Mezoporozni SiO2

Blazinić, Petra

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:213107

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

PETRA BLAZINIĆ

Mezoporozni SiO_2

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: izv. prof. dr. sc. Jelena Macan

Članovi ispitnog povjerenstva:

izv. prof. dr. sc. Jelena Macan

izv. prof. dr. sc. Juraj Šipušić

dr. sc. Dajana Milovac, znan. sur.

Zagreb, rujan 2015.

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Jeleni Macan na pomoći prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem se dipl. ing. Klaudiji Paljar na pomoći pri izradi eksperimentalnog dijela rada, savjetima i svom uloženom vremenu.

Veliko hvala Toniju Vitaliju na podršci i iskazanom razumijevanju.

Na kraju želim zahvaliti svojoj obitelji koji su mi uvijek bili velika podrška.

Sažetak

Istraživanja o mezoporoznim materijalima i njihovoj biomedicinskoj i biološkoj primjeni doživjela su veliki porast tijekom posljednjih nekoliko godina. Razvijaju se različite metode pripreme i modifikacije mezoporoznog SiO_2 jer kontrolirana sinteza ima veliki utjecaj na njegova svojstva i primjenu.

Na području bioaplikacije mezoporozni SiO_2 ima veliki potencijal u dostavi lijekova, oslikavanju stanica, optičkim i elektrokemijskim biosenzorima, imobilizaciji enzima, sorpciji i razdvajanju biomolekula i mnogim drugima.

U ovom radu ispitivan je utjecaj uvjeta sinteze na morfologiju mezoporoznog SiO_2 pripravljenog sol-gel postupkom iz tetraetoksisilana i uz triblok-kopolimer kao predložak.

Ključne riječi: mezoporozni SiO_2, sinteza, bioaplikacija

Mesoporous silica

Abstract

Research on mesoporous materials and their biomedical and biological applications has undergone a large increase over the last few years.

Different methods of preparation and modification of mesoporous SiO_2 are developed as controlled synthesis has a big impact on its properties and applications.

In the area of bioapplication, mesoporous SiO_2 has great potential for drugs delivery, bioimaging, optical and electrochemical biosensors, enzyme immobilization, biomolecule sorption and separation and many others.

In this work, influence of preparation conditions on morphology of mesoporous silica prepared by sol-gel process, with a triblock-copolymer as a template, was investigated.

Key words: mesoporous SiO_2, synthesis, bioapplication

Sadržaj

1. UVOD 1
2. OPĆI DIO 3
2.1. Važnost mezoporoznih materijala 4
2.2. Bioaplikacija mezoporoznih materijala 8
2.2.1. Sustavi kontrolirane dostave lijekova 8
2.2.2. Dijagnoza i liječenje karcinoma 9
2.2.3. Inženjerstvo tkiva 11
2.2.4. Senzori za biološke aktivne tvari 11
2.2.5. Adsorpcijski i separacijski procesi 11
2.2.6. Toksičnost 12
2.3. Sinteza mezoporoznih materijala 13
2.3.1. Primjena sol-gel procesa 14
2.3.2. Najznačajniji mezoporozni materijali pripremljeni sol-gel procesom 16
2.3.3. Funkcionalizacija 18
3. EKSPERIMENTALNI DIO 20
3.1. Korištene kemikalije 21
3.2. Instrumentalna metoda 21
3.3. Opis rada 21
4. REZULTATI I RASPRAVA 22
5. ZAKLJUČCI 25
6. LITERATURA 27
ŽIVOTOPIS 30

1. UVOD

U zadnja dva desetljeća primijećen je povećani interes za sintezu novih mezoporoznih materijala. Mezoporozni materijali veoma su privlačni za široku upotrebu u tehničkim znanostima, a imaju brojne biomedicinske primjene: kontrolirana dostava lijekova, oslikavanje stanica (eng. *cell imaging*), biosenzori, biomolekularna separacija i brojne druge.. Opsežna istraživanja su provedena na biomedicinskoj primjeni tih materijala zbog njihovih jedinstvenih svojstava kao što su velika specifična površina, veliki volumen i podesiva veličina pora, kemijska stabilnost i mogućnost modificiranja površine. Također, ovisno o svojoj kemijskoj prirodi, takvi materijali mogu imati fluorescentna, magnetska i vodljiva svojstva.

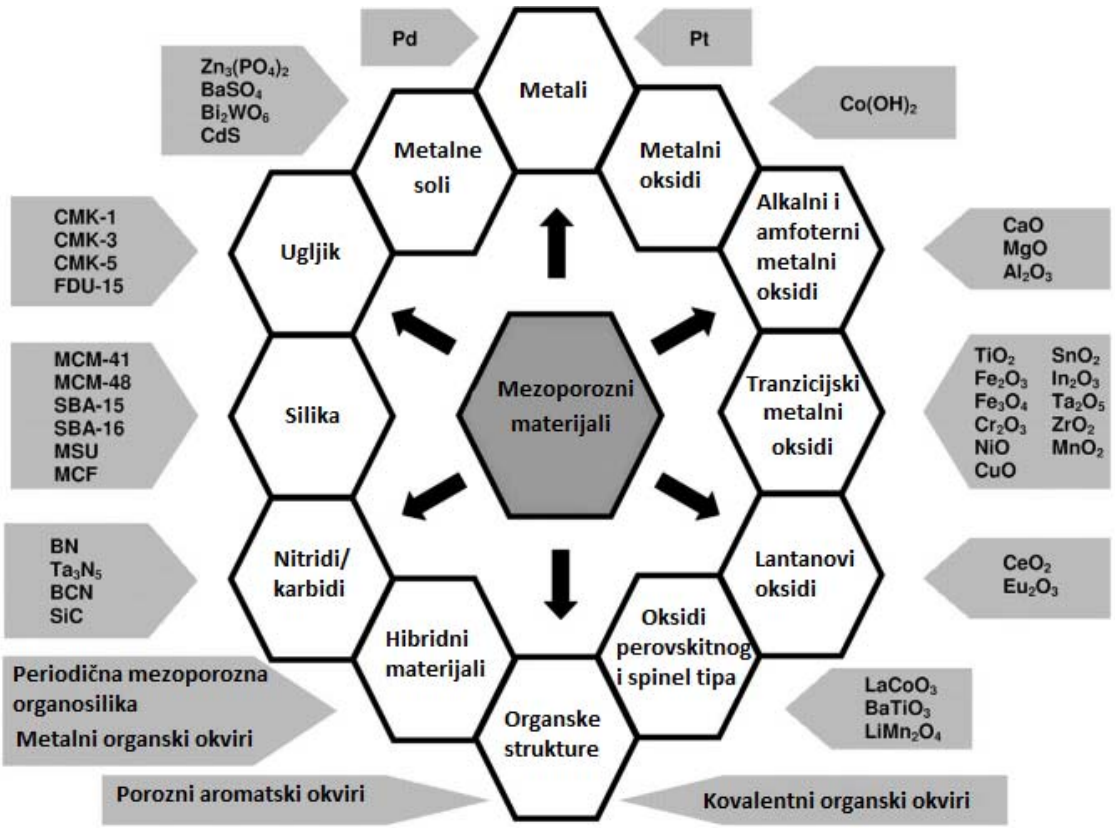
Mezoporozni ugljik i metalni oksidi imaju tako svojstva električne vodljivosti ili poluvodljivosti, te se primjenjuju kao dijelovi elektroda za elektrokemijska određivanja bioaktivnih tvari te izradu poluvodičkih senzora. Mezoporozni hibridni materijali sintetizirani iz fotoluminiscentnih materijala su izvrsni za senzore za selektivnu i osjetljivu optičku sondu [1].

Prvi sintetski mezoporozni materijali bio je SiO_2, čiji je postupak proizvodnje patentiran oko 1970. Mezoporozne SiO_2 nanočestice su sintetizirane u Japanu pod nazivom MCM-41 (eng. *Mobil Crystalline Material*). Par godina nakon toga, SiO_2 nanočestice sa veličinama pora 4,6 – 30 nm proizvedene su na sveučilištu u Santa Barbari te se nazivaju SBA-15 (eng. *Santa Barbara Amorphous*) [2]. PHTS (eng. *Plugged Hexagonal Templated Silica*) je kombinirani mikro i mezoporozni materijal heksagonalne strukture koji sadrži pore veličine 3 – 15 nm i tanke stijenke pora debljine 3 – 6 nm. MCF (eng. *Mesostructured Cellular Foam*) je veoma zanimljiv novi mezoporozni SiO_2 materijal s ultra velikim mezoporama [3]. U ovom radu ispitana je i priprava mezoporoznog SiO_2 na predlošku triblok-kopolimera.

2. OPĆI DIO

2.1. Važnost mezoporoznih materijala

Mezoporozni materijali definirani su po IUPAC-u kao materijali s porama veličine između 2 i 50 nm. Najznačajniji predstavnici ovakvih materijala su silicijev dioksid, metalni oksidi, metalni hidroksidi, soli metala te razne organske strukture. Detaljna klasifikacija mezoporoznih materijala prikazana je na slici 1.

