

ИНСТИТУТ ПО ОРГАНИЧНА ХИМИЯ С ЦЕНТЪР ПО ФИТОХИМИЯ

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ



Маргарита Димитрова Попова

НОВИ ПОДХОДИ ПРИ ПОЛУЧАВАНЕТО НА НАНОПОРЕСТИ МАТЕРИАЛИ С ПРИЛОЖЕНИЕ КАТО КАТАЛИЗАТОРИ И НОСИТЕЛИ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ВЕЩЕСТВА

ΑΒΤΟΡΕΦΕΡΑΤ

за присъждане на научната степен "доктор на науките"

Професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност "Органична химия"

София, 2021 г.

Дисертационният труд е написан на 215 страници и съдържа 173 фигури, 53 таблици, 18 схеми и са използвани 272 литературни източника. Дисертацията обобщава 28 научни публикации (27 в Q1 и 1 в Q2 (Scopus/WoS), като 1 публикация оглавява съответната ранг листа в Q1), а в 18 публикации дисертантът е автор за кореспонденция. Резултатите са представени с 37 устни и постерни доклада на научни конференции у нас и в чужбина.

Включените в дисертацията резултати са получени при изпълнение на научноизследователски проекти, финансирани по договори с ФНИ (ВУ–Х–305/07, DO02-295 2008, Bulgaria-Slovenia bilateral project 01/6, ДН 09/18, ДН 17/18), проект за изграждане на Център за върхови постижения "Национален център по мехатроника и чисти технологии" (BG05M2OP001-1.001-0008), Национална научна програма "Нисковъглеродна енергия за транспорта и бита" (Е⁺) и три проекта са финансирани по Междуакадемичния обмен между Българската академия на науките и Унгарската академия на науките.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на заседание на Колоквиум "Функционални материали, компютърно моделиране и технологии" при Институт по органична химия с Център по фитохимия – Българска академия на науките (протокол № 32 от 5.07.2021 г.).

Научно жури:

- 1. Проф. д-р Антоанета Трендафилова
- 2. Проф. д-р Деница Панталеева
- 3. Чл. кор. проф. дхн Константин Хаджииванов
- 4. Проф. д-р Татяна Табакова
- 5. Проф. д-р Силвия Тодорова
- 6. Доц. дн Георги Йорданов
- 7. Доц. д-р Иванка Спасова

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 20.10.2021 г. от 11 ч. през електронната платформа MS Teams. Материалите по защитата са на разположение в канцеларията на ИОХЦФ-БАН, ул. "Акад. Георги Бончев", бл. 9, стая 206.

БЕЛЕЖКИ И БЛАГОДАРНОСТИ:

Представените научни резултати са получени от 2009 до 2020 г. и са част от научните ми публикации от този период. Избрах две основни научни направления: разработване на катализатори за процеси, свързани с опазване на околната среда и разработване на нови лекарство-доставящи системи. Представените в дисертационния труд статии за разработване на лекарство-доставящи системи на базата на модифицирани мезопорести силикати са първите публикации по тази тема на български автори и понастоящем само в ИОХЦФ-БАН се разработват нови модифицирани нанопорести силикатни носители за получаване на лекарствени формулировки.

Изказвам своите най-искрени благодарности за съвместната работа, за приятелската подкрепа и ценните съвети на колегите, с които съм работила:

Институт по органична химия с Център п	ю фитохимия, Българска академия на науките
Доц. д-р Веселина Мавродинова	Доц. д-р Момчил Димитров
Проф. д-р Павлета Шестакова	Гл. ас. д-р Ивалина Трендафилова
Проф. дхн Таня Цончева	Асистент Христина Лазарова

Institute of Materials and Environmental Chemistry, Budapest, Hungary Assoc. Prof. PhD Ágnes Szegedi Assoc. Prof. PhD Judith Mihály

Centre for Energy Research, Budapest, Hungary Assoc. Prof. PhD Károly Lázár

Институт по катализ, Българска академия на науките Проф. дхн Иван Митов Проф. д-р Зара Черкезова-Желева

Институт по полимери, Българска академия на науките Проф. д-р Нели Косева Доц. д-р Виолета Митова

Факултет по фармация, Медицински Университет, София Проф. д-р Деница Момекова Проф. д-р Георги Момеков Проф. д-р Красимира Йончева Проф. д-р Спиро Константинов

National Institute of Chemistry, Ljubliana Prof. Natasa Novak Tušar Assoc.

Assoc. Prof. PhD Alenka Ristić

Факултет по химия и фармация, Софийски Университет "Св. Климент Охридски" Проф. дхн Георги Вайсилов Проф. д-р Християн Александров

Технически Университет, София Доц. д-р Силвия Бойчева

Посвещавам на моето семейство с безкрайна признателност и любов.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ВЪВЕДЕНИЕ	5
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	7
3. РЕЗУЛТАТИ	7
3.1. Разработване на катализатори за пълно окисление на летливи органични съединения	7
3.1.1. Монокомпонентни каталитични системи	8
3.1.1.1. Кобалт-съдържащи МСМ-41, SBA-15 и KIL-2 катализатори	8
3.1.1.2. Функционализирани с желязо силикатни KIL-2 наночастици с текстурална	
мезопористост	11
3.1.1.3. Модифицирани с титан МСМ-41 катализатори	14
3.1.1.4. Сребърни наночастици, нанесени в нанопорести МСМ-41 и SBA-15 силикатни	
катализатори	15
3.1.2. Двукомпонентни каталитични системи	18
3.1.2.1. Модифицирани с хром и мед SiO ₂ и SBA-15 катализатори	18
3.1.2.2. Мед- и желязо-съдържащи SBA-15 и SBA-16 катализатори	22
3.1.2.3. СиО нанокристали и Си-охо-Fe клъстери в мезопорест KIL-2 силикат	25
3.1.2.4. Кобалтов ферит-съдържащи МСМ-41 и SBA-15 катализатори	29
3.1.2.5. Модифицирани с титан и желязо МСМ-41 катализатори	33
3.1.2.6. Кобалт- и желязо-съдържащи Ті-МСМ-41 катализатори	35
3.1.2.7. Модифицирани с мед и кобалт зеолити, получени от въглищни пепели	39
3.2. Лекарство доставящи системи (ЛДС)	46
3.2.1. ЛДС на основата на мезопорести силикати с различна структура и функционалност н	на
повърхността	46
3.2.1.1. Ефект на функционализирането на сферичните MCM-41 и SBA-15 с амино групи	
върху контролираното освобождаване на ибупрофен	.46
3.2.1.2. Модифицирани с карбоксилни групи сферични мезопористи силикати като носител	l U
на лекарства	52
3.2.1.3. Приготвяне на натоварени с ресвератрол нанопорести силикатни материали с	
различна структура	55
3.2.1.4. Получаване на ефективни системи за достяне на кверцетин на базата на Zn-	
модифицирани мезопорести МСМ-41, SBA-16 и SBA-15 силикати	.58
3.2.1.5. Наноструктурирани Ад-съдържащи силикати като потенциални носители на	
прополис	64
3.2.1.6. Сребро и сулфадиазин, натоварени с наноструктурирани силикатни материали кат	10
потенциални заместители на сребърния сулфадиазин	67
3.2.1.7. Нанасяне на Ag и сулфадиазин в зеолит Y	72
3.2.2. Разработване на лекарство-доставяща система на базата на хибридни мезопорести	
силикат-полимер носители	.76
3.2.2.1. Нов метод за приготвяне на системи за доставяне на слабо разтворими лекарства н	на
основата на функционализиран мезопорест МСМ-41	76
3.2.2.2. pH зависимо доставяне на месалазин от обвити с полимер SBA-16 лекарствени	
системи	79
3.2.2.3. Обвити с полимерен слой мезопорести силикатни наночастици за контролирано	
освобождаване на предлекарството сулфасалазин	.84
3.2.2.4. Лекарствена система за доставяне на кверцетин на базата на амино модифицирани	u
КІТ-6 и КІL-2 силикат/полимер композити	85
3.2.2.5. Системи за доставка на верапамил на базата на мезопорести полимерни	
нанокомпозити ZSM-5/KIT-6 и ZSM-5/SBA-15 като като модулатор на множествената	
лекарствена резизтентност	88
5.2.5. Разработване на двукомпонентна лекарствена система на базата на нови	01
нанокомпозити, изградени от магнитни и силикатни наночастици	91
4. ИЗВОДИ И ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	98
5. ПРИЛОЖЕНИЯ	102

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Концепцията за нанотехнологиите е въведена за първи път през 1959 г. от физика и нобелов лауреат Ричард Файнман, който казва в речта си пред Американското физическо общество "There's Plenty of Room at the Bottom". В речта си Файнман говори за проблема с контрола на нещата в малък мащаб. В наши дни стремежът към разрешаването на този "проблем" е в основата на мощните и широкоразпространени нанотехнологии. Нанотехнологиите привличат значим изследователски интерес поради техния потенциал за производство на материали и устройства с нови, необичайни свойства. Наноматериалите обикновено проявяват уникални, значително подобрени или дори непредвидими физични, химични и биологични свойства, различни от техните аналози с по-големи размери. Учените в наши дни са в състояние да произвеждат разнообразни материали на наномащабно ниво с предварително зададени физико-химични свойства. Нанотехнологиите представляват обединяване на множество научни дисциплини, като биология, физика, химия, медицина и инженерство, включващи знания за получаване на материали в диапазона 1–100 nm и се считат за една от най-бързо развиващите се научни области през последното десетилетие. Огромният им потенциал е признат както от академичните среди, така и от индустрията. Въздействието на нанотехнологиите върху различните области на човешкия живот е огромно и те са едни от найважните технологии на 21^{-ви} век, както поради икономическия си потенциал за производство на нови или оптимизирани продукти, така и поради очаквания принос към намаляване на екологичните проблеми и консумацията на ресурси. Предстоят обаче задълбочени изследвания относно потенциалните рискове от тяхното използване. Правилното използване на нанотехнологиите би допринесло за постигане на изключителни резултати в областта на медицината, индустрията, електрониката и др.

Заместването на конвенционалните хомогенни катализатори с хетерогенни е тясно свързано със синтеза на нови наноматериали с подходящи свойства. Предимствата на хетерогенните катализатори се дължат на възможността за по-лесна технологична работа и за рециклиране. В това отношение наноматериалите, като зеолити, модифицирани мезопорести силикати или мезопорести метални оксиди, са обект на все по-голямо внимание поради техните уникални свойства като катализатори. Именно на тях се дължи високата им активност и селективност в редица индустриални производства. Използването на наноматериалите като катализатори в хетерогенни реакции отваря нови възможности не само поради потенциала им за постигане на по-висока активност и селективност, но и поради предимствата от използване на екологичните процедури за синтез и възможността за повторната им употреба.

Интензивните изследвания за разработване на нови процедури за синтез позволяват производството на наноматериали с желана морфология, размер на частиците и текстурни характеристики, което предопределя тяхното приложение в различни каталитични процеси за производството на важни химикали и като носители на лекарствени вещества за лечение и диагностика. Разработването на подходящи процедури за модифициране на мезопорестите силикати с метал/метални оксиди или органични функционални групи е предпоставка за успешното им приложение.

Модифицираните мезопорести силикати са обещаващи катализатори за много процеси поради техните подходящи структурни и композиционни характеристики. Големите пори и регулируемата архитектура на порите осигуряват фино и стабилно нанасяне на различни активни центрове (метални/метални оксиди или органични функционални групи) и осигуряват тяхната устойчивост на агломериране и процеси на отмиване. Оптимизирането на процедурата за синтез и модификация може да осигури перфектния катализатор за много каталитични процеси, осигуряващ и благоприятно въздействие върху околната среда. Следващото ключово предизвикателство е да се контролира по-добре разпределението на многокомпонентните активни центрове върху мезопорестата повърхност, което би довело до образуването на нови активни центрове с подобрени свойства.

В световен мащаб контролът и елиминирането на летливите органични съединения (ЛОС) заема централно място в опазването на околната среда. През последните години Европейското законодателство постави строги изисквания към допустимите нива на ЛОС поради директния им токсичен ефект и приноса към парниковия ефект, поради участието им във вторични фотохимични реакции, свързани с генерирането на озон. Редица директиви на ЕК са насочени към ограничаване на емисиите от ЛОС: Directive 1999/13/ЕС, Directive 2004/42/ЕС, Directive 2009/125/ЕС, NEC Directive. През 2013 г. е приета програма от ЕК за чист въздух. Дългосрочната европейска стратегия за периода 2020-2050 г. е инвестирането в нисковъглеродни технологии за трикратно

намаляване на емисиите на парникови газове по отношение на нивата им от 1990 г. Предложената от ЕК "Зелената сделка" през 2019 г. като стратегически план за екологично развитие включва редица мерки в областта на екологията. Като първа цел до 2030 г. се предвижда намаляване на емисиите на парникови газове с поне 40 % (спрямо нивата от 1990 г.), увеличаване дела на енергията от възобновяеми източници до най-малко 32 % и подобряване на енергийната ефективност с най-малко 32.5 %. ЛОС се емитират при изгарянето на отпадъци, производството и употребата на органични разтворители, нефтохимията, металургията, полиграфията, дизелови двигатели и др. Каталитичните процеси за тяхното пълно окисление (изгаряне) са обект на интензивни научни изследвания с оглед разработване на високоактивни, селективни, стабилни и евтини катализатори. В зависимост от химичната си природа ЛОС могат да се разделят в няколко групи: (i) хлор-съдържащи въглеводороди, (ii) ароматни въглеводороди, (iii) моно- и полиалкохоли, (iv) кетони и (v) алкени/алкани. ЕК предвижда ограничаване на концентрациите за ЛОС до 50 - 100 mgC/Nm³, като за някои представители като бензен те са дори по-строги (5 μ g/m³ – средногодишна концентрация за опазване на човешкото здраве).

