54. <https://gospodarski.hr/casopis/vocarski-dnevnik-klorpiri-fos/?fbclid=IwAR35ZtIW3SPIIZXkSHLFFZdJOuMeBKs4kQ4NgFfVU-Ogum-NHtCCeR9ieQIII> (3.8.2021.).
55. Ostojić Z. (1976). Ispitivanje fitotoksičnosti nekih insekticida koji se koriste za tretiranje tla, Magistrski rad, Poljoprivredni fakultet Zagreb.
56. <https://www.agroklub.com/zastitna-sredstva/aktivne-tvari/karbendazim-104/?fbclid=IwAR35ZtIW3SPIIZXkSHLFFZdJOuMeBKs4kQ4NgFfVU-Ogum-NHtCCeR9ieQIII> (3.8.2021.).
57. Yeganeh M., Keyvani A. (2016). The effect of mesoporous silica nanocontainers incorporation on the corrosion behavior of scratched polymer coatings, *Progress in Organic Coatings*, 90, 296–303.
58. Davidson M., Ji Y., Leong G. J., Kovach N. C., Trewyn B. G., Richards R. M. (2018). Hybrid Mesoporous Silica/Noble-Metal Nanoparticle Materials-Synthesis and Catalytic Applications, *ACS Applied Nano Materials*, 1(9), 4386–4400.
59. Shirwaiker R. A., Purser M. F., Wusk R. A. (2014). Scaffolding hydrogels for rapid prototyping based tissue engineering, In Narayan R. (Ed.), *Rapid Prototyping of Biomaterials: Principles and Applications* (pp. 176-200). Woodhead Publishing.
60. Pratiwi F. W., Kuo C. W., Wu S.-H., Chen Y.-P., Mou C. Y., Chen, P. (2018). The Bioimaging Applications of Mesoporous Silica Nanoparticles, *The Enzymes*, 43, 123–153.

## 8. POPIS SIMBOLA I KRATICA

$A$  – površina jedne adsorbirane molekule plina

BET– Brunauer-Emmett-Teller model

$c$  – konstanta

CTAB – cetiltrimetilamonijev bromid

CTAC – cetiltrimetilamonijev klorid

$D$  – translacijski koeficijent difuzije

$d(H)$  – hidrodinamički promjer

DLS – dinamičko raspršenja svjetla (eng. *Dynamic light scattering*)

$D_{n50}$  – medijan brojčane raspodjelu veličina čestice

$D_{v50}$  – medijan volumne raspodjelu veličina čestice

$\eta$  – viskoznost

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove

FESEM – pretražni elektronski mikroskop s emisijom polja (eng. *Field emission scanning electron microscope*)

FMSN – fluorescentni MSN (eng. *fluorescent MSN*)

HMSN – eng. *Hollow-type MSN*

HR-TEM – transmisijski elektronski mikroskop visoke rezolucije (eng. *High resolution transmission electron microscopy*)

IUPAC – Međunarodna unija za čistu i primijenjenu kemiju

$k_B$  – Boltzmannova konstanta

$m$  – masa nanomaterijala

MCM – 41– eng. *Mobil Crystalline Materials*

MSN – mezoporozna nanočestica silicijevog dioksida (eng. *Mesoporous Silica Nanoparticles*)

M41S – eng. *Molecular 41 sieves*

$N_A$  – Avogardova konstanta

ORMOSIL – eng. *Organically modified silica*

$p$  – ravnotežni tlak

$p_o$  – tlak zasićenja

$PdI$  – polidisperzni indeks

PEO – poli(etilen oksid)

PMO – eng. *Periodic mesoporous organosilica*

PPO – poli(propilen oksid)

SBA – eng. *Santa Barbara Amorphous*

$S_{BET}$  – specifična površina

SEM – pretražna elektronska mikroskopija (eng. *Scanning electron microscope*)

$T$  – apsolutna temperatura

TEM – transmisijska elektronska mikroskopija (eng. *Transmission electron microscope*)

TEOS – tetraetilortosilikat

TMOS – tetrametilortosilikat

$V$  – volumen adsorbirane tvari

$V_m$  – molarni volumen plina