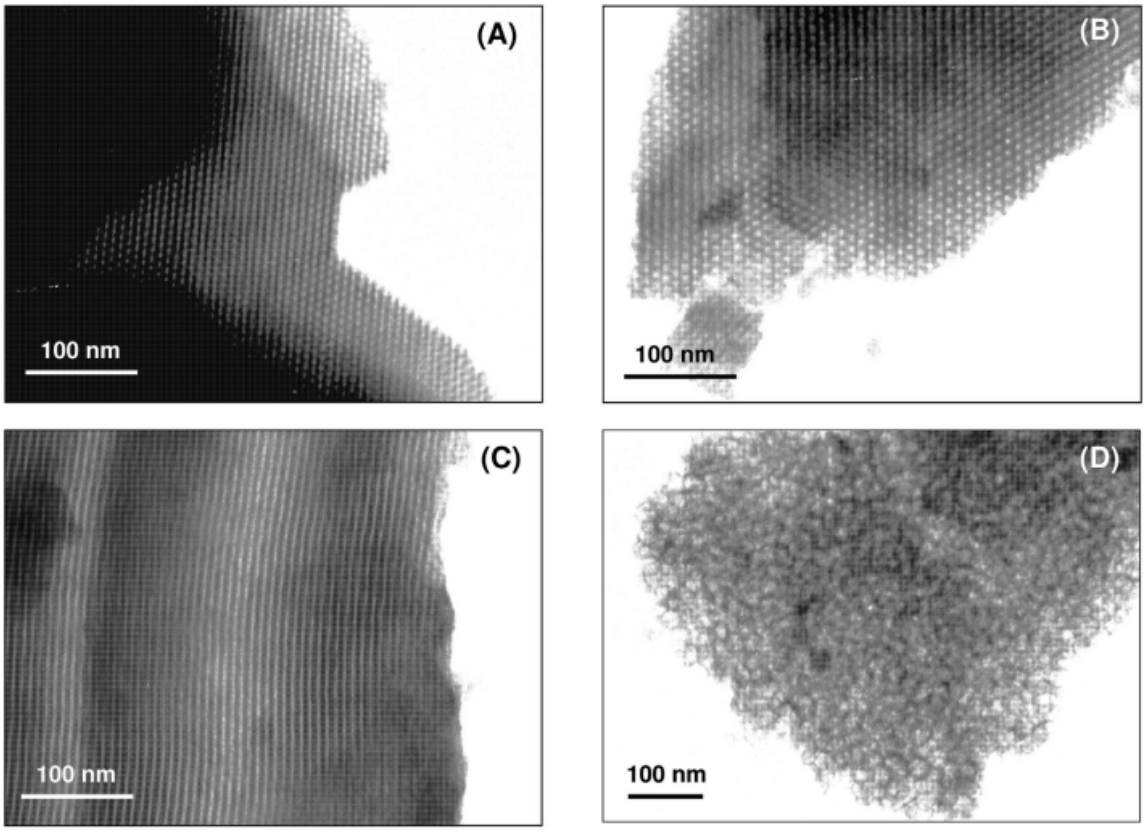


Slika 1. Klasifikacija mezoporoznih materijala [1]

Zbog svojih jedinstvenih svojstava, mezoporozni materijali često se koriste u biomedicinske svrhe. Karakterizira ih velika specifična površina (uglavnom nekoliko stotina m^2/g). Obuhvaćaju velik raspon tvari različitih struktura, rasporeda mezoporoznih kanala i geometrije pora.

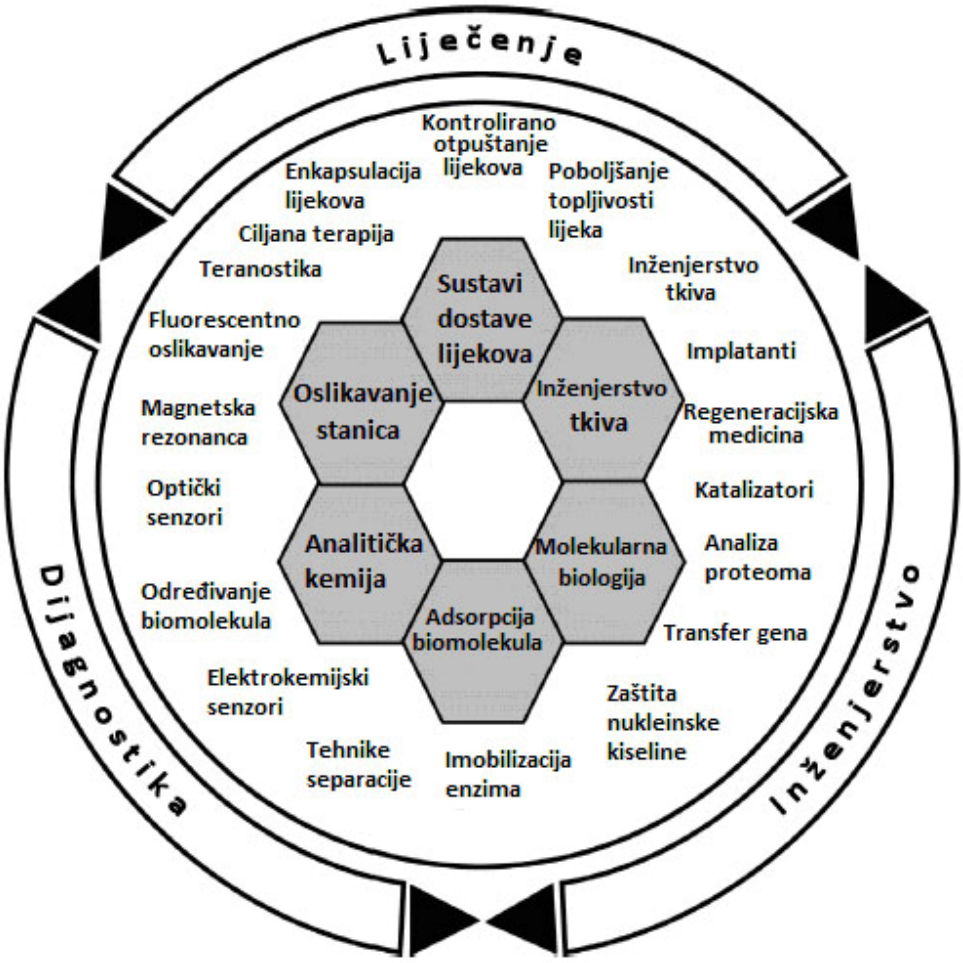
Mezoporozni materijali mogu imati čestice različitih morfologija: sfere, šuplje sfere, vlakna, lančane strukture, štapići, zvjezdasti oblici. Kao primjer, na slici 2. prikazane su mikrografije

najpopularnijih mezoporoznih SiO_2 snimljene transmisijskim elektronskim mikroskopom (TEM) [1].



Slika 2. Transmisijske elektronske mikrografije odabranih mezoporoznih materijala:
(A) SBA-15, (B) SBA-16, (C) PHTS, (D) MCF [1]

Raznovrsnost strukturnih i morfoloških svojstava omogućava široku primjenu ovih materijala kao nosača u sustavima kontrolirane dostave lijekova. Velika poroznost i velika specifična površina poboljšavaju kinetiku otapanja supstanci koje su slabo topljive u vodi transformacijom kristalnog oblika lijeka u amorfni oblik. Poroznost je također ključni faktor u adsorpciji i separaciji biomolekula. Slika 3. sumira brojne biomedicinske primjene mezoporoznih materijala.



Slika 3. Primjena mezoporoznih materijala u brojnim biomedicinskim poljima [1]

Najpopularnija kontrastna sredstva za magnetsku rezonanciju su bazirana na mezoporoznim SiO_2 matricama koje sadrže paramagnetske ione, ili pak na magnetskoj jezgri prevučenoj mezoporoznom SiO_2 ljuskom.

SiO_2 materijali obećavaju u širokom rasponu biomedicinskih primjena. Zbog svoje biokomatibilnosti predmet su velikog broja istraživanja kao dobri materijali za implatante i sustave za kontroliranu dostavu lijekova koji se ugrađuju u tkivo. Iako se čine kao sigurni materijali i njihova bioaplikacija je sve raširenija, njihova toksičnost je još uvijek otvoreno pitanje. Svojstva SiO_2 koja određuju njihovu daljnju primjenu prikazana su u tablici 1 [1].

Mezoporozni materijali su također moćan alat za ispitivanje osnovnih bioloških procesa kao što su enzimski katalizirane reakcije.