Друга област пряко свързана с развитието на нанотехнологиите е наномедицината. Разработването на лекарство-доставящите системи на основата на мезопорести силикатни материали започва през 2001 г. с първата публикация от групата на Prof. Maria Vallet-Regi, като бележи бурно развитие през следващите години и понастоящем статиите в научната литература в това направление са над 11000. Мезопорестите силикати предоставят възможности за разработване на системи за контролирано доставяне и освобождаване на лекарствени вещества. Допълнително тези системи могат да разрешат и проблема с ниската водоразтворимостта на някои лекарствени вещества чрез тяхното фино диспергиране в порите на силикатния носител. Разработени са редица подходи за получаване на лекарство-доставящи системи с модифицирано освобождаване на основата на мезопорести материали, които осигуряват продължително освобождаване на лекарственото вещество и поддържат неговата терапевтична концентрация в целевия функционален участък за лълъг период, което позволява да се намали както честотата на приемите, така и възможността за възникване на нежелани лекарствени реакции. Възможността за повърхностно функционализиране и контрол на морфологията и размера на частиците на мезопорестите силикатни материали ги прави изключително атрактивни за различни приложения в сферата на наномедицината и може да реши проблемите, свързани с ниската ефективност на натоварване и бързото начално освобождаване на включеното лекарствено вещество от изходните силикати. Чрез подходяща молификация на повърхността на частиците с насочващи лиганли може ла се постигне активно доставяне на лекарствените вещества до прицелни органи, тъкани или субклетъчни функционални участъци, което значително намалява системните токсични ефекти в здравите тъкани. Прицелното лекарствено освобождаване от мезопорестите силикатни носители може да осигури поддържане на терапевтичните концентрации в целевите тъкани за продължителен период от време. Поради малкия си размер мезопорестите силикатни наночастици имат способността да преодоляват биологичните бариери и по този начин могат да навлизат в клетките, което позволява ефективно доставяне на лекарственото вещество до клетъчните органели. Друга стратегия за разработване на доставящи системи с удължено освобождаване се основава на използването на полимери за обвиване на натоварените с лекарствено вещество носители. Нов тласък в разработването на лекарство-доставящи системи за противотуморни лекарства предоставят магнитните желязооксидни/силикатни мезопорести нанокомпозити с различна структура, чието разработване като носители за лекарствени и диагностични средства започва през 2011 година. Чрез включването на магнитни нанокристали в мезопорести силикатни структури могат да се получат оригинални лекарство-доставящи системи, които позволяват селективното доставяне на лекарството до желан орган или тъкан в тялото, с помощта на външно магнитно поле и едновременното следене на поведението *in vivo* чрез използване на магнитно-резонансна техника за образна диагностика. За постигане на висока ефективност на тези системи е необходимо магнитните наночастици да имат сравнително малък размер, висока кристалност и висока стойност на магнитно насищане за осигуряване на максимален сигнал. Проведени са много изследвания за оценка на свойствата на мезопорестите силикатни наночастици като носители при доставяне на лекарствени вещества, както и за други биомедицински приложения. Разработките включват широка гама от противовъзпалителни и противотуморни лекарствени вещества, биологични препарати, диагностични агенти, които са успешно доставени в целевите региони за ефективно терапевтично действие. Освен това, въпреки обещаващите предимства на мезопорестите силикатни наночастици като носители в системите за доставяне на лекарствени вещества за противотуморна терапия, са

необходими клинични изпитания за тяхната биосъвместимост и безопасност съгласно изискванията на агенциите за лекарства. Все още предстоят много изследвания, за да може успешно новите лекарствени системи да изминат пътя от лабораторните изследвания през клиничните изпитания и накрая да се появят на пазара на лекарствените продукти.

Представените в дисертационния труд статии за разработване на лекарство-доставящи системи на базата на модифицирани мезопорести силикати и зеолити са първите публикации по тази тема на български автори.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Целта на настоящата дисертация е да представи съвременните подходи за разработване на нови наноразмерни материали с предварително зададени свойства, които благоприятстват тяхното приложение в две основни направления:

- като катализатори за процеси, свързани с опазване чистотата на въздуха

- като носители на лекарствени вещества, осигуряващи тяхното контролирано доставяне в орални, дермални или парентерални системи

За осъществяване на посочената цел са поставени следните задачи:

А. Разработване на катализатори за пълно окисление на летливи органични съединения (ЛОС) като екологичен процес за опазване чистотата на въздуха

- Монокомпонентни модифицирани с метални оксиди мезопорести силикати и зеолити, получени чрез прилагане на различни синтезни и следсинтезни подходи
- Двукомпонентни модифицирани с метални оксиди мезопорести силикати и зеолити, получени чрез прилагане на различни синтезни и следсинтезни подходи

В. Разработване на нанопорести материали за получаване на лекарство доставящи системи

- Разработване на нови процедури за синтез и модифициране на мезопорести силикати и зеолити с предварително зададени структурни и повърхностни свойства и получаване на лекарство доставящи системи на тяхна основа
- Разработване на хибридни мезопорести силикат-полимер носители за селективно доставяне на лекарствени вещества до целевия орган или тькан
- Синтез на наноразмерни магнитни композити от железен оксид/силикат за едновременно доставяне на противотуморни и противовъзпалителни лекарства

3. РЕЗУЛТАТИ

3.1. Разработване на катализатори за пълно окисление на летливи органични съединения

Каталитичното окисление на ЛОС е един от обещаващите подходи за тяхното елиминиране, тъй като се осъществява при много по-ниски температури (670-770 К) от съответното им термично разрушаване (над 870 К). Каталитичното окисление е особено изгодно при ниски концентрации на ЛОС от 0.1 до 10 g/Nm^3 . Ароматните въглеводороди са един от основните представители на ЛОС, които се отделят от редица отрасли на индустрията като нефтохимия, производство на бои и стомана, като най-разпространени са бензен и толуен. Средното годишно ограничение за бензен е до 5 µg/m³ за една календарна година. В повечето от нашите изследвания толуенът е избран като моделно съединение за ЛОС. Катализаторите, съдържащи оксиди на преходни метали (Со, Си, Fe, Cr и др.), са обещаваща алтернатива на скъпите катализатори на основата на благородни метали за елиминиране на токсичните емисии. Модифицирането на мезопорести силикати с метални оксиди позволява получаването на финодисперсни металоксидни частици, показващи висока каталитична активност. Въпреки интензивните изследвания през последните години, въпросът за създаването на нискотемпературен и ефективен катализатор за окисляване на ЛОС остава отворен. В настоящия дисертационен труд са представени различни подходи за получаване на активни, селективни и стабилни катализатори. За целта са използвани като носители с висока специфична повърхност мезопорести силикати и зеолити, за тяхното модифициране са използвани различни методи (директен синтез, импрегниране, реакция в твърда фаза), количество на модификатора (3-25 тегл. %), вид на модифициращите соли (нитрати, ацетати, ацетилацетонати и др.), среда за модификация

(разтворител, промяна на pH), металоксидни частици на един или два метала (Cu, Co, Ti, Fe, Cu-Cr, Ti-Fe, Cu-Fe, Co-Fe и др.) и др. Катализаторите са разделени в две основни групи: монокомпонентни каталитични системи и двукомпонентни каталитични системи.

Чрез взаимодействието между металоксидните наночастици и мезопорестия силикат или зеолит може да се осъществи контрол върху природата и дисперсността на формираните металоксидни частици. Разработването на двукомпонентни металоксидни нанесени катализатори води до формиране на смесени метални оксиди с променени физико-химични свойства, които са предпоставка за промяна и на каталитичната активност.

3.1.1. Монокомпонентни каталитични системи

3.1.1.1. Кобалт-съдържащи МСМ-41, SBA-15 и KIL-2 катализатори

Изследвано е влиянието на pH на импрегниращия разтвор върху образуването на кобалтови оксидни частици с различна природа, редуцируемост и дисперсност нанесени, върху MCM-41 и SBA-15. Ефектът от импрегнирането с различни кобалтови соли на KIL-2, характеризиращ се с текстурална мезопористост, върху образуването на кобалтови оксиди с различна природа, редуцируемост и дисперсност беше сравнен с SBA-15 с подредена мезопореста структура.

Нанасянето на кобалтовата фаза върху KIL-2 и SBA-15 е осъществено чрез импрегниране с омокряне с различни кобалтови соли, като кобалтов нитрат, кобалтов ацетат и кобалтов ацетилацетонат, обозначени съответно като Co(N), Co(Ac) и Co(AcAc). Натоварването с кобалт за всички катализатори е 3-4 тегл.%. Чрез импрегниране с 0.028 М Со-нитрат е постигнато модифициране с 5.5 тегл.% Со при различни рН стойности (1.5-5) на импрегнирация разтвор върху SBA-15 и MCM-41, а образците са обозначени като Co/SBA-15(1.5), Co/SBA-15(3), Co/SBA-15(5.5), Co/MCM-41(5.5).

Резултатите от прахова XRD показват наличие на дифракционни пикове на Co_3O_4 за всички Co/MCM-41 образци след разлагането на солта. При Co/SBA-15(3) и Co/SBA-15(5) се наблюдават нискоинтензивни и уширени пикове, характерни за Co_3O_4 . Образуваните Co_3O_4 частици са фино диспергирани върху двата носителя. Размерът на кристалите от Co_3O_4 е 70, 52 и 26 nm за Co(Ac)/SBA-15, Co(AcAc)/SBA-15 и Co(N)/SBA-15, съответно, докато Co_3O_4 с размер на частиците около 70, 42 и 46 nm се формират в Co(Ac)/KIL-2, Co(AcAc)/KIL-2 и Co(N)/KIL-2, съответно. Азотните изотерми за изходните и модифицираните MCM-41 са обратими и не показват наличието на хистерезис, докато изотермите на изходния и модифицирания SBA-15 показват хистерезис от H2 тип, което е характерна особеност за този вид мезопорест силикат. Специфичната повърхност на изходните, докато диаметърът на порите не се е променил съществено след процедурата за импрегниране (Таблица 1).

Образци	pН	специфична	обем на	диаметър	поглъщане	степен на
		повърхност	порите	на порите	на H ₂	редукция (%)
		(m²/g)	(m ² / g)	(nm)	(mmol/g)	
MCM-41	-	1023	0.90	4.2	-	-
Co/MCM-41(5)	1.5	861	0.70	4.2	0.06	5.2
Co/MCM-41(3)	3.0	892	0.80	4.1	0.18	14.7
Co/MCM-41(1.5)	5.0	902	0.81	4.1	0.15	12.3
SBA-15	-	856	1.10	7.0	-	-
Co/SBA-15(5)	1.5	794	1.00	7.0	0.19	15.4
Co/SBA-15(3)	3.0	787	1.00	7.0	0.13	10.5
Co/SBA-15(1.5)	5.0	763	0.93	7.0	0.12	9.7

Таблица 1 Физико-химични характеристики за изходните и модифицирани с кобалт материали

Модифицирането на KIL-2 и SBA-15 с Co_3O_4 наночастици доведе до намаляване на тяхната специфична повърхност, обема и диаметъра на порите. Този ефект се дължи на нанасянето на Co_3O_4 наночастици в каналите на KIL-2 и SBA-15 по време на етапа на разлагане на кобалтовата сол, както и известно намаляване на структурната подреденост по време на калцинирането след процеса на модификация. Единственото изключение е Co(AcAc)/SBA-15, където средният размер на порите се е увеличил. Този ефект може да се дължи на взаимодействието на кобалтовия (II) ацетил ацетонатен комплекс със силикатната матрица и на частичната дисоциация на силанолните групи в резултат на

допълнителното образуване на кобалтов силикат като отделна фаза.

DR UV-Vis спектрите на Co/MCM-41 и Co/SBA-15 (Фиг. 1) показват наличието на триплет при 540, 585 и 630 nm, характерен за тетраедрично координиран Co^{2+} , докато абсорбционния пик при около 420 nm може да се отдаде на октаедрично координиран Co^{3+} в смесения шпинелен оксид Co_3O_4 . DR UV-Vis спектърът на Co/MCM-41(3) показва по-интензивна ивица на поглъщане при 420 nm, типична за октаедрично координиран с този на Co/MCM-41(5) (Фиг. 1).



Фигура 1 DR UV-Vis спектри на Со-модифицирани MCM-41 (а) и SBA-15 материали (b)

Разликите в природата на кобалтовите оксидни частици, регистрирани чрез DR UV-Vis спектроскопия, много добре корелират с цвета на образците, например Co/MCM-41(3) е черен (октаедрично координирани Co^{3+} в Co_3O_4), докато Co/MCM-41(5) е син (тетраедрично координирани Co^{2+}). В UV-Vis спектрите на Co/KIL-2 и Co/SBA-15 се регистрират два широки пика при 420-440 nm и около 700 nm, които съответно могат да бъдат да бъдат свързани с Co^{3+} в октаедрична координация в Co₃O₄ шпинел и с Co^{2+} центровете в тетраедричната координация в шпинела Co_3O_4 , докато триплета при 540, 585 и 630 nm, типичен за тетраедрично координиран Co^{2+} , не е регистриран в нито един от спектрите.

ТРR данните за Co/MCM-41 и Co/SBA-15, получени чрез импрегниране с нитратна сол при различни стойности на pH, показват наличието на кобалтови оксидни частици, редуцируеми в различни температурни интервали след калциниране при 1273 К (Таблица 1). Постигната е по-висока степен на редукция за Co/MCM-41, получен при pH = 3, в сравнение с другите Co/MCM-41. В Co/SBA-15, получен при pH = 5 на разтвора за импрегниране, се формират по-голямо количество лесно редуцируеми кобалтоксидни чеастици. Формирането на метални йони по време на импрегнирането на силикатния носител зависи от стойността на pH на импрегниращия разтвор. Силното взаимодействие на кобалтовата сол при pH = 5 с MCM-41 вероятно е причина за по-ниската редуцируемост на Co/MCM-41(5). В случая на Co/SBA-15, импрегнирането при pH = 5 води до послабо взаимодействие кобалт-носител.

За да се обяснят разликите във взаимодействията на кобалтовия прекурсор-носител бяха проведени изследвания с помощта на FT-IR спектроскопия. Сравнението на спектрите за изходните материали MCM-41 и SBA-15 показва значително по-голямо количество SiOH групи в SBA-15. Интензитетът на пиковете за SiOH намалява в различна степен след модификация с кобалт. Тези разлики могат да се дължат на различното участие на повърхностните силинолни групи в процеса на импрегниране в зависимост от стойността на pH на импрегниращия разтвор.