Tablica 1. Svojstva mezoporoznih materijala korisnih u biomedicinskoj primjeni

Svojstvo	Mezoporozni materijal	Primjena/prednost
Velika specifična površina	SiO_2 (SBA-15)	Poboljšano otpuštanje lijeka molekularnom disperzijom
Modifikacija površine*	SiO_2 (SBA-15)[a]	Poboljšanje kapaciteta adsorpcije lijeka
	SiO_2 (MCM-41, SBA-15)[a]	Optimizacija otpuštanja lijeka
	SiO_2[a]	Ciljana terapija
	SiO_2 (SBA-15)[a]	Smanjenje bakterijske adhezije
	SiO_2 (MCM-41)[a]	Smanjenje citotoksičnosti
Mogućnost promjene promjera pora	SiO_2 (MCM-41)	Optimizacija otpuštanja lijeka
	SiO_2 (SBA-15)	Kontrolirana adsorpcija enzima
Podešavanje morfologije i veličine čestica	SiO_2	Optimizacija otpuštanja lijeka
	SiO_2	Kontrolirana adsorpcija enzima
Molekularni efekt sita	SiO_2 (SBA-15)	Separacija biomolekula
Biokompatibilnost	SiO_2 (SBA-15)	Sastavni dio implatanta

*Izvorni materijal je modificiran [a]organskom funkcijskom skupinom ili dopiran [b]metalnim ionima

Jedinstvena svojstva mezoporoznih SiO_2 materijala se koriste i za imobilizaciju enzima [4-6]. Enzimi su vrlo zanimljivi u današnje vrijeme zbog svoje povećane primjene u kemijskoj i farmaceutskoj industriji za pripremu velikog broja proizvoda poput biosenzora ili lijekova. Enzime je teško povratiti i reciklirati ako su slobodni u otopini, te se stoga vežu na mezoporozne materijale. Oni mogu povećati stabilnost enzima i olakšavaju proces recikliranja enzima koji su zarobljeni u njima. Zbog raspona veličina pora, mezoporozni materijali su savršeni za učahurivanje (eng. *encapsulation*) enzima. Na površini mezoporoznih SiO_2 materijala nalaze se silanolne skupine koje se mogu koristiti za imobilizaciju enzima vodikovim vezama između njih i karbonilnih ili amino skupina na molekulama enzima [7].

2.2. Bioaplikacija mezoporoznih materijala

2.2.1. Sustavi kontrolirane dostave lijekova [1]

Sustavi kontrolirane dostave lijekova (eng. *Drug delivery systems* – DDS) omogućuju preciznu dostavu lijekova do željenog mjesta u tijelu, smanjujući tako nuspojave i potrebne količine lijeka. DDS odlikuju se kontroliranom brzinom i periodom otpuštanja lijekova, koji stoga održavaju terapeutsku koncentraciju dugo vremena. Ti sustavi mogu reagirati na vanjske podražaje, poput osmotskih uvjeta, pH vrijednosti, prisutnosti enzima, magnetskog polja, ultrazvuka i dr.

Mezoporozni materijali su veoma poželjni spremnici lijekova u DDS zbog njihovih fizikalno-kemijskih svojstava, kao što su pravilni raspored i veliki volumen pora, velika specifična površina i mogućnost njezine funkcionalizacije. Mezoporozni materijal MCM-41 je 2001. predložen kao nositelj za kontroliranu dostavu ibuprofena [8]. Od te prve primjene kao spremnik lijeka, mezoporozne matrice s različitim modifikacijama površine sve se više primjenjuju u farmaceutskoj tehnologiji, kao nosači za širok raspon supstanci u terapiji brojnih bolesti.

Otapanja lijekova koji su slabo topljivi u vodi može se ubrzati konverzijom kristalnog oblika u amorfni, u čemu također pomažu mezoporozni materijali. Charnay i sur. objasnili su prisutnost amorfne faze ibuprofena unutar MCM-41 SiO_2 malim promjerom mezopornih kanala koji ograničavaju rast kristala lijeka.

Mnogo truda je uloženo u razvoj mezoporoznih DDS koje bi imale produženo otpuštanje. Takvi sustavi omogućuju olakšano doziranje i trajanje efekta lijeka i minimiziraju toksičnost za pacijente, budući da omogućuju manju frekvenciju doziranja. Bitno je napomenuti da je produženo otpuštanje posebno poželjno kod lijekova topljivih u vodi.

Modifikacija površine mezoporoznih nosača igra ključnu ulogu u kontinuiranoj dostavi lijeka. Istraživanjima je ustanovljeno da amino-modificirane mezoporozne sfere pokazuju duže vrijeme otpuštanja lijeka. Mnoge istraživačke grupe su se fokusirale na proizvodnju mezoporoznih DDS koji mijenjaju otpuštanje lijeka ovisno o raznim faktorima okoline.

Prilagodljivost mezoporoznih materijala otvara nove mogućnosti za razvijanje idućih generacija DDS za kontrolirano otpuštanje lijekova. Stoga je perspektiva mezoporoznih matrica u polju nanomedicine, posebice u dizajnu nosača koji mogu dostaviti slabo topljive lijekove na ciljana mjesta i omogućuju njihovo kontinuirano otpuštanje kroz dugo vrijeme, vrlo dobra.

2.2.2. Dijagnoza i liječenje karcinoma

Mezoporozni materijali primjenjuju se i u liječenju karcinoma. Koriste se kao nosači lijekova i mogu poboljšati citotoksičnost kemoterapijskih sredstava te specifično pogoditi maligno tkivo, umanjujući tako štetno djelovanje lijeka na zdrave stanice.

Mezoporozni materijali mogu spriječiti prerano otpuštanje lijeka i njegovu razgradnju prije dolaska na željeno mjesto. Mezoporozne matrice pružaju nove načine dostave uobičajeno hidrofobnih kemoterapijskih lijekova koji su slabo topivi u vodi. Kontrola otpuštanja lijekova može se također postići dizajniranjem pH osjetljivih DDS-a, pri čemu su uzeti u obzir kiseli uvjeti okoline tumora. Primjer takvog sustava su šuplje sfere napunjene lijekom i prevučene biokompatibilnim polimerom koji je topljiv u blago kiselim uvjetima. Taj će se zaštitni sloj otopiti tek u blizini tumora, zahvaljujući čemu se može primijeniti manju količinu lijeka te smanjiti njegovo toksično djelovanje [9].

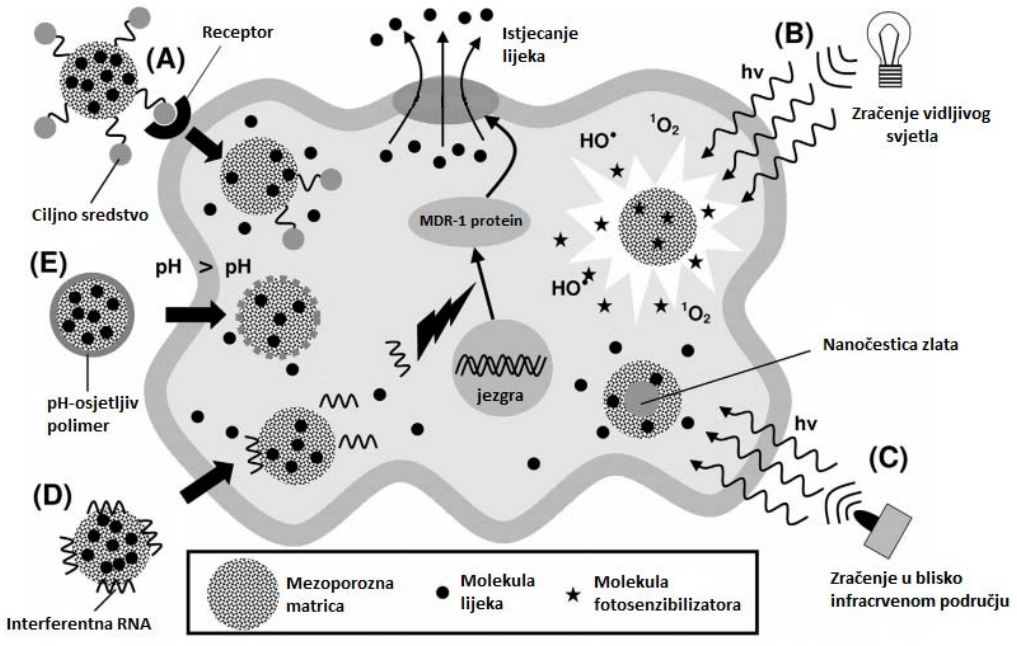
Druga uspješna antikancerogena terapija može iskoristiti mezoporozne čestice kao nosače za fotosenzibilizatore u fotodinamičkoj terapiji (eng. *photodynamic therapy* - PDT). PDT je alternativna terapija protiv raka koja uključuje primjenu fotosenzibilizatora koji izlaganjem svjetlosti stvara reaktivne kisikove spojeve koji oštećuju samo stanice raka bez učinka na okolne zdrave stanice. Mezoporozni SiO_2 može biti idealni nosilac za PDT sredstva zbog svojih poželjnih karakteristika poput hidrofilnosti i monodisperzije, jer je većina fotosenzibilizatorskih molekula hidrofobna i lako dođe do agregacije u vodenim medijima.
Jedinstvena fizikalno-kemijska svojstva mezoporoznih materijala nude mogućnost spajanja različitih terapijskih i dijagnostičkih funkcija u jedinstveni nanouređaj za kombiniranu terapiju i dijagnozu (eng. *theranostic*; skovano od kombinacije riječi *therapy* i *diagnostic*).
Razvoj nanouređaja baziranih na mezoporoznim materijalima za simultanu dostavu antikancerogenih lijekova i optičko oslikavanje (eng. *optical imaging*) je privukao iznimno veliki interes.