FT-IR спектрите на адсорбиран пиридин върху модифицираните образци се използват за по-подробна характеристика на различните видовете кобалтови оксидни частици, взаимодействащи със силикатните носители (Фиг. 2). Ивиците при 1450/1610 сm⁻¹ се отдават на пиридин, координационно свързан с Люисови кисели центрове, и те са по-интезнзивни за Co/MCM-41(5) отколкото за Co/MCM-41(3). Този ефект може да се дължи на по-интензивните взаимодействия кобалт-носител по време на импрегниране при pH = 5, за разлика от импрегнирането при pH = 3. Co/MCM-41(3) показва найвисоката степен на редукция на кобалтовите оксидни частици в резултат на по-малко интензивни взаимодействия с кобалтовия прекурсор. Спектърът на Co/SBA-15(5) също показва по-висока интензивност на ивиците при 1450/1610 сm⁻¹ в сравнение с тези в спектъра на Co/SBA-15(3). Поголямото количество SiOH групи в SBA-15 (Фиг. 2) вероятно благоприятства образуването на по-голямо количество тетраедрично координирани Co²⁺ йони, взаимодействащи със силикатния носител. Когато силикатният носител е импрегниране с йонен разтвор, адсорбцията на йони е силно повлияна от повърхностния заряд на носителя.

Силанолните групи притежават амфотерен характер и могат да съществуват под формата на SiOH, SiO⁻ или SiOH₂⁺, в зависимост от pH на разтвора. Установено е, че взаимодействието на различните кобалтови оксиди със силанолните групи на носителя зависи от стойността на pH на разтвора за импрегниране и води до различна редуцируемост на образците. Образуваните кобалтови оксидни частици (Co₃O₄, Co²⁺ и Co-силикатни частици) притежават различна редуцируемост и дисперсност, както показват данните от TPR. Най-голямо количество Co₃O₄ се получава в Co/MCM-41(3), приготвен при pH = 3, докато най-голямото количество кобалтов силикат се образува в Co/MCM-41(5), импрегниран при pH = 5. Наличието на по-голямо количество силанолни групи в SBA-15 води до образуването на по-голямо количество повърхностно свързани Co²⁺ йони, което води до интензивен пик за Люисови кисели центрове (координационно ненаситени кобалтово оксидни частици) във FT-IR спектрите на Co/SBA-15(5).





Со/КІL-2 и Со/SBA-15, приготвени чрез импрегниране с кобалтов нитрат (Фиг. 3a), показват повисока каталитична активност от техните аналози, приготвени с ацетилацетонатна сол. Когато се използват кобалтов ацетат и ацетилацетонат, образуването на кобалтоксидни частици е силно повлияно от особеностите на носителя, което води до различна редуцируемост и съответно каталитичната активност на тези модификации. На Фиг. 3b, с са показани резултатите от каталитичното окисление на толуен като функция от реакционната температура (450-620 К) за Со/МСМ-41 и Со/SBA-15, предварително калцинирани при 673 К във въздух. Най-висока каталитична активност при окисляване на толуен и за двата носителя се наблюдава за образците, приготвени при pH = 3 на импрегниращия разтвор. Изместването на кривата на превръщане на толуен за Co/MCM-41 и Co/SBA-15, приготвени при pH = 5 и pH = 1.5 към по-висока температура, е доказателство за тяхната по-ниска каталитична активност в сравнение с техните аналози, приготвени при рН = 3. Окислителна предварителна обработка при 573 К има благоприятен ефект върху образуването на каталитично активни кобалтоксидни центрове и за двата вида мезопорести носители, като този ефект е по-значим за SBA-15 (Фиг. 4a, b). Обобщавайки каталитичните резултати и резултатите от характеризиране на физико-химичнате свойства на модифицираните материали, можем да заключим, че образците, съдържащи по-голямо количество лесно редуцируеми СозО4 частици, показват по-висока каталитична активност. По-високата каталитична активност на Со/МСМ-41(3) и Со/SBA-15(3) може да се отдаде на по-лесното освобождаване на кислород от Сооксидните частици. Въпреки това, в случая на Co/SBA-15(5) по-високата степен на редукция не води до по-висока каталитична активност, по-вероятно поради едновременното присъствие на Со₃О₄ и Co^{2+} , като последните са по-малко активни при окисляване на толуен. На Фиг. 4 с.d са представени резултатите от каталитичното окисление на толуена като функция от температурата за катализаторите, получени върху двата носителя при pH = 3 и pH = 5 и окислени при 573 К. В този случай окислителната обработка при по-ниска температура води до по-висока каталитична активност за Co/SBA-15(5).



Фигура 3 Зависимост на превръщането на толуен от реакционната температура за Co/KIL-2, Co/MCM-41 и Co/SBA-15 катализатори, окислени при 673 К



Фигура 4 Ефект на температурата за предварителна обработка (a, b) и pH на разтвора за импрегниране (c, d) върху каталитичната активност на модифицирани с кобалт MCM-41 и SBA-15

По-високата температура на окисление води до по-нататъшно превръщане на фино диспергираните частици Co₃O₄ в кобалтов силикат.

Установено е, че модифицирането с кобалт зависи от pH на импрегниращия разтвор като се формират кобалтоксидни частици с различна природа (Co_3O_4 , Co^{2+} и Со-силикат) в резултат на взаимодействието с носителя. Тези частици притежават различна редуцируемост и дисперсност. Найвисока каталитична активност се наблюдава при образците получени при pH = 3 поради образуването на лесно редуцируеми и финодисперсни Co_3O_4 частици. Окислителната предварителна обработка има благоприятен ефект върху образуването на лесно редуцируеми и фино дисперсни кобалтови оксидни частици, активни в пълно окисление на толуен и за двата носителя. По-ниската цена за получаване на KIL-2 в сравнение със SBA-15, и неговата висока и стабилна каталитична активност в пълно окисление на толуен за слеминиране на ЛОС.

3.1.1.2. Функционализирани с желязо силикатни KIL-2 наночастици с текстурална мезопористост

На базата на резултатите получени за Co/KIL-2 са разработени катализатори с използване на KIL-2 като носител на каталитично активна фаза, получена при модификация с Fe по време на синтеза на мезопорестия силикат.

Синтезирани са Fe-съдържащи KIL-2 катализатори с различни концентрации желязо (съотношения Fe/Si, вариращи от 0.005 до 0.05) чрез директен двустъпков зол-гел процес. Образците са означени като 005FeKIL-2, 01FeKIL-2, 02FeKIL-2 и 05FeKIL-2.

Получени са хетерогенните катализатори чрез включване на Fe в силикатните наночастици на неподредената мезопореста KIL-2 структура. Катализаторите с различни концентрации на желязо (сьотношенията на Fe/Si варират от 0.005 до 0.05) бяха получени чрез директен двустепенен синтез. XRD на FeKIL-2 при големи ъгли не показват дифракционни пикове, дължащи се на присъствие на железен оксид. Структурните параметри за FeKIL-2 материали от азотните изотерми са показани в Таблица 2. С увеличаване на количеството желязо в 005FeKIL-2 и 01FeKIL-2 се наблюдава увеличаване на специфичните им повърхности, докато при по-нататъшно увеличаване на желязото в 02FeKIL-2 и 05FeKIL-2 се наблюдава намаляване. Наблюдава се тясно разпределение на порите по размер за 005FeKIL-2 и 01FeKIL-2, докато за 02FeKIL-2 и 05FeKIL-2 се наблюдава широко разпределение без обособен максимум.

		гаолица 2 Физ	гаолица 2 Физико-химични своиства на получените образци								
Образци	Fe/Si	съдър. на Fe (тегл.%)	S _{BET} (m ² /g)	w _{BJH} (nm)	V _{me} (cm ³ /g)	V_t (cm ³ /g)	V _{mi} (cm ³ /g)	S _{me} (m²/g)	S_{ex} (m ² /g)		
KIL-2	-	-	545	19.9	1.39	1.48	0.05	370	38		
005FeKIL-2	0.005	0.47	472	27.0	1.15	1.29	0.08	246	37		
01FeKIL-2	0.01	0.92	556	21.6	1.33	1.46	0.07	332	39		
02FeKIL-2	0.02	2.91	213	-	0.55	0.98	-	143	73		
05FeKIL-2	0.05	3.84	366	-	0.37	0.64	0.07	136	70		

Таблица 2 Физико-химични свойства на получените образци

където S_{BET} - специфична повърхност; S_{ex} - външна специфична повърхност; S_{me} - мезопореста специфична повърхност; V_{me} - мезопорест обем; V_{mi} - микропорест обем; V_t - обем на порите; w_{BJH} - диаметър на мезопорите.

Каталитичната активност се увеличава с увеличаване на съдържанието на желязо до 0.9 тегл.% (Фиг. 5а), а по-нататъшното повишаване на съдържанието на желязо (02FeKIL-2 и 05FeKIL-2) води до пониска каталитична активност. 005FeKIL-2 и 01FeKIL-2 притежават най-висока каталитична стабилност при 380°C (Фиг. 5b) и превръщането на толуен остава приблизително постоянно в продължение на 3 h.



Фигура 5 а) Зависимост на каталитичната активност от температура и b) зависимост на каталитичната активност от реакционното време при 380 °С върху съдържащите желязо силикатни наночастици

Катализаторите запазват своята каталитична активност след три реакционни цикъла. Добре изразена тенденция за намаляване на каталитичната активност се наблюдава за 02FeKIL-2. Стабилната активност на 05FeKIL-2 може да бъде свързана с ниската активност на този образец. Образуването на Si-O-Fe води до по-лесно освобождаване на кислород, което е важен етап в реакцията на окисление съгласно механизма на Mars-van Krevelen, който предполага адсорбцията на толуен върху повърхността на катализатора и окисляването му с решетъчен кислород. Свойствата на повърхността (киселинни и основни) на катализатора влияят върху сорбцията на органични молекули и следователно превръщането им в реакцията на окисление. Йоните на желязото могат да действат като

Люисови кисели центрове, което улеснява взаимодействието на молекулите на толуена с носителя и по този начин увеличава каталитичната активност. Редукционните свойства на образците могат да се използват и за интерпретация на резултатите за каталитичната им активност (вижте данните за TPR по-долу).

TPR профилите (Фиг. 6) показват различно редукционно поведение на модифицираните материали в зависимост от съдържанието на желязо.



02FeKIL-2 и 05FeKIL-2 се характеризират с два редукционни пика при ниски температури в интервалите 523-653 К и 753-873 К, докато пробите 005FeKIL-2 и 01FeKIL-2 притежават един пик на редукция при висока температури (753-873 К). Редукционният пик при ниски температури се дължи на наличието на железни клъстери, които се образуват главно в образците с високо съдържание на желязо (02FeKIL-2 и 05FeKIL-2). Редукцията на железни йони, включени в силикатната матрица на 005FeKIL-2 и 01FeKIL-2, се наблюдава при високи температури. Това предположение се подкрепя и от данните от FTIR и UV/Vis на образците, като в последния случай може да се наблюдава наличие на тетраедрично координирани Fe³⁺ йони. В TPR на 02FeKIL-2 и 05FeKIL-2 се наблюдава пик при ниска температура и имат по-ниска редукционна способност в сравнение с тези на 005FeKIL-2 и 01FeKIL-2.

Чрез *in situ* Мьосбауерова спектроскопия на 01FeKIL-2, 02FeKIL-2 и 05FeKIL-2 при различни условия (след калциниране и последващи обработки при 640-650 К, т.е. евакуация и редукция във водород, съответно) е получена информация за локализацията на Fe в силикатната матрица (Фиг. 7).



Фигура 7 In situ Мьосбауерови спектри на 01FeKIL-2, 02FeKIL-2 и 05FeKIL-2 а) както са получени, b) след евакуация при 633 К, c) след редукция в H_2 при 623 К и d) след 2^{-ра} евакуация при 633 К

Сигналът на тетраедрично координираните изолирани Fe³⁺ йони се регистрира като Fe³⁺ дублет с голямо квадруполно разцепване (QS = 1.8-2.0 mm/s) в спектрите след евакуация. Делът на този компонент намалява с увеличаване на съдържанието на желязо и съответната стойност на интензивността е 67 % за 01FeKIL-2, докато тя е само 44 % в 05FeKIL-2 в първата серия от евакуации. Другият важен резултат е, че голямо количество желязо участва в обратимия Fe³⁺ \Rightarrow Fe²⁺ процес. От проведените изследвания с Мьосбауерова спектроскопия се вижда, че голяма част от тетраедричнокоординираните железни йони могат да участват в обратими редокс процеси Fe³⁺/Fe²⁺.

Резултатите от физикохимичните изследвания показват, че желязото е включено в силикатната матрица до съотношение Fe/Si = 0.01. Ако концентрацията на желязо налвишава тази стойност. желязото е под формата на олигомерни железни комплекси. Включените в силикатната матрица железни йони могат да участват по-лесно в окислително-редукционните цикли Fe³⁺/Fe²⁺, което е от съществено значение за процеса на окисляване съгласно механизма на Mars-van Krevelen. Предполагаме, че в случая на образци с по-ниско съдържание на желязо (005FeKIL-2 и 01FeKIL-2), желязото се включва предимно като стабилни Fe³⁺ йони в структурата на силиката, докато олигомерните железни комплекси, образувани в образци с по-високо съдържание на желязо (02FeKIL-2 и 05FeKIL-2), са по-податливи на процеса на агломерация.

3.1.1.3. Модифицирани с титан МСМ-41 катализатори

Изследвано е състоянието на титановите оксидни частици в МСМ-41 при модификация чрез директен синтез или чрез конвенционална процедура на импрегниране върху техните каталитични свойства в пълно окисление на толуен.

Чрез зол-гел синтез са получени Ті-съдържащи МСМ-41 катализатори в присъствие на етанол или пропан-2-ол. Образците бяха обозначени като ТіМСМ-41(е) и ТіМСМ-41(р), съответстващо на двата алкохола. Чрез импрегниране с титанов изо-пропоксид е получен катализатор, съдържащ 25 тегл. % ТіО₂, който е означен като Ті/МСМ-41.

Всички модифицирани с титан материали се характеризират с дифракционни пикове в XRD при малки ъгли, типични за МСМ-41. Изчислените стойности за параметъра на елементарната клетка (а₀) на модифицираните материали (Таблица 3) намаляват в сравнение с тези на изходния образец поради включването на титана в силикатната матрица. При директно синтезираните образци не се регистрират кристални фази при големи ъгли, докато при образеца, получен с импрегниране се регистрира широк и слабоинтензивен пик при 25.3 °2 Theta, показващ формиране на финодисперсни частици анатаз (<20 nm).

	Таблица 3 Физико-химични свойстава на образците										
Образци	$S_{BET} (m^2/g)$	диаметър на порите (nm)	обем на порите (cm ³ /g)	$\mathbf{a_0}^{\mathbf{a}}(\mathbf{nm})$							
MCM-41	1198	2.3	0.99	4.28							
Ti/MCM-41	1053	2.3	0.77	4.05							
TiMCM-41(p) (Si/Ti=10)	957	2.5	0.99	3.95							
TiMCM-41(e) (Si/Ti=10)	907	2.6	0.89	4.06							

^а параметър на елементарната клетка ($a_0 = 2d_{100}(3)^{-1/2}$)

Малкото намаляване на специфичната повърхност и обема на порите на Ti/MCM-41 може да се смята за доказателство за тяхното преобладаващо разположение върху външната повърхност на силиката. При директно синтезирани материали TiMCM-41(n) се наблюдава едновременно намаляване на специфичната повърхност и увеличаване на диаметъра на порите (Таблица 3). Обобщавайки тези наблюдения и данните от XRD, може да се приеме преобладаващо включване на титан в матрицата на силиката.

Повече информация за състоянието на титановооксидните частици беше получена чрез TPR-TG изследвания (Фиг. 8). И за двата директно синтезирани образеца се наблюдават редукционни процеси в температурния интервал между 473 и 723 К. Ние отдаваме този ефект на разкъсване на Ті-О-Sі връзки в силикатната матрица, последвано от образуването на допълнителни силанолни групи и едновременен преход на Ti⁴⁺/Ti³⁺. Загубата на тегло над 723 К може да се отдаде на отделянето на вода по време на по-нататъшното им редуциране до метален Ті, както и на частичната редукция на TiO_x, нанесени върху силикатната матрица. Редукционните процеси са поизразени за TiMCM-41 (р) в сравнение с Ti/MCM-41, което е добре илюстрирано и с по-високата консумация на водород, регистрирана в този случай. Количеството консумиран Н₂ съответства на 3-7.9 % степен на редукция за Ті/МСМ-41 и ТіМСМ-41(р), съответно (Фиг. 8).

Данните за каталитичната активност в окисление на толуен като функция на температурата за всички модификации с титан са представени на Фиг. 9а. Преместването на кривата на конверсия за Ті/МСМ-41 към по-висока температура е доказателство за значително по-ниската му каталитична активност в сравнение с двата директно синтезирани материала, като TiMCM-41(p), синтезиран в пропан-2-ол, показва по-висока каталитична активност. Тези зависимости са по-ясно изразени при каталитичните експерименти в изотермични условия (Фиг. 9b). Сравнявайки каталитичните данни с физико-химичните, може да се приеме, че каталитичният процес се благоприятства от тетраедрично включените в силикатната решетка титанови йони. Освен това, наличието на редуцирани йони Ti^{3+} води до значително увеличаване на каталитичната активност и това е добре илюстрирано при сравняване на каталитичното поведение на образците, предварително обработени във въздух или във водород при 723 К (Фиг. 9b), като ефектът е по-изразен за TiMCM-41(n) в сравнение с Ti/MCM-41. В този аспект бихме могли да предложим участието на каталитични активни центрове тип Ti^{4+} - Ti^{3+} , където се реализира по-лесно освобождаване на кислород от решетката на катализатора, смятан за определящ етап съгласно механизма на Mars-van Krevelen. По-голямото количество такива каталитично активни центрове вероятно се формира в случая на директно синтезирани материали, където преходът Ti^{4+}/Ti^{3+} се осъществява лесно и това предположение добре корелира с данните от TPR (Фиг. 8).







Фигура 9 Зависимост на каталитична активност от температурата (а) и времето при 673 К (b) върху модифицирани с титан материали. Представени са и образците след редукция при 723 К, TiMCM-41(p)-R и Ti/MCM-41-R (b)

Методът за модификация на мезопорести силикатни материали оказва силно влияние върху състоянието на вградените титановооксидни частици. За разлика от процедурата за импрегниране с омокряне, директният синтез на модифициран с титан МСМ-41 благоприятства образуването на титанови йони, включени в матрицата на силиката, осигурявайки по-висока каталитична активност в пълно окисление на толуен. Този ефект е по-изразен, когато процедурата за приготвяне се извършва в пропан-2-ол среда.

3.1.1.4. Сребърни наночастици, нанесени в нанопорести МСМ-41 и SBA-15 силикатни катализатори

Получени бяха модифицирани със сребърни наночастици MCM-41 и SBA-15 материали чрез директен синтез (хидротермален синтез) и следсинтезни методи (йонообмен с темплейта и импулсна лазерна аблация в разтвор).

Синтезирани са Ag/MCM-41 чрез метод на йонообмен с темплейта (TIE), Ag/SBA-15 чрез хидротермален метод и Ag/SBA-15 чрез метод на лазерна аблация. Образците са обозначени като Ag/MCM-41TIE, Ag/SBA-15DS и xAg /SBA-15LA (x = 5 и 8 % Ag), съответно.

XRD на Ag/SBA-15 и Ag/MCM-41 при малки ъгли показват формиране на добре подредена 2D хексагонална структура (Фиг. 10).



Фигура 10 XRD при малки ъгли (А) и при големи ъгли (В) на Ag/SBA-15 и Ag/MCM-41

Наблюдава се малко намаляване на параметъра на елементарната клетка и размера на порите за Ag/MCM-41 TIE в сравнение със съответния чист силикат (Таблица 4). Това може да се дължи на ефект на йонообменната процедура. Нагряването на пробата във воден разтвор при 353 К в продължение на 20 часа води до получаване на по-малко подредена структура.

1 40.111	ца ч текстурални ха	арактеристики п	а модифицирани і	с све среоро образц	*1
Образци	съдър. на Аg, тегл. %	a_0^{a} (nm)	$S_{BET}(m^2/g)$	диаметър на порите (nm)	обем на порите (cm ³ /g)
MCM-41	-	4.4	1175	2.7	0.97
Ag/MCM-41 TIE	5.6	4.3	927	2.6	0.76
SBA-15	-	10.2	1012	6.0	1.20
Ag/SBA-15 DS	7.2	10.6	698	6.6	1.08
5Åg/SBA-15 LA	4.7	10.2	880	6.0	1.02
8Ag/SBA-15 LA	8.0	10.2	865	6.0	1.01

Тоблино Л	Такстурании у	analetanuetule	и на малифин	IUNAIIUTA AT A	cnofino d	งกี่พลอบเน
таолица 4	текстурални х	арактеристик	и на модифиц	цираните със	cpeopo (юразци

^а параметър на елементарната клетка $(a_0=2d_{100}(3)^{-1/2})$.

Включването на Ag в структурата на SBA-15 чрез директен синтез е свързано с по-значителни промени. Елементарната клетка и размерите на порите се увеличават, което може да се дължи или на изоморфното заместване на силициевите атоми с по-големите сребърни йони, или на промяната на синтетичната среда от HCl до HNO₃. Ag/SBA-15, приготвени чрез лазерна аблация, се характеризират с параметри близки до тези на изходния SBA-15, което показва, че процедурата не променя значително изходната структура.

XRD при големи ъгли за всички образци показват наличие на Ag^0 фаза. Включването на сребърни йони в мезопорестата матрица обаче не може да бъде изключено. Въпреки това, за разлика от дву- и тривалентните преходни метали, моновалентните Ag йони не взаимодействат силно със силанолните групи. Средният размер на кристалите на металното сребро е около 45 nm за Ag/MCM-41TIE и Ag/SBA-15 LA, докато е малко над 1 µm за Ag/SBA-15 DS. Наблюдава се слабо намаляване на специфичната повърхност и общия обем на порите на Ag/MCM-41 TIE поради частично намаляване на структурната подреденост (Таблица 4). Специфичната повърхност и обемът на порите на Ag/SBA-15, получени чрез директен синтез или чрез лазерна аблация, са близки до съответните характеристики на изходния SBA-15, които се дължат на блокиране на порите от малки сребърни наночастици, присъстващи в каналите.

Модификацията със сребро не влияе върху морфология на частиците на MCM-41 и SBA-15, както се вижда от TEM снимките (Фиг. 11, 12). За Ag/MCM-41 TIE се наблюдават сферични частици с диаметър около 100 nm и нанесени сребърни наночастици с размери от 5 до 20 nm (Фиг. 11 A, B), което е в съответствие с резултатите от XRD, показващи наличието на отделна сребърна фаза върху сферичните силикатни наночастици. TEM изображенията за Ag/SBA-15 DS (Фиг. 12 B, D) показват формиране на по-големи сребърни наночастици с размер 5-50 nm и по-малки 5 nm частици в мезопорите на силиката. TEM изображенията на Ag/SBA-15, приготвени чрез лазерна аблация (Фиг. 12), се характеризират със сребърни частици с размер 5-50 nm на външната повърхност на носителя, а също и по-малки частици в порите. За Ag/SBA-15 не са наблюдава формиране на големи частици сребро, за разлика от Ag/MCM-41.

При образците, получени чрез лазерна аблация, се получават по-малки и близки по размер метални сребърни наночастици, отколкото чрез директен синтез. По време на отстраняване на темплейта при

висока температура сребърните йони, включени в мезопорестата структура на силиката, могат да агломерират до по-големи частици. По-тесните пори на MCM-41 могат да възпрепятстват този процес на агломерация, за разлика от по-големите пори на SBA-15.



Фигура 11 ТЕМ изображения за Ag/MCM-41 ТІЕ (A, B), и Ag/SBA-15 DS (C, D)



Фигура 12 ТЕМ изображения за 5Ag/SBA-15 LA (A, B) и 8Ag/SBA-15 LA (C, D)

Дифузно-отражателните UV-Vis спектри на модифицираните със сребро мезопорести силикати (Фиг. 13А, В) притежават три основни характеристики: пиковете между 210-250 nm, свързани с присъствие на Ag^+ йони, ивиците при 290 и 350 nm, дължащи се на Ag_n нанокластери, и широката ивица при около 400 nm, която се дължи на повърхностния плазмен резонанс (SPR) на металните сребърни наночастици.



Фигура 13 DR UV-vis спектри на модифицирани със сребро мезопорести силикати преди (А) и след (В) каталитичния експеримент

Спектърът на Ag/MCM-41 TIE показва много интензивна и асиметрична SPR ивица, дължаща се на голямо количество метални сребърни наночастици с диаметър от 5-45 nm с различна морфология (сферични и удължени). UV-vis спектрите на Ag/SBA-15 показват SPR ивица с по-нисък интензитет, особено в спектъра на Ag/SBA-15 DS, който е в съответствие с XRD и TEM данните. И за двете Ag/SBA-15 системи ивиците за Ag клъстери и Ag йони са по-големи от ивицата за SPR.

Аg/MCM-41 (Фиг. 14А) показва по-висока каталитична активност в сравнение с Ag/SBA-15, което прави MCM-41 по-подходящ носител. 8Ag/SBA-15 LA е по-активен от 5Ag/SBA-15 LA и Ag/SBA-15 DS. За Ag/SBA-15 DS се наблюдава по-бързо дезактивиране, докато Ag/MCM-41 TIE е по-стабилен (Фиг. 14В). По-ниската активност на 5Ag/SBA-15 LA може да бъде свързана с по-ниското съдържание на метал, докато метална дисперност може да е обяснение за но-ниската активност на Ag/SBA-15.



Фигура 14 Зависимост на каталитичната активност от температурата (А) и от времето при 673 К (В) за Ag/SBA-15 и Ag/MCM-41

Чрез DR UV-Vis спектроскопия на свежите и отработени катализатори е показано, че състоянието на сребърните йони и частици в Ag/MCM-41TIE почти не се е променило след каталитичен тест, показвайки леко намаляване на SPR ивицата, дължащо се на известно преструктуриране на поголемите удължени наночастици. В Ag/SBA-15 DS сребърните частици остават напълно редиспергирани след реакцията, а катализаторите Ag/SBA-15, получени чрез лазерна аблация, показват по-малко преструктуриране.

Сравнявайки дисперсността на металните сребърни частици върху различни носители, получени чрез лазерна аблация или химически методи, беше установено, че първият води до получаване на помалки и по-хомогенно диспергирани наночастици. Показано е, че наноструктурираните силикати с нанесени метални наночастици от сребро са подходящи катализатори за пълно окисление на толуен, като дисперсността на металните наночастици играе ключова роля за каталитичната активност. Тъй като 8Ag/SBA-15 LA показва по-добри каталитични отнасяния от синтезирания чрез директен синтез Ag/SBA-15 DS, може да се заключи, че фино и равномерно диспергираните Ag наночастици, затворени в малки нанопори или стабилизирани на повърхността на силиката, са определящи за високата каталитична активност.

3.1.2 Двукомпонентни каталитични системи

3.1.2.1. Модифицирани с хром и мед SiO₂ и SBA-15 катализатори

Изследвано е влиянието на носителя (SiO₂ с непореста структура и SBA-15 с пореста структура) върху състоянието на хромоксидните и медоксидните наночастици и ефекта на съотношението Cu:Cr върху техните повърхностни свойства и тяхната каталитична активност в пълно окисление на толуен.

Получени са две серии модифицирани с хром и/или мед SBA-15 катализатори, съдържащи 10 тегл.% метални оксиди. Монокомпонентните модификации са обозначени като Cu10/SBA-15 и Cr10/SBA-15, а двукомпонентните материали са обозначени като CrxCuy/SBA-15, където x и y са тегловните проценти на натоварените метални оксиди.