Zbog svojih nanometarskih dimenzija, čestice SiO_2 lakše prolaze kroz staničnu membranu te se koriste kao nosači za molekule kontrasta koje nisu dobro topive u vodi. Ove se molekule vežu na površinu SiO_2 preko silanolnih skupina. Osim toga, SiO_2 je netoksičan i optički transparentan te dopušta zračenju da prođe kroz njega te reagira s kontrastom. Inkapsulacijom reagensa olakšava se njegovo raspršenje u vodi te se štiti od fotodegradacije i oksidacije koja može naštetiti organizmu [10].

Mezoporozne SiO_2 nanočestice uspješno se koriste za fluorescentno oslikavanje unutarstanične aktivnosti telomeraze u živućim stanicama.

Magnetska rezonanca (MRI) je neinvazivna dijagnostička tehnika bazirana na interakciji protona s okolnim molekulama tkiva. Trenutno se kao kontrastno sredstvo najčešće koristi kelirani gadolinij, ali ima značajne nedostatke poput nespecifičnosti i slabe učinkovitosti. Zbog svojih jedinstvenih fizikalno-kemijskih svojstava mezoporozni SiO_2 se čini idealnim kandidatom za nosioca gadolinija [1].

Na slici 4. su prikazani odabrani načini liječenja karcinoma koristeći sustave bazirane na mezoporoznim materijalima.



Slika 4. Ključni procesi liječenja karcinoma bazirani na interakciji mezoporoznih matrica sa stanicom raka. (A) Ciljana dostava lijeka, (B) fotodinamička terapija, (C) dostava lijeka termalnom razgradnjom iz mezoporozne matrice pomoću laserske topline, (D) dostava antikancerogenog lijeka i interferentne RNA, (E) pH-osjetljiva dostava lijeka [1]

2.2.3. Inženjerstvo tkiva [1]

Mezoporozni materijali izazvali su povećani interes u biomedicinskom inženjerstvu, u polju regeneracije kostiju. Fokus istraživanja u tom području je na mezoporoznim materijalima koji pokazuju bioaktivnost u kontaktu s fiziološkim tekućinama. U fiziološkim uvjetima takvi mezoporozni materijali mogu formirati veze s tkivima te pritom tvore hidroksiapatitni sloj.

Bioaktivnost mezoporoznih materijala posljedica je njihove teksture. Zajedno s mogućnošću kontroliranog otpuštanja lijeka to daje zgodan alat za istovremenu regeneraciju i terapiju tkiva. Mezoporozni sustavi mogu se koristiti kao nosači za imobilizaciju i dostavu osteogena ili kao porozne okosnice (eng. *scaffolds*) u inženjerstvu tkiva.

2.2.4. Senzori za biološke aktivne tvari [1]

U zadnjih 20 godina, dizajn osjetljivih i selektivnih metoda za određivanje metalnih iona i bioloških aktivnih komponenti kao što su aminokiseline, proteini, steroidi i ugljikohidrati privlači sve veću pozornost. Neki metalni kationi i anioni ili biološke molekule su bitni dijelovi u okolišnim i biološkim sustavima. Također, mnoge bolesti su povezane s povišenom koncentracijom kemijskih ili bioloških markera u uzorcima krvi ili urina. Stoga je mnogo truda uloženo u razvoj optičkih i elektrokemijskih biosenzora koji omogućavaju otkrivanje i određivanje različitih biološki aktivnih spojeva. Mezoporozni materijali izazvali su veliki interes za primjenu kao senzorne komponente zbog svoje velike specifične površine koja omogućava smještanje senzorskih molekula na vanjsku površinu kao i u pore materijala. Mogućnost modifikacije površine pak omogućuje specifične interakcije između senzorskog elementa i analita.

2.2.5. Adsorpcijski i separacijski procesi [1]

Mezoporozni materijali pokazuju velik potencijal kao čvrste podloge za imobilizaciju i separaciju raznih biomolekula zbog svoje velike površine, jednolikog sustava pora, jednostavne pripreme, toplinske i mehaničke stabilnosti, biokompatibilnosti, hidrofilnosti itd. Mezoporozne podloge se uspješno koriste za imobilizaciju makromolekula poput enzima, antitijela, peptida, nukleinskih kiselina i malih bioaktivnih molekula uključujući aminokiseline, vitamine, flavonoide i alkaloide.

Imobilizacija molekula na mezoporoznu podlogu ovisi o više faktora, ali ključni faktor je omjer veličine mezopore i imobilizirane molekule. Otkriveno je da bi veličina pore mezoporoznih matrica trebala biti neznatno veća od veličine imobilizirane molekule.
Među brojnim anorganskim podlogama korištenima za imobilizaciju biomolekula, mezoporozni SiO_2 se čini kao najbolji izbor. Prisutnost silanolnih skupina na površini mezoporoznog SiO_2 omogućava fizikalnu adsorpciju molekula van der Waalsovim silama, vodikovim vezama i elektrostatskim i hidrofobnim interakcijama.

Metoda fizikalne imobilizacije biomolekule je jednostavna, jednostavna za izvedbu i zahtjeva manje modifikacija u usporedbi s kemijskim vezanjem (kemisorpcijom). Ipak, otpuštanje adsorbirane tvari je značajno kada koristimo ovu tehniku imobilizacije.

2.2.6. Toksičnost [1]

Iako su u posljednjem desetljeću sintetizirani brojni mezoporozni materijali s različitom funkcionalnosti površine, njihova biokompatibilnost i toksičnost su upitne. Ako će mezoporozni materijal biti korišteni u biološkim sustavima, njihova citotoksičnost mora biti temeljito ispitana. Većina istraživanja fokusirana su na sintezu i primjenu mezoporoznih materijala, samo je nekoliko istraživanja ispitalo toksičnost mezoporoznih materijala *in vitro* i *in vivo*.

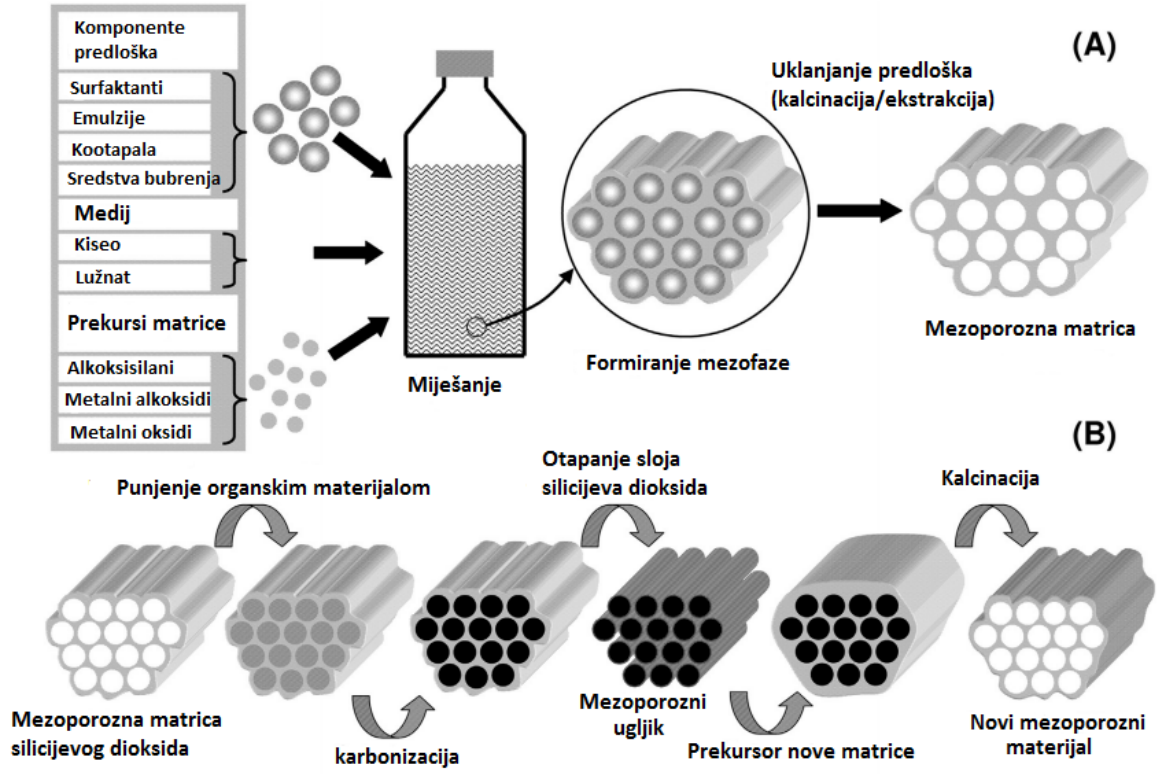
Postoji mnoštvo dokaza da fizikalno-kemijska svojstva kao što su kemijski sastav, veličina čestica i oblik odlučuju o ulozi mezoporoznih materijala u biološkim sutavima. Važno je napomenuti da dana doza kao i način primjene igraju bitnu ulogu u toksikološkom ponašanju. Bitno je istražiti degradacijsko ponašanje mezoporoznih materijala prije njihove bioaplikacije. Stoga, stabilnost mezoporoznih matrica mora biti ispitana u uvjetima u kojima će se koristiti prije njihove bioaplikacije.