Чрез XRD при големи ъгли са регистрирани CuO частици и за двата монокомпонентни образеца (Cu10/SiO₂ и Cu10/SBA-15) (Фиг. 15). Образуването на Cr_2O_3 се регистрира само за монокомпонентния SiO₂ катализатор. В двукомпонентните SiO₂ образци се наблюдава наличието на CuO и шпинелна CuCr₂O₄ фаза, като значително количество от последната се наблюдава само за Cr7Cu3/SiO₂. За двукомпонентните SBA-15 (с изключение на Cr5Cu5/SBA-15) не се появяват рефлекси на кристални металоксидни фази поради образуването на фино диспергирани медоксидни и хромоксидни частици с размери <5 nm. Кристална Cu₂CrO₄(OH)₂ фаза се регистрира върху Cr5Cu5/SBA-15 (Фиг. 15). Структурните параметри на изходните и модифицираните SBA-15 материали, получени от азотните изотерми, се променят в малка стрепен в сравнение с изходните SBA-15. Не се наблюдават промени в размера на порите на модифицираните SBA-15 материали (с изключение на Cr5Cu5/SBA-15) в резултат на включването на металоксидни частици върху SBA-15. Слабото намаляване на размера на порите, наблюдавано за Cr5Cu5/SBA-15 (5.1 nm), е в съответствие с XRD данните, показващи наличието на частици кристален метален оксид. Тъй като металните оксиди могат да бъдат регистрирани чрез XRD (размерът на частиците е над 5 nm) и диаметърът на

порите на мезопорестия носител не е променен значително, те най-вероятно са разположени върху външната повърхност на носителя.



Фигура 15 XRD на импрегнирани с мед и хром SiO₂ и SBA-15 образци

Редукцията на хромоксидните и медоксидните частици се наблюдава в различни температурни интервали и в различна степен в зависимост и от използвания носител. За всички образци, съдържащи мед, се наблюдава ясно дефиниран пик на редукция с максимум при 475-500 K, дължащ се на редукцията Cu(II) до Cu(0), като Cu10/SiO₂ се характеризира с най-висока степен на редукция (100 %), докато за Cu10/SBA-15 тя е 70 %. Вероятно Cu в Cu10/SiO₂ съществува главно под формата на лесно редуцируеми големи частици меден оксид, както беше показано с XRD. Cu10/SBA-15 също съдържа големи частици меден оксид (регистрирани с XRD), както и трудно редуцируеми, фино дисперсни частици меден оксид. Интензитетът на пика на редукция при 475-500 K намалява с намаляване на съдържанието на мед. Данните за TPR на монокомпонентните Cr-съдържащи SiO₂ и SBA-15 показват слаба редуцируемост. За Cr10/SBA-15 е регистриран само нискоинтензивен редукционен пик при около 640 K, докато хромоксидните частици, редуцируеми до 773 K, не се наблюдават за Cr10/SiO₂. Тегловните промени на Cr10/SBA-15 съответстват на редукция на Cr⁶⁺ до Cr³⁺.

Интерпретацията на TPR данните на двукомпонентните проби е още по-сложна. Предполагаме, че редукцията при ниска температура се дължи главно на редукцията на медоксидни наночастици, като не се наблюдава изместване към по-висока температура за двукомпонентните образци, в сравнение с Cu/SBA-15. Вероятно тези промени се дължат на образуването на фино дисперсни Cr-O-Cu оксиди. Това предположение се подкрепя и от XRD и DR UV-Vis на двукомпонентните проби, нанесени на SBA-15, където се наблюдава образуването на тетраедрично инкорпорирани метали.

FT-IR спектрите на адсорбиран пиридин (Ру) върху монокомпонентните SBA-15 доказват образуването на метални йони, взаимодействащи с мезопорестата матрица (Фиг. 16).



Фигура 16 FT-IR спектри на адсорбиран пиридин върху Cu10/SBA-15 и Cr10/SBA-15, евакуирани при 573 K (а), редуцирани при 723 K в H_2 (b) и повторно окисление в O₂ при 723 K (c)

В спектрите и на двата образеца след евакуация при 573К се регистрират ивици при 1449/1610 сm⁻¹ на

пиридин координирано свързан с Люисови кисели центрове (съответно Cu²⁺ и Cr⁶⁺), докато ивицата при 1446/1597 cm⁻¹ се свързва с Ру, свързан със SiOH групи. В Cu10/SBA-15, редуциран при 723 К, част от медните йони не могат да бъдат редуцирани и те могат да реагират с Ру, докато в образеца, съдържащ хром, ивиците от пиридин, координационно свързани с йони, изчезват напълно, което може да се обясни с образуването на отделна, фино дисперсна Cr_2O_3 фаза, която може да реагира със силанолните групи на носителя по време на реоксидация при 723 К. Доказателство е повторното появяване на ивиците, свързани с Люисови кисели центрове в спектъра (Фиг. 16с).

FT-IR спектрите на адсорбирания NO върху двукомпонентните SBA-15, евакуирани при 573 K, се характеризират с появата на интензивна ивица при 1890 сm⁻¹, дължаща се на присъствие на Cu²⁺ и/или Crⁿ⁺. Спектрите на Cr3Cu7/SiO₂ и Cr7Cu3/SiO₂ не показват ивици, свързани с адсорбиран NO. Резултатът е показателен за образуването на отделни фази от медоксидни и хромоксидни частици, които не взаимодействат с носителя, а също така се подкрепя от резултатите от XRD и UV-Vis, обсъдени по-горе. Трябва да се отбележи, че с увеличаване на съдържанието на мед в Cr3Cu7/SBA-15 интензитетът на ивицата при 1890 сm⁻¹ се увеличава, което означава, че интензивността ѝ е свързана главно с наличието на Cu²⁺.

Окисляването на толуен е изследвано в температурния интервал от 550-660 К. Каталитичната активност (изчислена като TOF) като функция от температурата е показана на Фиг. 17.



Фигура 17 Зависимост на каталитичната активност от температурата на моно- и двукомпонентните SiO₂ и SBA-15

За монокомпонентните материали се наблюдава много по-висока каталитична активност, когато медта е модификатор (Фиг. 17А). За модифицираните с мед катализатори носителят не показва значителен ефект върху каталитичната активност, докато е точно обратното при хром-съдържащите образци. Този факт е в съгласие с резултатите от XRD и UV-Vis, където ефектът на порестата структура по-силен за пробата Cr10/SBA-15. Сред двукомпонентните e SiO₂ модификации, Cr5Cu5/SiO₂ показва най-висока каталитична активност (Фиг. 17В), докато в случая на бикомпонентните SBA-15 модификации, Cr3Cu7/SBA-15 е най-активният катализатор (Фиг. 17С). Използването на SBA-15 като носител има положителен ефект върху каталитичните характеристики на всички двукомпонентни образци. За да се постигне най-висока каталитична активност, оптималното съдържание на метален оксид е 3 тегл.% Сг и 7 тегл.% Си нанесени на SBA-15. Най-вероятно по-голямото количество мед, който е по-активният в реакцията, и присъствието на хром в количество, което да стабилизира Cu-O-Cr, е причината за регистрираната най-висока каталитична активност.

Каталитичната активност като функция от времето е представена на Фиг. 18. Високата каталитичната активност на 10Cu/SBA-15 (Фиг. 18В) е последвана от тенденция към дезактивация, най-вероятно поради агломерацията на метала. Най-високата и най-стабилната каталитичната активност се регистрира за Cr3Cu7/SBA-15, където се формират меден хромат и бихромати в съответствие с резултатите от физико-химичните изследвания. Cr5Cu5/SBA-15 показва нарастваща каталитична активност с времето (Фиг. 18В), най-вероятно поради преразпределение на кристалните фази на изходния материал, показани чрез XRD (Фиг. 15).

Допълнинителните FT-IR спектри на адсорбиран пиридин върху двукомпонентни SiO₂ и SBA-15 образци (Фиг. 16) са използвани за изследване на влиянието на киселите центрове върху каталитичната активност.

Наличието на силно интензивни ивици при 1449/1610 ст⁻¹ (Фиг. 16) се наблюдават в спектъра на Cr7Cu3/SBA-15, дължащи се на пиридин координационно свързан с Люисови кисели центрове. Данните за TPR на двукомпонентни SBA-15 образци показват изместването на пика на TPR

към по-висока температура, както и по-ниска редуцируемост. По-високата степен на редукция, наблюдавана за Cu10/SBA-15, може да се дължи на редукция на Cu²⁺ до Cu⁰, последвано от по-лесно агломериране и като резултат намаляване на каталитичната активност. Въпреки по-ниската редуцируемост на двукомпонентните SBA-15 образци, те показват по-висока каталитична активност. Най-вероятно степента на редукция, измерена чрез поглъщане на водород, не съответства пряко на редукцията.



Фигура 18 Зависимост на каталитичната активност от времето при 613 К на модифицираните с мед и хром SiO₂ и SBA-15 катализатори

Чрез допълнителни експерименти с ТРО-DTG на отработените катализатори са изследвани промените в степента на окисление на металните оксиди по време на реакцията. ТРО-DTG пикове са наблюдавани само за Cr10/SBA-15 и Cr7Cu3/SBA-15, като ефектът е по-изразен за Cr10/SBA-15. Загубите на тегло съответстват на окисляването на Cr^{3+} до Cr^{6+} . Промяната на цвета на образеца също съответства на трансформацията на степента на окисление на видовете хромен оксид, от оранжева преди каталитичен експеримент до зелена след него. Тези заключения се подкрепят допълнително от EPR изследването на катализаторите преди и след катализ (Фиг. 19). EPR спектърът на Cr10/SBA-15 преди каталитичния тест показва присъствие на Cr⁵⁺ (g = 1.97 и AH = 1.4 mT), а след каталитичен тест се регистрира широк пик съответстващ на Cr³⁺ (g = 1.95, AH = 53.5 MT) в Cr₂O₃ (Фиг. 19А).





Редукцията на хромоксидните частици може да доведе до намаляване на активността (Фиг. 18 В) поради загубата на активни центрове, които са най-вероятно хромоксиди в по-високо окислително състояние. Подходящото съотношение на метали може да стабилизира образуваните метални оксиди върху мезопорестия носител и да повлияе положително на каталитичните отнасяния (Фиг. 18 В), което се подкрепя и от TPO-TGA на Cr5Cu5/SBA-15 и Cr3Cu7/SBA-15, които не показват никаква

загуба на тегло, свързана с промяната в степента на окисление на металните оксидни частици след каталитичния тест. ЕРR спектри на Cr3Cu7/SBA-15 преди и след каталитичния тест са представени на Фиг. 19 В. Чрез ЕРR спектроскопия на Cr3Cu7/SBA-15 преди каталитичния тест са регистрирани Cu²⁺ (g = 2,18) и Cr⁵⁺ (g = 1.97) като фино диспергирани оксидни частици (Фиг. 19В, крива а). ЕРR спектърът на пробата след каталитичния тест се характеризира с пикове, характерни за наличието на фино дисперсен меден оксид (g = 2.18) и две форми на хром (g = 1.97 и 1.98) (Фиг. 19 В), като последните се дължат на наличието на Cr⁵⁺ и (Cr⁶⁺-O²⁻-Cr³⁺-O²⁻-Cr⁶⁺)_x клъстери. Пикове съответстващи на Cr³⁺ в Cr₂O₃ не се наблюдават, което подкрепя предположението, че медоксидните и хромоксидните частици се стабилизират в мезопорестия носител и не се трансформират в отделна кристална фаза оксид по време на каталитичния тест.

SiO₂ катализатори проявяват по-ниска каталитична активност и тя остава почти непроменена с времето в сравнение с техните SBA-15 аналози (Фиг. 18 A). Това може да бъде свързано с наличието на метални оксиди като отделна фаза и тяхната по-ниска дисперсност в SiO₂ катализаторите в сравнение със съответните SBA-15.

Нашите каталитични резултати върху модифицирани с мед и хром силикатни материали могат да бъдат обобщени, както следва: (i) медоксидните частици, образувани в мезопорестия силикат, имат по-висока каталитична активност в сравнение с хромоксидните; (II) в присъствие на хром се стабилизират медоксидните частици, което води до образуване на нов тип Cu-O-Cr частици, по-активни в окисление на толуен.

3.1.2.2. Мед- и желязо-съдържащи SBA-15 и SBA-16 катализатори

Изследвано е влиянието на структурните особености на SBA-15 и SBA-16 върху образуването на наночастици от меден и железен оксид чрез импрегниране с омокряне и тяхното каталитично поведение при пълно окисление на толуен.

Изходните SBA-15 и SBA-16 бяха модифицирани чрез импрегниране с омокряне с медни и железни нитрати за нанасяне на 9 тегл. % мед и/или 3/4.5 тегл. % желязо.

XRD данните за модифицираните с мед и желязо силикатни материали показват рефлекси с ниска интензивност, характерни за CuO, но не се регистрира формиране на кристална фаза от железен оксид. Установени са значителни разлики в размерите на CuO (Таблица 5), като за SBA-15 те са около 100-120 nm, докато за SBA-16 модификациите са 200-300 nm. Установено е образуване на помалко количество метален оксид в случая на носител SBA-15 в сравнение с носител SBA-16. Тези наблюдения могат да се обяснят с по-лесното проникване на импрегниращата сол в правите канали на SBA-15.

Наблюдава се около 20-30 % намаляване на специфичната повърхност и обема на порите за модифицираните с метален оксид образци в сравнение с изходните. Диаметърът на порите намалява от 6 на 5 nm за SBA-15 модификациите, докато не се наблюдава значително намаляване на размера на порите в катализатори, нанесени на SBA-16.

Тези данни потвърждават, че част от металните оксиди са в каналите и кухините на мезопорести носители, но не се наблюдава значително блокиране на порите.

В DR UV-Vis спектъра на Cu/SBA-15 се регистрират ивици характерни за Cu²⁺, както и [Cu-O-Cu]_n клъстерни частици при 250 и при 300 nm, съответно. При биметални образци се наблюдават две интензивни ивици при около 500 nm и 720 nm. Първата може да бъде свързана с образуването на мед феритна (CuFe₂O₄) фаза, а втората може да се отдаде на присъствието на олигомерни FeO_x клъстери и фино диспергирани хематитоподобни наночастици, съответно. В спектъра на 9CuSBA-16 се наблюдава интензивна ивица за Cu²⁺ при 240 nm и за разлика от SBA-15 не са регистрирани олигомерни частици. Също така се наблюдава образуването на кристална фаза от меден оксид между 670 и 740 nm. Добавянето на квлезен компонент води до появата на пик за FeO_x с по-малка дължина на вълната, отколкото в случая на SBA-15, при около 350 nm. С увеличаването на съдържанието на желязо до 4.5 тегл. % се наблюдава изместване на пика към по-голяма дължина на вълната, като този ефект е по-изразен за SBA-16, което е индикация за образуването на по-голямо количество олигомерни FeO_x клъстери.

Tuotingu e Thomas Anan ini ebonerbu nu noenegbunnie oopusg	Таблица	5	Физико-химични	і свойства	на изследваните	образци
--	---------	---	----------------	------------	-----------------	---------

Образци	S _{BET} (m ² /g)	диаметър на порите (nm)	обем на порите (cm ³ /g)	размер на частицитеСи О ^а (nm)	степен на редукция ^ь (calc. 773 K) (%)
SBA-15	756	6.0	1.0	-	-
9Cu/SBA-15	615	4.71	0.75	$100{\pm}30$	100
9Cu3Fe/SBA-15	609	5.05	0.76	120±30	100
9Cu4.5/SBA-15	602	5.05	0.75	120±30	92
SBA-16	1128	7.90(2.5)	0.64	-	-
9CuSBA-16	705	3.53(2.5)	0.43	330±90	100
9Cu3FeSBA-16	611	3.57(2.5)	0.40	200±60	90
9Cu4.5Fe/SBA-16	570	3.52(2.5)	0.37	200±60	85

^а определени чрез XRD, използвайки уравнението на Sherrer, ^b изчислена от загубата на тегло в TPR експеримент отнесена към изчислената теоретична загуба на тегло за редукция на металните йони до метали.

TPR данните за всички образци потвърждават редукцията на фино дисперсна фаза от меден оксид с появата на интензивен пик при 523 К. По време на процедурата за импрегниране част от медта може да реагира със силанолните групи на носителя и получените медни силикати могат да бъдат редуцирани до метално състояние при много по-високи температури, до 673-773 К. При Си-съдържащите катализатори се наблюдава втори пик на редукция при 673-773 К, който е по-изразен и изместен към по-висока температура за 9Cu/SBA-16. Степента на редукция е 100 % до 723 К и за двата монокомпонентни катализатора (Таблица 5). За бикомпонентните SBA-15 катализатори, първият пик при 523 К се разширява, а вторият пик се регистрира при около 623 К. С нарастване на количеството на желязото интензивността на пика при 623 К леко намалява, а пикът при 523 К нараства. Тези промени показват, че в присъствието на желязо се образува по-голямо количество CuO фаза, тъй като взаимодействието на медта със силикатната матрица е затруднено. Формираните Fe³⁺ в бикомпонентните образци могат да бъдат редуцирани до 873 К само до Fe²⁺, а пълното им редуциране до метално състояние протича само над 1073 К.

Следователно, за образците съдържащи желязо в интервала 623-673 К се наблюдава редукция на различни желязосъдържащи фази, като малки Fe_2O_3 нанокластери, меден ферит и Fe^{2+}/Fe^{3+} свързани към силиката. При всички образци, съдържащи желязо, се наблюдава широк пик между 970-1073 К, който може да бъде свързан с редукцията на Fe^{2+}/Fe^{3+} до метално състояние. Тези наблюдения са в съответствие с резултатите от XRD, показващи липса на висококристална фаза на железен оксид в каналите или на външната повърхност на носителите. Редукцията на желязосъдържащи фази в биметалните SBA-16 катализатори протича в два етапа между 573 и 673 К. Пикът при по-ниската температура вероятно може да бъде свързан с редукцията на каналите го позволява, те могат да реагират с фино дисперсните медни йони и да образуват феритна фаза.

In situ Мьосбауровите спектри на образците след евакуация при 663 К за 2 часа и последваща обработка с водород при 663 К в продължение на 2 часа са показани на Фиг. 20А и В. Спектрите на изходните образци се характеризират с дублети, характерни за Fe³⁺ в октаедрична координация, които могат да бъдат разложени на два типа компоненти с различни OS стойности (0.6 и 1.05 mm/s), показващи различни координационни симетрии. Тези параметри са характерни за фино дисперсен железен оксид и йони на желязото, свързани със силикатната матрица. Трябва да се отбележи появата на магнитен секстет върху SBA-16 и липсата му в спектрите на SBA-15 (Фиг. 20 А, В, отгоре). Неговото присъствие е свързано с размера на агломерираните Fe-O-Fe клъстери, като размерът на оксидните частици надвишава 10-20 nm. Тези наблюдения подкрепят нашите резултати от XRD за образуване на фаза от железен оксид върху SBA-16. Поради сходството на Мьосбауеровите параметри на железооксидните и феритни нанокластери, отделна феритна фаза не може да бъде разграничена. Нашите резултати показват, че доминиращата част от желязото и на двата носителя се разпределя равномерно с висока дисперсност. При редукция на образците при 663 К във водород се регистрира дублет, характерен за Fe²⁺. Количеството двувалентно желязо е около 50-70 % и е в съответствие с нашите данни от TPR, показващи частична редукция на Fe^{3+} до Fe^{0} . В спектрите след редукцията при 663 К във водород се появява и феромагнитен секстет с вътрешно магнитно поле от 33 Тесла, която е характерна преди всичко за металното желязо.



Получените *in situ* XRD след редукция до 873 К за 9Cu4.5Fe/SBA-15 и SBA-16 са в подкрепа на резултатите от Мьосбауеровата спектроскопия и TPR експериментите. И за двата носителя редукцията на CuO до Cu⁰ започва при ниска температура. При 473 К могат да се наблюдават както CuO, така и Cu кристални фази. Въпреки това, пълното редуциране до метална мед продължава до 573 К и при по-високи температури може да се наблюдава само агломериране на метални частици, като размерът на Cu⁰ е 55 nm за SBA-15 и 165 nm за SBA-16. Редукцията на различните железни оксиди до метално желязо започва при 573 К, но е по-силно изразена при 673 К. Получените резултати подкрепят нашите предишни наблюдения, че феритна фаза се формира в каналите на SBA-15 и тяхната агломерация по време на редукцията е ограничена, докато по-големи метални кристалити могат да се образуват по време на процеса на редукцията на външната повърхност на SBA-16.

Температурните зависимости на каталитичната активност при окисляване на толуен върху модифицираните материали SBA-15 и SBA-16 са представени на Фиг. 21. Преди каталитичните тестове пробите се калцинират *ex situ* при 573 К в продължение на 2 часа във въздух. Сравнявайки каталитичните активности на мед-съдържащите монокомпонентни SBA-15 и SBA-16 катализатори, се вижда, че за 9Cu/SBA-15 се постига по-високо превръщане на толуен. Резултатите показват, че SBA-15 е по-подходящ носител за образуването на каталитично активен меден оксид. Нашите XRD данни потвърждават, че върху този катализатор се образува по-фино дисперсна фаза на меден оксид. Въвеждането на втория метал доведе до изместване на кривите на превръщане на толуен към по-ниски температури. При модификация с по-малко количество желязо SBA-15 образците показват по-висока каталитична активност. Промяната на каталитичната активност на образците като функция от времето при 653 К е представена на Фиг. 22. Високата каталитична активност на монокомпонентните медена за SBA-16 образците.





Фигура 22 Зависимост на превръщането на толуен от времето върху изследваните образци

Фигура 21 Зависимост на превръщането на толуен от реакционната температура върху изследваните образци

Получените XRD резултати потвърждават, че по-голямо количество кристална CuO фаза се регистрира за SBA-16 образци и нейната агломерация по време на каталитична реакция може да бъде обяснението за бързата й дезактивация. Добавянето на втори модифициращ метал желязо доведе до по-стабилно каталитично поведение за образците, независимо от концентрацията на желязото. Това може да се обясни с образуването на смесен CuFe оксид, напр. феритна фаза, което е показано с Мьосбауерова спектроскопия. Едновременното присъствие на двойки Cu²⁺/Fe³⁺ в катализаторите води до по-висока каталитична активност за всички двукомпонентни проби поради по-лесното освобождаване на кислород, което е от голяма важност според механизма на реакията.

3.1.2.3. СиО нанокристали и Си-охо-Fe клъстери в KIL-2 силикат

Характерът и редукционните свойства на различните частици от меден оксид се влияят от особеностите на наночастиците KIL-2 силикат с текстурална мезопористост, използван като носител, и наличието на втори метал (желязо) в силикатната матрица.

Получени са Си-съдържащи (6 тегл.%) мезопорести СиКІL-2 и СиFеКІL-2 материали с различен размер на формираните СиО наночастици (100, 30 и 5 пт). Образците са означени като CuxFeKIL(y), моларното съотношение x=Fe/Si е представено като число преди Fe, докато средният размер на кристалния СиО в нанометри (y) е даден в скобите в края на означенията на образците.

XRD изследванията показват наличие на меден оксид за Cu/KIL-2, но не и за Cu/FeKIL-2, вероятно поради образуването на CuO наночастици под прага на регистриране. Меден оксид с размер на частиците от около 100 nm е регистриран за Cu/KIL-2. Структурните параметри, изчислени от азотните адсорбционни изотерми на KIL-2, FeKIL-2 и Cu/FeKIL-2 материали, са представени в Таблица 6. KIL-2 и FeKIL-2 показват адсорбционните изотерми типични за KIL-2 и FeKIL-2 материали с относително тесен хистерезис от IV тип. При FeKIL-2 капилярната кондензация се наблюдава при по-високи относителни налягания в сравнение с KIL-2, което е доказателство за формиране на по-големи мезопори при FeKIL-2. Нанасянето на наночастици от меден оксид в KIL-2 и FeKIL-2 носители също води до намалена специфична повърхност, обем и диаметър на порите (Таблица 6).

Може да се направи заключение, че наночастиците от меден оксид са ненесени вътре в KIL-2 и FeKIL-2 матрици. Определени бяха среден диаметър на порите от 19.9 и 21.6 nm за KIL-2 и FeKIL-2,

съответно, които след импрегниране с меден оксид се изместват към по-ниски стойности (14.8 nm за Cu/KIL-2 и 16.1 nm за Cu/FeKIL-2).

ТЕМ изображенията на Cu/KIL-2 показват формиране на пореста текстура с междучастичкова порьозност, характерна за силикатните KIL-2 материали, представляващи агломерирали силикатни наночастици с размери от 10 nm. Сравнително голямата дебелина на кристалитите прави изследването с TEM до известна степен трудно, но може да се изчисли приблизителен размер от 100 nm CuO, което е в съответствие с XRD данните. Присъствието на моноклинната фаза на меден оксид в CuKIL-2, което вече е показано чрез XRD анализ, се потвърждава и от избрания метод за електронна дифракция на областта (SAED). Размерите на кристалите от меден оксид показват, че те се намират преобладаващо на повърхността на силикатната KIL-2 матрица. ТЕМ анализът на Cu/FeKIL-2 показва сходни текстурни свойства за Cu/KIL-2. Силикатната матрица на FeKIL-2 е нехомогенно покрита с меден оксид, който агломерира в по-големи клъстери.

Повече информация за степента на окисление на мед оксидните частици и тяхната редуцируемост е получена чрез експерименти с термопрограмиран окислително-редукционен анализ (TPO/TPR-TG) (Фиг. 23). Предварителната обработка в различни среди (въздух и аргон) се прилага преди експериментите за редукция.

Таблица 6 Структурни параметри на катализаторите, определени от изотермите на азотна физисорбция

Образци	S _{BET} (m ₂ /g)	обем на порите (cm ³ /g)	обем на мезопорите (cm ³ /g)	диаметър на мезопорите (nm)
KIL-2	545	1.48	1.39	19.9
Cu/KIL-2	359	0.73	0.65	14.8
FeKIL-2	556	1.46	1.33	21.6
Cu/KIL-2	407	1.11	1.00	16.1



Фигура 23 TPO/TPR-DTG профили на a, b) Cu/FeKIL-2 и c, d) Cu/KIL-2

Няма значителни промени в теглото на Cu/KIL-2 и Cu/FeKIL-2 по време на предварителната обработка във въздух. Предварителната обработка в аргон води до значителни промени в теглото, които съответстват на 100 % редукция на медни (II) йони до метална мед върху FeKIL-2. За първи път е наблюдаван процесът на авторедукция на медни оксиди върху мезопорести материали, който се отдава на влиянието на железни йони (III) и образуването на слаби Брьонстедови кисели центрове в образеца в резултат на включване на желязо в структурата на силиката. Мед-съдържащите KIL-2 и FeKIL-2 образци, предварително обработени във въздух, притежават ясно дефинирани нискотемпературни редукционни пикове, съответно при 530 и 440 K, които могат да бъдат приписани на редукцията на мед (II) до метална мед. Степента на редукция е 89.33 % за Cu/KIL-2 и 100 % за Cu/FeKIL-2. Не се регистрират пикове в TPR-TG профила на Cu/KIL-2 след предварителна обработка в аргон при 773 K (Фиг. 23а,b), което се дължи на редукцията на медта по време на предварителната обработка в инертна атмосфера.

Зависимостите на каталитичната активност от температурата и реакционното време за медсъдържащите катализатори, които са били предварително обработени в инертен газ или въздух при 723 К, в реакция на пълно окисление на толуен са представени на Фиг. 24.



Фигура 24 Зависимост на каталитичната активност от температурата за а) Cu/KIL-2 и b) Cu/FeKIL-2 и от реакционното време при 653 К на с) Cu/KIL-2 и d) Cu/FeKIL-2 след предварителна обработка в аргон или въздух

Предварителна обработка в различни среда (въздух или аргон) не води до различна каталитична активност с повишаване на температурата за Cu/FeKIL-2 (Фиг. 24с). Обратен ефект е наблюдаван за Cu/KIL-2, с повишаване на температурата се наблюдава по-висока каталитична активност в окисление на толуен след предварителна обработка на въздух при 773 К (Фиг. 24а). Използването на KIL-2 като носител има положителен ефект върху каталитичните отнасяния на Cu/KIL-2. Катализаторът Cu/FeKIL-2 показва стабилна каталитична активност при 653 К след предварителна обработка в различни реакционни среди (въздух и аргон) (Фиг. 24d), докато пробата Cu/KIL-2 показва стабилна каталитична активност само след предварителната обработка с въздух и тенденция към дезактивиране в предварителна обработка с аргон (Фиг. 24b). Физикохимичните характеристики (UV-Vis и TPR) на катализаторите показват образуването на фино диспергирани частици меден оксид върху двата носителя, което предопределя тяхната висока каталитична активност.