2.3. Sinteza mezoporoznih materijala

Postoji više načina sintetiziranja mezoporoznih materijala. Većina ih je bazirana na upotrebi organskih molekula predloška kao sredstva za usmjeravanje strukture oko kojih se prekursor kondenzira. To je tzv. metoda mekog predloška (eng. *soft-templating method*) u kojoj se nakon mezofazne formacije organski predložak uklanja žarenjem ili ekstrakcijom. Uklanjanje predloška rezultira stvaranjem mezoporozne strukture u kojima veličine pora mogu biti podešene upotrebom različitih površinski aktivnih tvari (surfaktanata). Različiti se materijali mogu koristiti kao predlošci: kationski, amorfni i anionski surfaktanti, kiralni surfaktanti modificiranih peptida, emulzije, vitaminski derivati, ionske tekućine, biološki materijali, prirodni i sintetski polimeri. Metoda dopušta preciznu kontrolu mezofazne formacije, morfologiju čestice i promjera pora.

Druga metoda uključuje korištenje tvrdog predloška za pripremu mezoporoznih materijala (eng. *hard-templating method*) i koristi se za sintezu mezoporoznih ugljika. Mezoporozni silikatni predložak puni se organskom tvari (npr. saharozom) koja se karbonizira u vakuumu. Otapanjem SiO_2 u natrijevom hidroksidu ili fluorovodičnoj kiselini dobiva se ugljični okvir. U ovoj metodi, mezoporozni SiO_2 može se koristiti kao predložak za mezoporozni ugljik, dok se tako dobivena tvrda matrica ugljika može koristiti za sintezu mezoporoznog metalnog oksida. Slika 5. prikazuje shemu metoda sintetiziranja mezoporoznih materijala [1].

Glavni surfaktant korišten u mezoporoznoj sintezi je neionski blok-kopolimer. Prednosti blok-kopolimera su njegova stabilnost, podešavanje slaganja mijenjanjem sastava otapala, molekulska masa i sastav kopolimera. Veličina pora također može biti regulirana korištenjem različitih temperatura tijekom sinteze, jer visoke temperature daju veće pore. [7].



Slika 5. Shematski prikaz glavnih pristupa sintezi mezoporoznih materijala. (A) Metoda mekog predloška, (B) metoda tvrdog predloška [1]

2.3.1. Primjena sol-gel procesa

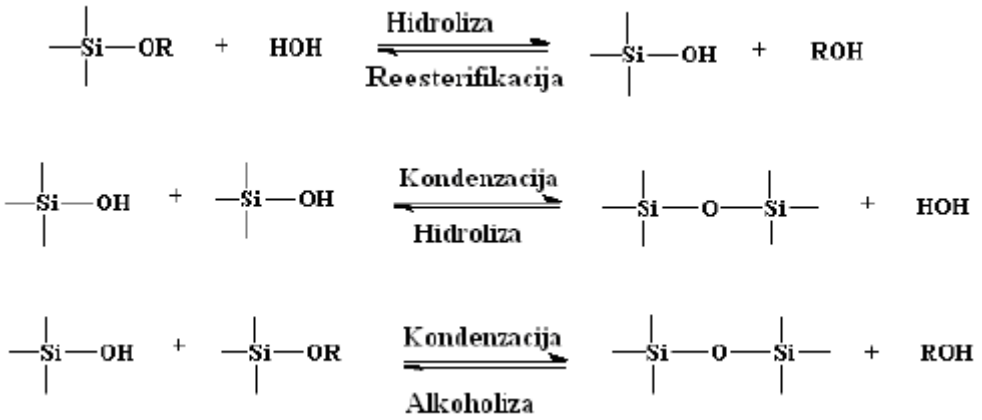
Sol-gel proces ima široku primjenu u području znanosti o materijalima i inženjerstvu keramike. Koristi se za proizvodnju homogenih anorganskih metalnih oksida poželjnih svojstava tvrdoće, optičke prozirnosti, kemijske otpornosti, željene poroznosti i toplinske otpornosti [11].

Sol-gel proces sastoji se od reakcije hidrolize i kondenzacije metalnih alkoksida (organski spojevi koji se dobivaju reakcijom metala s alkoholom ili fenolom), pri čemu nastaje neprekinuta trodimenzionalna metaloksidna mreža – gel. Gel je koloidna suspenzija tekućine u krutini pri čemu nastaje želatinasti materijal. Prva sol-gel sinteza silicijevog oksida opisana je 1844. godine, no razvoj ove sinteze počinje tek iza Drugog svjetskog rata.

U sol-gel sintezi rabe se alkoksidi silicija, cirkonija, titanija i aluminija, no najčešće se rabe silicijevi alkoksidi (alkoksisilani) zbog svoje postojanosti i dostupnosti. Sol-gel proces ima i

neke nedostatke. Kemijske reakcije hidrolize i kondenzacije su vrlo složene te je građa nastalog materijala vrlo osjetljiva na uvjete priprave.

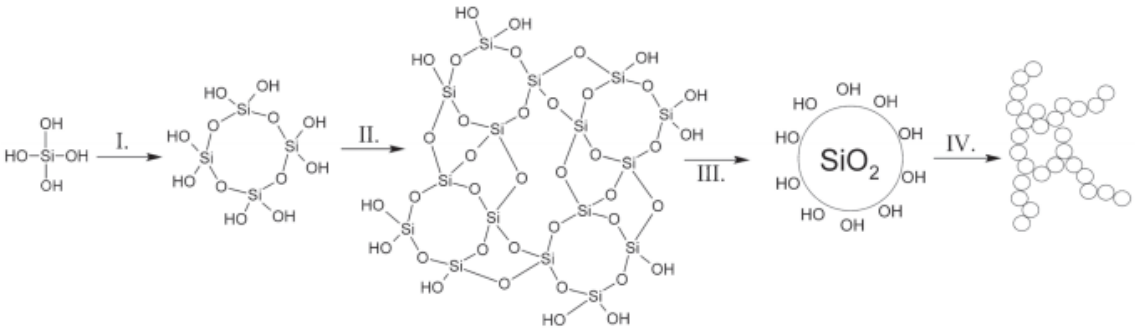
Prvi korak sol-gel sinteze je hidroliza SiO-R veze praćena kondenzacijom uz izdvajanje vode ili alkohola. Kad započne hidroliza, sve tri reakcije teku usporedno do nastanka gela. Na slici 6. vidimo da se u reakcijama hidrolize dodatkom vode zamjenjuje alkoksilna skupina (-OR) s hidroksilnom (-OH). Kondenzacija uključuje Si-OH skupinu proizvodeći vezu Si-O-Si uz nusprodukt vodu ili alkohol.



Slika 6. Prikaz reakcija hidrolize i kondenzacije [12]

Čimbenici kao što su pH vrijednost, molarni omjeri vode i silicija i katalizatori mogu prisiliti završetak hidrolize prije nego počinje kondenzacija. U trenutku nastanka gela materijal postaje krut, tj. više ga se ne može oblikovati ulijevanjem u kalup ili nanošenjem na podlogu kao prevlake. Stoga je nužno praćenje stupnja kondenzacije alkoksida i poznavanje točke geliranja.

Silanolne skupine po prirodi su nepostojane te lako kondenziraju. Kondenzacija se odvija tako da nastane što više Si-O-Si veza te se odvija u nekoliko stupnjeva. U prvom stupnju kondenzacijom monomera nastaju cikličke strukture na koje se vežu monomeri tvoreći u drugom stupnju trodimenzijske čestice. One u trećem stupnju rastu, a u četvrtom se povezuju u lance čime nastaje neprekinuta trodimenzijska mreža tj. gel, kao što je prikazano na slici 7 [12].



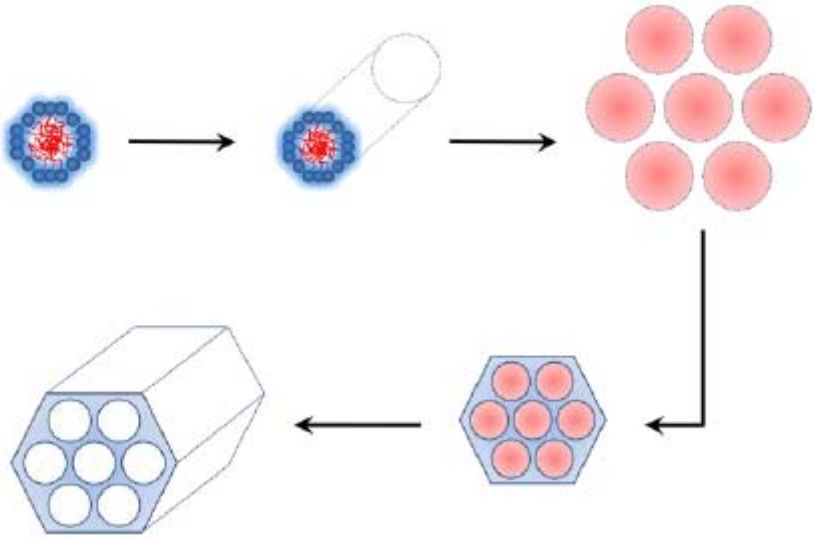
Slika 7. Shema kondenzacije hidroliziranih silicijevih alkoksida: I. Kondenzacija monomera u cikličke strukture, II. Nastajanje trodimenzionalnih SiO_2 čestica, III. Rast SiO_2 čestica, IV. Povezivanje čestica u trodimenzijsku neprekinutu mrežu, tj. gel [12]

Dodatkom predloška u otopinu tokom sol-gel sinteze dolazi do formiranja SiO_2 mreže oko molekula ili micela predloška. Njegovim uklanjanjem dobivamo poroznu strukturu koja ovisi o vrsti korištenog predloška te uvjetima pripreme. Najčešće korišteni predlošci su površinski aktivne tvari, zbog svoje sposobnosti formiranja micela u vodenoj otopini te razni sintetski ili prirodni polimeri zbog molekula raznovrsnih struktura i veličina.

2.3.2. Najznačajniji mezoporozni materijali pripremljeni sol-gel procesom

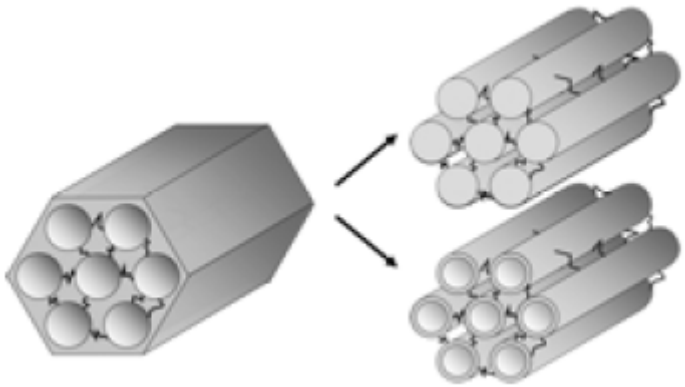
Nova vrsta mezoporoznog SiO_2 otkrivena je 1992 u laboratoriju Mobile Corporationa. Ti materijali nazvani su MCM-X (eng. *Mobil Crystalline Material*), a imali su različitu strukturu pora: MCM-41 s heksagonalno poredanim cilindričnim porama i MCM-48 s kubičnom strukturom pora. Sintetizirani su s kationskim surfaktantima u baznim uvjetima [13].

Na slici 8. prikazano je nastajanje MCM-41. Surfaktanti formiraju micele koje dalje formiraju predložak koji pomaže u izgradnji mezoporoznog okvira. Za MCM-41 uglavnom se koristi spoj CTAB (cetiltrimetilamonijev bromid). Surfaktanti prvo formiraju štapićaste micele koje se zatim poredaju u heksagonalne nizove.



Slika 8. Shematski prikaz formacije MCM-41 [13]

Prvi mezoporozni SiO_2 sintetizirani s neionskim triblok-kopolimerom proizvedeni su 1998. Nazvani su SBA-X (eng. *Santa Barbara Amorphous*) gdje je X broj koji odgovara specifičnoj strukturi pora i surfaktanata, npr. SBA-15 ima heksagonalno raspoređene cilindrične pore sintetizirane sa surfaktantom Pluronic P123 (poli(etilen-oksid)-*block*-poli(propilen-oksid)-*block*-poli(etilen-oksid), EO_{20}-PO_{70}-EO_{20}) dok SBA-16 ima sferičine pore poredane u volumno centriranu kubičnu strukturu i sintetiziran je s Pluronic F127 (poli(etilen-oksid)-*block*-poli(propilen-oksid)-*block*-poli(etilen-oksid) prosječne molekularne mase 12 500, masenog omjera PEO/PPO 2:1). Struktura SBA-15 prikazana je na slici 9.



Slika 9. Struktura SBA-15 (lijevo) i njegova replika u obliku štapića (gore desno) i obliku cjevčica (dolje desno) [13]

Širina cilindričnih pora može biti podešena između 4 i 26 nm, iako su pore veličine 12 nm i veće veoma rijetke. Dužina pora varira od 200 nm do nekoliko mikrometara. Oko svake mezopore nalazi se mikroporozna mreža nazvana korona, koja međusobno povezuje mezopore i odgovorna je za veliku površinu materijala SBA-15.

Korona je veoma bitna pri korištenju SBA-15 kao predloška za druge materijale. Replike se mogu sintetizirati u dvije varijante, štapićastoj i u obliku cjevčica (slika 9) [13].

Druge vrste mezoporoznog SiO_2 su: MSU, KIT, FDU i AMS koji su sintetizirani pri različitim uvjetima i s različitim predlošcima te su prikazani u tablici 2.

Tablica 2. Vrste mezoporoznog SiO_2

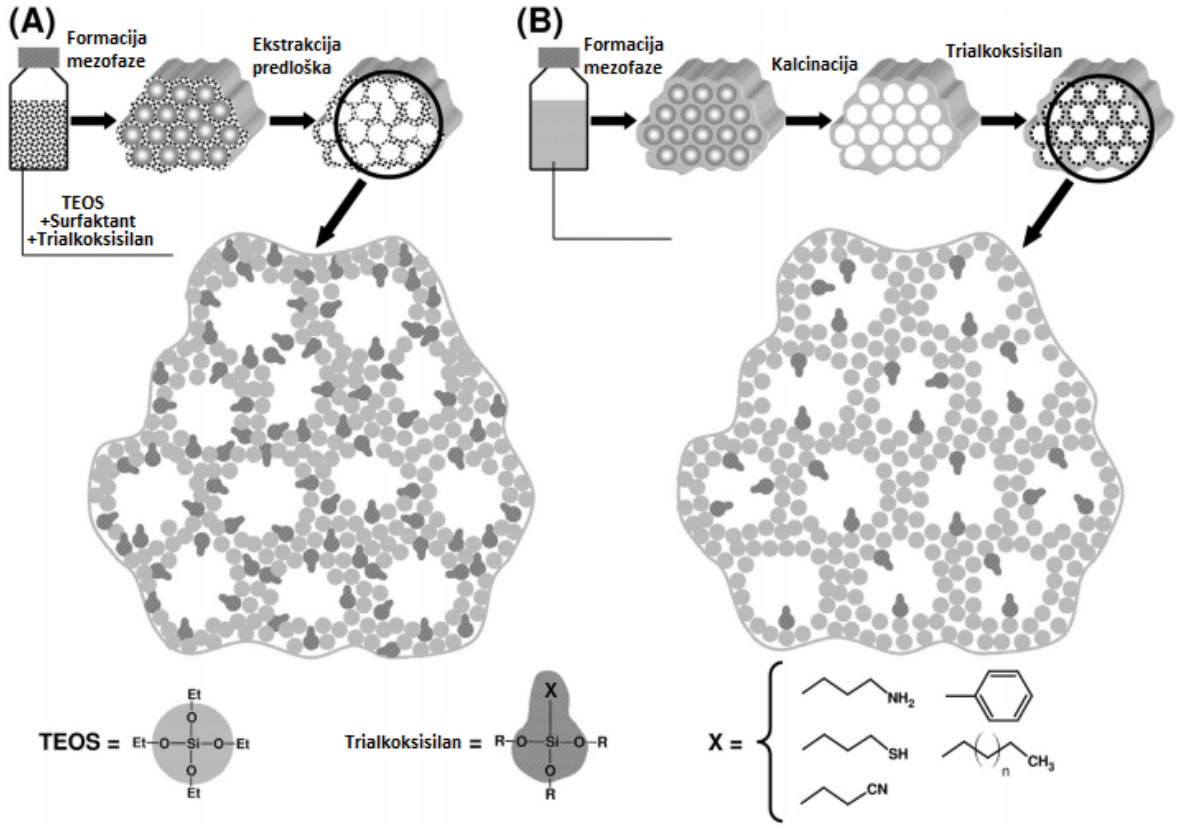
Vrsta mezoporoznog SiO_2	**Značenje kratice**	**Vrsta predloška**
MCM-X	*Mobil Crystalline Material*	Kationski surfaktanti
SBA-X	*Santa Barbara Amorphous*	Neionski triblok-kopolimer
MSU	*Michigan State University*	Neionski poli(etilen-oksid)
KIT	/	Pluronic P123 + butanol
FDU	/	Pluronic F127
AMS	*Anionic surfactant templated mesoporous silica*	Anionski surfaktanti

2.3.3. Funkcionalizacija

Brojna istraživanja provedena su o funkcionalizaciji mezoporoznih materijala kako bi se povećala i poboljšala njihova primjena. Modifikacijom površine dobiva se materijal drugačijih svojstava i aktivnosti. Modifikacija površina mezoporoznih matrica vrlo je bitna za davanje kiselih ili bazičnih svojstava, hidrofobnost površine, selektivno vezivanje biomolekula itd.