Допълнителни експерименти бяха проведени върху катализатори, нанесени на KIL-2, с различни размери CuO, различно съотношение Fe/Si и Fe/Cu, за да се получи високоактивен и стабилен катализатор (Фиг. 25). Проведени са каталитични тестове на монометални CuKIL-2 катализатори с различен размер на CuO (CuKIL(30) и CuKIL(100)) и биметални катализатори, съдържащи малко количество желязо (Fe/Si = 0.005, Fe: Cu = 1:11). Формирането на CuO нанокристали и Cu-oxo-Fe клъстери (потвърдено от TEM-EDX и XANES анализи) значително подобрява каталитичните характеристики в сравнение с монометалния CuKIL-2(30) материал (97 и 76 % превръщане на толуен). Разликата в превръщането на толуен също е налице при 603К (40 срещу 33 % за Cu005FeKIL(30) и CuKIL(30), съответно). По-нататъшното увеличаване на съдържанието на Fe (Fe/Si> 0.01) обаче непрекъснато намалява каталитичната активност на CuFeKIL-2 материалите. С увеличаване на съдържанието на Fe фракцията на CuO фаза бързо намалява (Cu02FeKIL), което води само до присъствието на фино диспергирани Cu-oxo-Fe клъстери. Каталитичната активност на Cu005-FeKIL(30) също е много по-висока в сравнение с монометалния 01FeKIL катализатор (Фиг. 25 а, b). Изглежда че синергията между CuO нанокристалите и Cu-oxo-Fe клъстерите играе решаваща роля за осигуряване на висока каталитична активност за окисляване на толуен. Като се има предвид че съвместното присъствие на CuO нанокристали и Cu-охо-Fe клъстери е предпоставка за висока активност, интерфейсът между двете оксидни фази вероятно осигурява по-голямата част от каталитичната активност. Най-високата каталитична активност при биметалните CuFe катализатори е около два пъти по-висока (изчислена като съотношение на конверсия на толуен, постигнато при 603 К за проби Cu005FeKIL(30) и Cu05FeKIL: 40/19 = 2.1) (Фиг. 25с, d).

Каталитичните резултати показват, че стабилността на биметалните CuFeKIL и 01FeKIL катализаторите е много по-висока в сравнение с монометалните проби CuKIL. CuKIL, независимо от размера на кристалите CuO, показват 9-23 % намаляване на превръщането на толуен в началните 75 минути реакция (Фиг. 24с). За биметалните CuFe катализатори тази стойност е много по-ниска (2-8 %). Присъствието на Fe³⁺ в силикатната матрица изглежда изключително благоприятно за повишаване на каталитичната стабилност, тъй като те действат като повърхностни центрове за формиране на Cu-оксо-Fe фазата.

Количеството отложен кокс е най-ниско (0.09 тегл. %) за Cu(30)KIL, който се дезактивира в найголяма степен. И при двата биметални катализатора количествата формиран кокс са различни, но са значително по-високи в сравнение с монометалния: 1.4 и 4.1 тегл. % за Cu005(30)FeKIL и Cu02FeKIL, съответно. Липсата на връзка между натрупания кокс и степента на дезактивиране предполага, че отлагането на въглерод не е причината за наблюдаваното намаляване на каталитичната активност.

TEM-EDXS анализът на Cu005(30)FeKIL катализатора след реакцията на окисление на толуен показва агломериране на CuO кристалите до около 100 nm.

Редукията на CuKIL и CuFeKIL предполага припокриващо се поетапно редуциране на CuO и Cu-охо-Fe по следния начин: $Cu^{2+} \rightarrow Cu^{1+} \rightarrow Cu^{0}$ и Fe³⁺ \rightarrow Fe²⁺ \rightarrow Fe⁰. Също така, редукцията на CuFe катализаторите се инициира с около 60 К по-рано в сравнение с CuKIL(30), разкривайки по-висока реактивност на решетъчния кислород в биметалните катализатори. Монометалният FeKIL беше редуциран при много по-високи температури (между 473 и 873 К), с пик при 663 К. По-ниската температура на редукция на Cu и особено за съдържащите CuFe образци в сравнение с Fe потвърждава по-високата здравина на Fe-O връзката в сравнение с Cu-O или Cu-Fe-O.

Редукционните експерименти в изотермични условия бяха извършени, за да се покаже разликата в редукция с водород, свързана с отделяне на кислород от повърхността или от решетката на катализатора при 673 К. Този резултат може да обясни наблюдаваните разлики в каталитичната активност. За анализираните CuKIL(30), Cu02FeKIL и Cu005FeKIL(30) образци бяха изчислени много близки скорости на отделяне на кислород (0.27-0.28 mmol H_2 gcat⁻¹ s⁻¹), които са свързани с редукцията на повърхността, което показва липса на измерими разлики в кинетиката на редукцията на повърхността за тези проби.

Пускането на импулси на толуен върху катализаторите в поток на въздух при 673 К (1-^{ви} цикъл, Фиг. 25e) води до формиране на нарастващо количество CO₂ образувано в следния ред: Cu05FeKIL <CuKIL(30) <Cu005FeKIL(30). С четири последователни импулса толуен, инжектирани върху катализаторите в инертна атмосфера (Фиг. 25), тенденцията за увеличаване на образуването на СО₂ е идентична с тази във въздух. Образуваните количества СО₂ представляват малка част от решетъчния кислород (2-3 %), съдържащ се в редуцируемите фази, съдържащи мед и желязо, които реагират с толуен. Това показва, че резултатите от пулсовия експеримент не се влияят от липсата на наличен решетъчен кислород. Проведените експерименти потвърждават участието на решетъчен кислород (O_L) в общата реакция на окисление на толуен $(C_7H_8(g) + 18 O_L \rightarrow$ $7CO_{2}(g) +$ 4H₂O(g)). В експеримента от 2^{ри} цикъл (инжектира се толуен във въздушния поток над катализатора), тенденцията за увеличаване на каталитичната активност е идентична с 1-ви цикъл, докато количествата образуван СО₂ са по-ниски (Фиг. 25). Това беше най-очевидно за най-активната проба Cu005FeKIL(30) и може да се дължи на образуването на кокс и блокирането на активните центрове. Количествата СО₂ образувани във въздух, са с 22-65 % по-високи в сравнение с експерименти в инертна атмосфера. Този резултат е доказателство, че освен решетъчния кислород, адсорбираните кислородни специи участват в каталитичната реакция на окисление на толуен и техният принос към окислителната активност на толуена е доминиращ, особено за Cu005FeKIL(30).



Фигура 25 Зависимост на каталитичната активност от температурата (a, b) и от времето при температура 653 K (c, d) за (CuFeKIL), (CuKIL) и (FeKIL) катализатори и ефект на O_2 върху количеството получен CO₂ върху CuKIL(30), Cu05FeKIL и Cu005FeKIL (30) при 673 K (e)

Установено е 65 % по-високо превръщане на толуен (и следователно по-голямо количество образуван CO₂) във въздух в сравнение с инертна атмосфера по време на изотермично импулсно окисляване на толуен върху Cu005FeKIL(30.

3.1.2.4. Кобалтов ферит-съдържащи МСМ-41 и SBA-15 катализатори

Формирането на финодисперсни наночастици от кобалтов ферит върху мезопорести MCM-41 и SBA-15 силикатни носители е възможност за създаване на активни центрове за пълно окисление на толуен.

Чрез импрегниране с кобалтов и железен нитрат е постигнато натоварване на 15 и 23 тегл. % метали върху SBA-15 и MCM-41 (Co:Fe = 1:2).

XRD данните за кобалтовите и желязо-модифицираните силикатни материали при малки ъгли потвърждават запазването на хексагоналната структура след процеса на импрегниране. Рефлекси с ниска интензивност, типични за Co_3O_4 и CoFe₂O₄, се наблюдават за 23CoFe/MCM-41, докато само рефлекси на CoFe₂O₄ могат да се наблюдават за 15CoFe/SBA-15 и 23CoFe/SBA-15 след калциниране при 773 К (Фиг. 26 А).



Фигура 26 XRD на изследваните образци, калцинирани при 773 К (А) и при 973 К (В)

Термичната обработка при 973 К доведе до формиране на кобалтов ферит и върху двата носителя (Фиг. 26 В). Резултатите показват, че размерът на частиците на феритна фаза за образците обработени при 773 К е сходен (под 10 nm), но количеството на кристалната феритна фаза (размер на кристалите ≥5 nm) е по-високо при SBA-15 (Таблица 7). Изотермите от азотна физисорбция са от тип IV (IUPAC класификация), с капилярна кондензация при около 0.25 и 0.6 р/р₀. Процедурата на импрегниране води до намаляване на специфичната повърхност на модифицираните MCM-41 и SBA-15 материали (Таблица 7).

	1 au.	пица / Физи	ко-хими чии	своиства на изсл	сдваните образ	ци	
Образци	S _{BET} (m ² /g)	диаметър на порите (nm)	размер на Со ₃ O ₄ ^а (nm)	размер на CoFe ₂ O ₄ ^a (калц. 773 К) (nm)	размер на CoFe ₂ O ₄ ^a (калц. 973 К) (nm)	степен на редукция ^b (калц. 773 К) (%)	степен на редукция ^ь (калц. 973 К) (%)
MCM-41	970	2.4	-	-	-	-	
15CoFe/MCM-41	709	2.36	43	7	4.3	58.9	26.8
23CoFe/MCM-41	623	2.30	30	10	5.9	79.1	38.4
SBA-15	756	6	-	-	-	-	
15CoFe/SBA-15	644	6/4.7	-	9.1	10.1	69.1	43.0
23CoFe/SBA-15	571	6/4.4	-	7.7	11.2	83.4	37.5
8				h			

Таблица 7 Физико-химични свойства на изследваните образци

^а определен чрез XRD, използвайки уравнението на Sherrer, ^b изчислена от загубата на тегло в TPR експеримент отнесена към изчислената теоретична загуба на тегло за редукция на металните йони до метали.

С увеличаване на количеството на метално съдържание специфичната повърхност също намалява. При импрегниране на МСМ-41 средният диаметър на порите леко намалява, докато при SBA-15 се образува бимодална структура на порите с диаметър на порите 6 и 4.7-4.4 nm (Таблица 7). Това означава, че някои пори не са били засегнати от процедурата за импрегниране, но други пори са частично блокирани от феритните нанокристали.

ТЕМ изследванията (Фиг. 27) подкрепят XRD и резултатите от азотна физисорбция. При използване на SBA-15 като носител се наблюдава запълване на каналите с феритни нанокристали (Фиг. 27 A, B). Размерът на кристалите е под 10 nm, което е в добро съответствие с резултатите от XRD. При MCM-41 нанесените образци можем да разграничим много малки частици в каналната система на MCM-41 и големи кристали на външната повърхност на силиката (Фиг. 27 C, D). Според XRD последните могат да бъдат свързани с частици Co₃O₄, а по-малките вероятно могат да бъдат фино диспергирани феритни кристали.



Фигура 27 ТЕМ изображения на 15CoFe/SBA-15 (А), 23CoFe/SBA-15 (В), 15CoFe/MCM-41 (С) и 23CoFe/MCM-41 (D), калцинирани при 773 К

Характеризирането на железния компонент в образци, калцинирани при 773 К и редуцирани във водород при 653 К, беше извършено чрез *in situ* Мьосбауерова спектроскопия. Мьосбауеровите спектри за двата носителя се различават значително (Фиг. 28a, b). Спектрите на нанесените МСМ-41 образци се характеризират с присъствие на желязо, включено в матрица на силиката, и незначително шпинелна най-вече количество $CoFe_2O_4$ фаза, от суперпарамагнитни компоненти (Фиг. 28а). Спектърът на 23СоFe/МСМ-41, регистриран при температура на течен азот (Фиг. 28а), показва присъствие на секстет (~ 40 %), което може да се дължи или на малки частици железен оксид, или на Со-ферит с размер по-малък от 10 nm. Обработката с водород при 653 К на 15CoFe/MCM- 41 води до редукция на Fe^{3+} до Fe^{2+} в дублет (около 80 % - виж Таблица 7), характерен за изоморфно заместени Fe-MCM-41 образци. Останалият Fe²⁺/Fe³⁺ компонент може да бъде приписан на смесената Со Ге феритна фаза (около 20 %).



температури на околната среда (300 К - RT) и при течен азот (77 К): 15СоFе/МСМ-41, калциниран при 773 К и редуцирани при 653 К (А), 23CoFe/MCM-41, калциниран при 773 К (В)

и при течен азот (77 K), калциниран при 773 K (A) и обработен с водород при 653 К (В)

При спектрите на импрегнирания SBA-15 се наблюдава значително присъствие на CoFe₂O₄ шпинелна фаза (Фиг. 28b). След редукция във водород и двата Fe²⁺ и Fe³⁺ компонента се регистрират във феритната фаза. Само малка част от Fe^{3+} се редуцира до компонент Fe^{2+} , проявяващ немагнитния Fe²⁺ дублет. Следователно по-голямата част от желязото в модифицирания SBA-15 взаимодейства с кобалта във Со феритната фаза.

В обобщение можем да заключим, че при използването на МСМ-41 като носител по-голямата част от фазите железен оксид и кобалтов оксид са разделени и се образува само малко количество смесена СоFе шпинелна фаза. При тези образци взаимодействието на преходните метали със силанолните групи от силикатния носител е значително, докато за образците нанесени на SBA-15 се формира смесена шпинелна фаза.