Postupci direktne sinteze (simultane kondenzacije) i naknadne sinteze (ucjepljivanje na površinu materijala; eng. *grafting*) su dva glavna pristupa koja se koriste u modifikaciji

mezoporoznih materijala. Na slici 10. prikazana je usporedba modifikacija površine mezoporoznog SiO_2 s trialkoksisilanom kroz direktnu sintezu i naknadnim ucjepljivanjem.



Slika 10. Shematski prikaz dva načina funkcionalizacije mezoporozne površine:
(A) tehnikom simultane kondenzacije, (B) tehnikom naknadne kondenzacije [1]

Tim postupcima omogućena je bolja kontrola svojstava površine krajnjeg materijala. Mezoporozni materijali pripremljeni direktnom sintezom pokazuju znatno neuređeniju strukturu pora. Metoda naknadne funkcionalizacije uključuje reakciju prikladnog sredstva za prikrivanje (eng. *covering agent*) sa silanolnim skupinama prisutnim na površini mezoporozne matrice u otapalu koje ne sadrži vodu. Ta metoda rezultira u smanjenoj veličini i volumenu pora. Rezultirajući materijal pokazuje uređeniju strukturu pora u usporedbi s materijalom pripremljenim metodom direktne sinteze.

Osim funkcionalnim skipunama, površina mezoporoznih materijala može se modificirati i metalima, nanočesticama i metalnim kompleksima. Obje ranije navedene metode sinteze mogu se primijeniti i za ugrađivanje metalnih iona u mezoporozna sita [1].

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Korištene kemikalije

- tetraetoksisilan (TEOS), $Si(OC_2H_5)_4$, M = 208,33 g/mol, čistoća 98 %, Fluka, Njemačka
- klorovodična kiselina, HCl, M = 36,46 g/mol, 36,5 %, Kemika, ρ = 1,18 kg/L
- deionizirana voda, H_2O, M = 18 g/mol
- poli(etilen-glikol)-*block*-poli(propilen-glikol)-*block*-poli(etilen-glikol) P123, Pluronic, M = 5800,0 g/mol, Aldrich Chemical Company, SAD
- etanol, (C_2H_5OH), M = 46,07 g/mol, čistoća 96 %, Kemika standard, Hrvatska

3.2. Instrumentalna metoda

- pretražni elektronski miskroskop, SEM – TESCAN VEGA 3 SBH Easy Probe, uzorak je prethodno naparen zlatom i paladijem

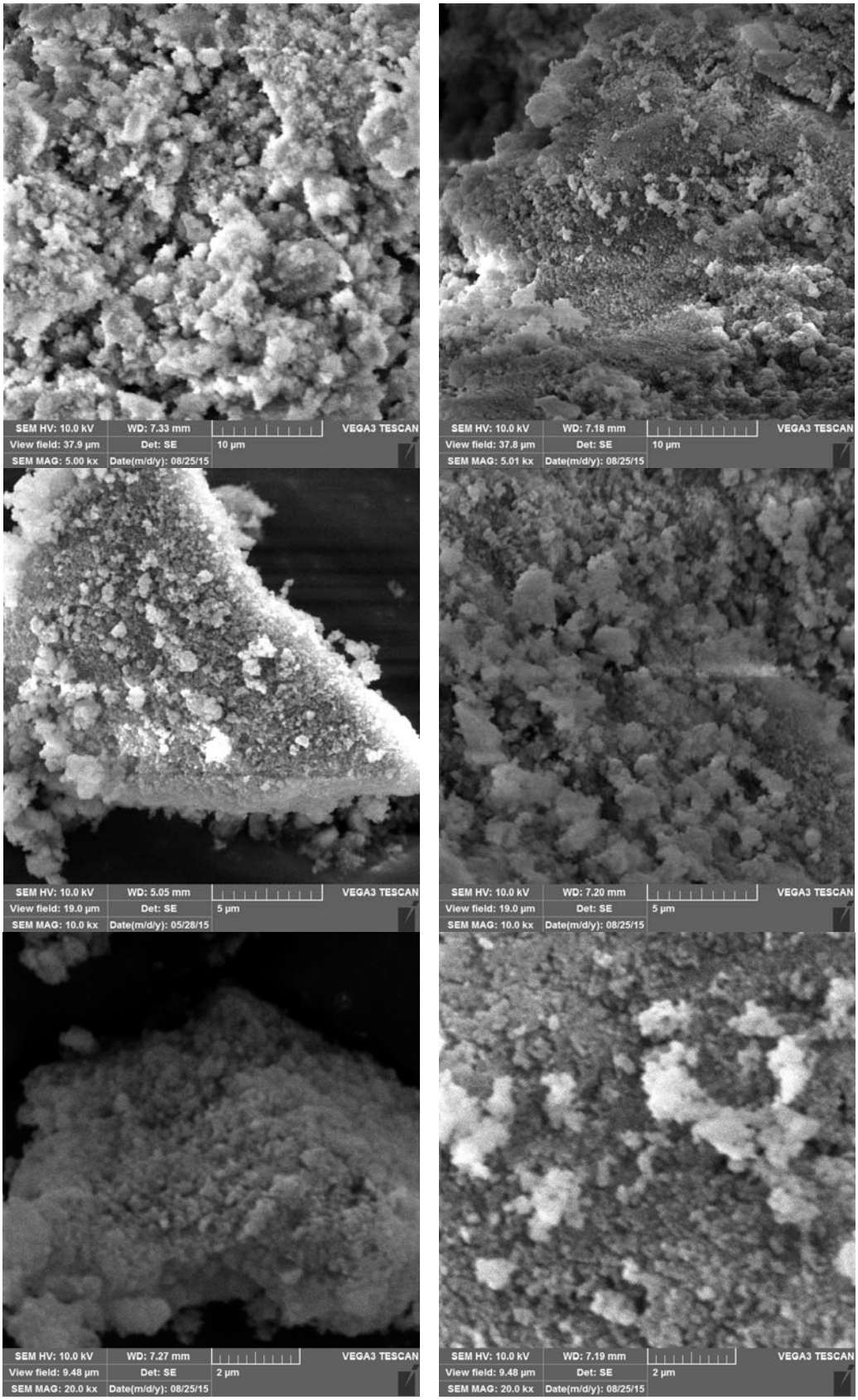
3.3. Opis rada

U tablici 3. prikazane su količine dodanih komponenata tokom priprave otopina. Sve su otopine pripremljene otapanjem predloška u vodi uz dodatak HCl te, za uzorak P3, etanola. Nakon što se sve otopilo, dodan je TEOS te je se otopina miješala na magnetkoj mješalici tokom 24 h da bi nastala viskozna smjesa. Prilikom pripreme uzorka P2 nije došlo do povećanja viskoznosti te je otopina zagrijana na 80 °C kako bi se potaklo geliranje. Kako bi se dobila viskozna smjesa, uzorak P3 pripremljen je u vrlo maloj količini otapala [14]. Pripremljene otopine su izlivene u kalup te sušene na sobnoj temperaturi. Suhi uzorci su žareni 2 h na 650 °C kako bi se uklonio predložak. Prije analize uzorci su usitnjeni u tarioniku.

Tablica 3. Priprema otopina za uzorke P1, P2, i P3

	P123	**TEOS**	**H_2O**	**HCl**	**EtOH**	**grijanje na 80°C**
P1	1,0 g	3,54 g	40 ml	10 ml	/	/
P2	1,0 g	7,0 g	40 ml	10 ml	/	+
P3	2,0 g	6,25 g	1 ml	0,15 ml	4,7 g	/

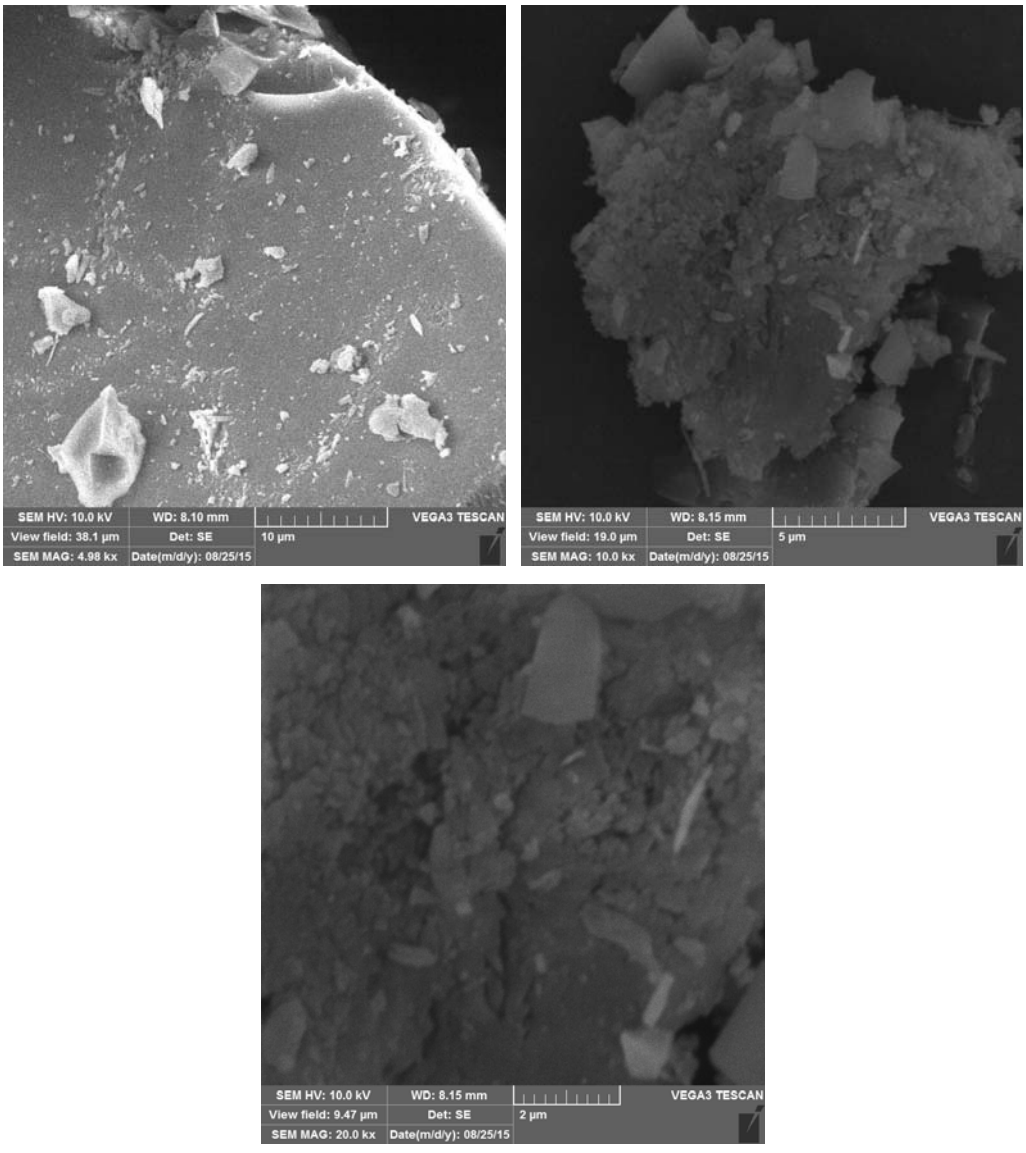
4. REZULTATI I RASPRAVA



Slika 11. Uzorci P1 (lijevo) i P2 (desno) pri povećanjima 5 000, 10 000 i 20 000 puta

Pomoću SEM-a ispitana je morfologija uzoraka, prikazan na slikama 11. i 12. Kod uzoraka P1 i P2 (slika 11) vidljiva je grupa hrapava površina te nakupine sitnijih čestica. Dobiveni materijali su veoma slični, što ne iznenađuje jer su pripremljeni istom metodom. Vidljivo je da dodatak veće količine TEOS-a tokom pripreme otopine ne utječe znatno na morfologiju uzorka.

Za razliku od P1 i P2, treći uzorak (slika 12) pokazuje finiju površinu te naznaku manjih, gušće raspoređenih pora. Korištenje manje količine otapala može dovesti do aglomeracije molekula te stvaranja većih pora, no prisutnost etanola mijenja sustav te je proces geliranja nešto drugačiji. Mezoporozni materijal se formira mehanizmom samoslaganja potaknutog isparavanjem (eng. *Evaporation-Induced-Self-Assembly, EISA*) koje je omogućeno manjom količinom lako hlapivog otapala.



Slika 12. Uzorak P3 uvećan 5 000, 10 000 i 20 000 puta

5. ZAKLJUČCI

Mnoga su istraživanja napravljena u primjeni mezoporoznih materijala za dostavu lijekova, oslikavanje stanica, inženjerstvo tkiva i biosenzore. Fizikalno-kemijska svojstva mezoporoznih materijala su ključna za njihovu raznovrsnu primjenu u biomedicini.

Novi sustavi bazirani na mezoporoznim materijalima imaju mnogo potencijala u primjeni za separaciju i obogaćivanja biomolekula u složenim biološkim uzorcima, dajući nadu za rano otkrivanje i liječenje bolesti.

Različitim metodama sinteze (s različitim predlošcima i pri različitim uvjetima) možemo dobiti različite vrste mezoporoznog SiO_2.

Povećanje udjela TEOS-a tokom sinteze ne utječe znatno na morfologiju uzoraka.

Korištenjem istog predloška moguće je mijenjati morfologiju SiO_2 promjenom količine otapala te korištenjem različitih otapala.

Pretpostavlja se da će u budućnosti mezoporozni materijali privući veliki interes u primjeni dostave lijekova, što bi moglo pomoći pacijentima koji boluju od karcinoma, ublažavajući nedostatke konvencionalne terapije.

Prije svake bioaplikacije potrebno je temeljito ispitati toksičnost mezoporoznih materijala.

6. LITERATURA

[1] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, *Mesoporous materials as multifunctional tools in biosciences: Principles and applications*, Materials Science and Engineering, C 49 (2015) 114-151.

[2] Mezoporozni SiO_2; http://en.wikipedia.org/wiki/Mesoporous_silica

[3] V. Meynen, A. M. Busuioc, E. Beyers, P. Cool, E. F. Vansant, N. Bilba, N. Mertens, O. I. Lebedev, G. Van Tendeloo, *Nanodesign of combined micro- and mesoporus materials for specific applications in adsorption and catalysis*, Solid State Chemistry Research Trends, Nova Sceince Publishers Inc, 2007, str. 63-89

[4] X. Wang, G. Zhou, H. Zhang, S. Du, Y. Xu, C. Wang, *Immobilisation and catalytic activity of lipase on mesoporous silica prepared from biocompatible gelatin organic template*, Journal of Non-Crystalline Solids, 357 (2011) 3027-3032

[5] S. Jang, D. Kim, J. Choi, K. Row, W. Ahn, *Trypson immobilisation on mesoporous silica with or without thiol functionalization*, Journal of Porous Materials 13 (2006) 385-391

[6] J. Fan, J. Lei, L. Wang, C. Yu, B. Tu, D. Zhao, *Rapid and high-capacity immobilization of enzymes based on mesoporous silicas with controlled morphologies*, Chemical Communications (2003) 2140-2141

[7] A. Barrabino, *Synthesis of mesoporous silica particles with control of both pore diameter and particle size*, doktorat, Chalmers University of Technology, Sweden, 2011

[8] C.A. Aerts, E. Verraedt, A. Depla, L. Follens, L. Froyen, J. Van Humbeeck, P. Augustijns, G. Van den Mooter, R. Mellaerts, J.A. Martens, *Potential of amorphous microporous silica for ibuprofen controlled release*, International Journal of Pharmaceutics 397 (2010) 84-91

[9] Z. Deng, Z. Zhen, X. Hu, S. Wu, Z. Xu, P. K. Chu, *Hollow chitosan-silica nanospheres as pH-sensitive targeted delivery carriers in breast cancer therapy*, Biomaterials, 32 (2011) 4776-4986

[10] J. Souris, C. Chen, C. Mou, L. Lo, *Near-Infrared Mesoporous Silica Nanoparticles for Optical Imaging: Characterization and In Vivo Biodistribution*, Advanced Functional Materials 19 (2009) 215-222

[11] Sol-gel; http://en.wikipedia.org/wiki/Sol-gel

[12] J. Macan, *Sol-gel postupak za pripravu organsko-anorganskih hibridnih materijala*, Kemija u industriji, 57 (7-8) (2008) 355-361

[13] E. M. Johasson, *Controlling the Pore Size and Morphology of Mesoporous Silica*, licencijat, Linkopings Universitet, Sweden, 2010

[14] P. Yang, D. Zhao, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *Triblock-Copolymer-Directed Syntheses of Large-Pore Mesoporous Silica Fibers*, Chemistry of Materials 10 (1998) 2033-2036

ŽIVOTOPIS

Rođena 27.11.1993. u Zagrebu gdje sam završila osnovnu školu i gimnaziju.

2012. upisala preddiplomski Sveučilišni studij Kemijsko inženjerstvo na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu.

Stručnu praksu odradila na drugoj godini fakulteta u Alpro ATT.