ТРР.-ТС профилите на модифицираните материали се използват за изчисляване на степента на редукция на металоксидните частици в тях (58-83 %, Таблица 7). Непълната редукция се дължи на формиране на трудно редуцируеми Fe и Co силикати, които могат да бъдат редуцирани само над 1000 К. Степента на редукция е по-висока (70-83 %) за нанесените SBA-15 образци в сравнение с модифицираните MCM-41 образци, което е индикация за по-слабо взаимодействие на металите с носителя. По-високотемпературното разлагане на солта води до образуването на по-голямо количество феритна фаза за модифицираните MCM-41, но размерът на кристалната фаза не се увеличава. Поради по-широките канали на SBA-15 процесът на кристализация на ферита води до формиране на по-големи частици (Таблица 7). По-силното взаимодействие на металоксидните частици и носителя се доказва и от изместването на TPR пиковете към по-високи температури, както и от по-ниската степен на редуцируемост (26-47 %, Таблица 7).

При *in situ* XRD след редукция при висока температура основният редукционен продукт на всички модифицирани с кобалт и желязо катализатори е металното желязо (α -Fe). Образуването на метално желязо върху 23CoFe/MCM-41 и SBA-15 катализатори започва дори при 623 К. Първи следи от метално желязо върху 15CoFe/MCM-41 могат да се наблюдават след редукция с водород при 773 К. При редукцията на 15CoFe/SBA-15 при 623 К се наблюдава само наличието на FeO фаза, но двувалентното желязо лесно се редуцира до Fe⁰ при 673 К. Наличието на кобалтов (II) оксид или метален кобалт не се наблюдава чрез *in situ* XRD изследвания. Много е вероятно по-ниското количество кобалт, отделен от шпинелната структура, да реагира със силанолните групи на повърхността на силиката и да не може да образува отделна метална кобалтова фаза, регистрируема чрез XRD. Тези резултати са също в съответствие с нашите изследвания с Мьосбауерова спектроскопия. При редукция на 15CoFe/MCM-41 може да се наблюдава само образуването на FeO.

На Фиг. 29 е представена температурната зависимост на каталитична активност в реакция на окисление на толуен като функция на температурата. Преди каталитичните тестове катализаторите, калцинирани ex situ при различни температури (779, 973 К), бяха предварително обработени в азот при 623 К в продължение на 1 час. Разлагането на металната сол при 773 К води до висока каталитична активност за всички изследвани проби, докато разлагането при по-висока температура до значително намаляване на активността (Фиг. 29). Това може да се обясни с по-силното взаимодействие на метала със силикатния носител при по-висока температура. Предварителната окислителна обработка при по-ниска температура има благоприятен ефект върху образуването на Со₃О₄, докато разлагането на прекурсора при по-висока температура води до по-силно взаимодействие между металите и образуването предимно на Co²⁺ йони и подобни на Co-силикат частици. Тези резултати се подкрепят и от много по-ниската редуцируемост на образците, калцинирани при 973 К (Таблица 7). Също така дисперсността на феритната фаза е по-ниска, което се вижда от XRD резултатите. Най-ниска каталитична активност се наблюдава за 23CoFe/SBA-15 катализатор. Нашите XRD данни показват, че размерът на кристалите на феритните частици е близък до диаметъра на каналите на SBA-15. ТЕМ изображения показват, че феритни частици (7.7 nm) се намират главно в каналите (6 nm), като ги запълват, възпрепятствайки достъпа на реагента до оксидната фаза. Този резултат се подкрепя и от данните от азотната физисорбция. По-ниската редуцируемост на 15CoFe/MCM-41 може да бъде обяснение за по-ниската ѝ каталитична активност в сравнение с 23CoFe/MCM-41. Въпреки по-ниската си редуцируемост, 15CoFe/SBA-15 показва повисока каталитична активност в сравнение със своя аналог, нанесен на SBA-15 с по-високо съдържание на металоксидни частици.



Фигура 29 Зависимост на превръщането на толуен от реакционната температура за изследваните проби, калцинирани при 773 (A) и 973 К (B)

Нашите каталитични резултати за модифицирани с кобалтов ферит мезопорести силикати могат да бъдат обобщени както следва: (I) разлагането на използваната за модификация сол при 773 К води до образуване на метални оксиди, притежаващи по-висока каталитична активност в сравнение с образците, калцинирани при 973 К; (II) при използване на MCM-41 като носител се формират Co^{2+}/Co^{3+} и Co^{2+}/Fe^{3+} , които са по-активни в реакцията на окисление на толуен; (iii) при използване на SBA-15 като носител се формира феритна фаза, която запълва порите и затруднява достъпа на молекулите на реагента до активните места.

3.1.2.5. Модифицирани с титан и желязо МСМ-41 катализатори

Получени са заместени с желязо и титан мезопорести МСМ-41 чрез импрегниране и зол-гел синтез с цел формиране на активни центрове от смесени металоксидни специи.

Монокомпонентните TiMCM-41 и FeMCM-41 и двукомпенентните материали, съдържащи титан и желязо (TiFeMCM-41), са синтезирани по зол-гел метод при стайна температура. За сравнение е получен образец с по-голямо количество Ti (Si/Ti = 2) по същата процедура и е означен като Ti(2)FeMCM-41. Чрез импрегниране е получен титан-съдържащ FeMCM-41 (Ti/FeMCM-41), съдържащ 25 тегл.% TiO₂.

XRD данните при малки ъгли на заместените с желязо и титан мезопорести MCM-41 показват запазване на мезопорестата структура. При проведените XRD изследвания при големи ъгли не се регистрират рефлекси, характерни за кристална фаза от желязо и/или титан-съдържащи частици, най-вероятно поради включването им в структурата на MCM-41, с изключение на Ti/FeMCM-41, за който се наблюдават рефлекси за частици анатаз. Изотермите от азотна физисорбция за изходния MCM-41 са от IV тип (класификация UPAC), с капилярна кондензация при около $p/p_0 = 0.25$, характерна за мезопорести материали с тясно разпределение на порите по размер. След модификацията изотермите запазват формата си, което показва запазване на мезопорестата структура. Само в случая на образеца с най-високо съдържание на титан, Ti(2)FeMCM-41, се предполага частично намаляване на структурната подреденост (Таблица 8), което е в съответствие с XRD данните. За Ti/FeMCM-41 се наблюдава едновременно намаляване на обема на порите и средния диаметър на порите, което показва частичното им блокиране с частици анатаз.

За по-подробно характеризиране на състоянието на желязо в образците беше използвана Мьосбауерова спектроскопия. Спектрите на всички изследвани материали се състоят само от дублетни линии, показващи наличието на Fe³⁺ в тетраедрична (Dbl 1) и октаедрична (Dbl 2) координация, съответно. Dbl 1 може да бъде приписан на Fe, изоморфно включено в структурата на силиката. Тълкуването на Dbl 2 е по-сложно и се свързва с наличието на фино диспергирани наночастици от железен оксид (D<10nm) със суперпарамагнитно поведение. От друга страна, Dbl 2 може също да бъде отдаден на Fe³⁺ йони, включени в структурата на силиката, завършвайки техните координационни сфери до октаедрични с адсорбирани водни молекули.

1 40,11	ца о чиз	MRU-AM		ва па изс	ледваните пр	001	
Образци	Si/Fe	Si/Ti	съдър. на Fe ^a (mmol/g)	S _{BET} (m²/g)	диаметър на порите (nm)	обем на порите (cm ³ /g)	a _o ^b
SiMCM-41	-	-	-	1198	2.3	1.00	3.94
FeMCM-41	20	-	0.78	984	2.3	0.92	3.95
Ti/FeMCM-41	20	4	0.62	880	2.2	0.62	3.83
TiFeMCM-41	20	10	0.68	852	2.5	0.91	3.95
Ti(2)FeMCM-41	20	2	0.48	573	2.3	0.71	-
TiMCM-41	-	10	-	907	2.6	0.90	4.06

Таблина 8 Физика-химинии свойства на изследваните проби

^а отнесено към 1 g калциниран образец при 1273 К; ^b параметър на елементарната клетка $(a_0=2d_{100}(3)^{-1/2})$.

Изследването на редукционните свойства (Таблица 9) на образците показа, че йоните Fe^{3+} в FeMCM-41 могат да бъдат редуцирани само до Fe^{2+} до 870 К.

Таблица 9 Редокс свойства на модифицирани с титан и желязо МСМ-41 материали

Образци	Поглъщане на	Степен на редукция ^ь	C°
	H_2^{a} (mmol/g)	(%)	(тегл.%)
FeMCM-41	0.42	100.0	1.11
Ti/FeMCM-41	0.31	100.0	0.00
TiFeMCM-41	0.21	62.0	6.60
Ti(2)FeMCM-41	0.19	79.7	8.83
TiMCM-41	0.05	7.9	4.65

^а изчислена от площта на TPR кривата в температурния интервал 373-1073 К,

^b изчислена на базата на поглъщането на H₂ спрямо общото количество желязо

и титан, ^с количество на кокса образуван след 240 мин. реакция при 613 К.

По-ниска степен на редукция е регистрирана за двузаместени директно синтезирани материали в сравнение с FeMCM-41 (Таблица 9) най-вероятно поради образуването на -Ti-O-Fe-. Висока степен на редукция (около 100 %) при по-ниска температура е установено за Ti/FeMCM-41 и може да бъде отдадено на присъствието на лесно редуцируеми частици от железен оксид. Степента на редукция на TiMCM-41 е значително по-ниска в сравнение с всички проби, съдържащи желязо (Таблица 9). Монозаместените Ti-съдържащи образци показват по-ниска каталитична активност, която остана непроменена в изследвания период (Фиг. 30). При FeMCM-41 обаче се регистрира добре дефинирана тенденция към намаляване на каталитичната активност (Фиг. 30 В). Сред модифицираните материали Ti/FeMCM-41 показва най-висока каталитична активност и стабилност. По-ниска каталитична активност, но по-висока стабилност в сравнение с FeMCM-41, се наблюдава при двузаместени материали, получени чрез директен синтез. Добре изразено повишаване на каталитичната активност с реакционното време се регистрира и за тези образци.

Каталитичната активност значително намалява с увеличаване на съдържанието на титан, което може да се дължи на промени в структурните свойства (виж данните от XRD и азотна физисорбция). Предварителната обработка във водород при 723 К води до увеличаване на каталитичната активност за TiMCM-41 и до намаляване за съдържащите желязо материали (Фиг. 30В).

След каталитичните тестове се наблюдават някои структурни промени в образците. Мьобауеровите спектри регистрират нарастваща относителна част от октаедрично координираните железни йони, което може да се отдаде на частичното им излизане от силикатната решетка. Тези промени са незначителни за TiFeMCM-41, което потвърждава благоприятния ефект от включването на титан за стабилизиране на железните йони в решетъчни позиции. Чрез DTG анализи във въздух на отработените катализатори е показвано наличие на недесорбирани продукти, които са регистрирани в по-голямо количество върху образците, притежаващи по-ниска каталитична активност, което се свързва с образуване на предшественици на кокс, вероятно поради олигомеризация на междинните продукти от пълно окисление на толуен. Това отлагане на кокс може да се счита за причина за редукционните трансформации на катализаторите по време на каталитичните тестове.



Фигура 30 Зависимост на каталитична активност от температурата (А) и реакционното време при 673 К (В) върху модифицираните материали преди и след предварителна обработка във водород при 723К

Обобщавайки каталитичните резултати и физикохимичните данни за модифицираните материали, може да се предположи едновременното участие на различни каталитично активни центрове. Активността на FeMCM-41 и TiMCM-41 се свързва с присъствието на Fe³⁺-Fe²⁺ и Ti³⁺-Ti⁴⁺ редокс центрове, съответно. По-високата каталитична активност на FeMCM-41 се отдава на полесното освобождаване на кислород от модифицираната силикатна решетка, вероятно поради поголямата поляризация на връзката Fe-O-Si в сравнение с Тi-O-Si. Това предположение се подкрепя от по-лесната редуцируемост на FeMCM-41. Междинната каталитична активност, наблюдавана за директно модифицираните двузаместени материали в сравнение с техните монозаместени аналози, може да се отдаде на наличието на трудно редуцируеми активни центрове, вероятно тип Fe-O-Ti. Трябва да се подчертае и благоприятният ефект на образуваните Fe-O-Ti върху каталитичната стабилност (Фиг. 30В). В случай на монозаместен желязосъдържащ материал (FeMCM-41), намаляването на каталитичната активност може да бъде приписано на частичното излизане на желязо от тетраедрични позиции (най-вероятно с образуването на наночастици като хематит, които изглежда се образуват в импрегнирания Ti/FeMCM41 образец). Тези трансформации могат да се дължат на влиянието на реакционната среда и средата за предварителна обработка, или на водата, образувана в реакцията, което води до образуването на хематитоподобни наночастици. Отлагането им върху анатазната фаза може да бъде причина за повишената каталитична активност, свързана с ефекта на титана върху хематитоподобните наночастици, който се свързва с по-лесното освобождаване на кислород от различните железни оксиди и това се потвърждава от по-лесната им редуцируемост.

3.1.2.6. Кобалт и желязо-съдържащи Ті-МСМ-41 катализатори

Изследван е ефектът на модифициране на ТіМСМ-41 с Со и Fe оксидни частици чрез следсинтезна процедура с импрегниране.

Изходният Ti-MCM-41 (Si/Ti = 10 или 20) е синтезиран и обозначен като Ti-MCM-41(x), където x е съотношението Si/Ti. Получени са модифицирани монокомпонентни материали (Co/Ti-MCM-41(x) и Fe/Ti-MCM-41(x)) и двукомпонентни материали (CoFe/Ti-MCM-41(x)). Съдържанието на метал в монокомпонентните катализатори е 10 тегл. % и 5 тегл. % за всеки метален оксид за двукомпонентните катализатори.

XRD данните за модифицираните образци в областта на големите ъгли показват рефлекси, типични за Co_3O_4 . Въпреки това не се регистрират рефлекси за железни или титанови оксидни частици, което предполага тяхната висока дисперсност (<5 nm) или включването им в силикатната матрица на MCM-41. Установено беше и образуване на по-големи частици Co_3O_4 за образеца с по-ниско съдържание на титан, Co/Ti-MCM-41(20) (Таблица 10). Двукомпонентните CoFe/Ti-MCM-41 се характеризират с много слаби и широки рефлекси поради наличието на фино диспергирани Co_3O_4 частици (Таблица 10). Следователно, включването на кобалта в структурата на силиката може да се предположи и в тези двукомпонентни проби.

Резултатите за специфичната повърхност и за средния диаметър на порите за модифицираните Ті-МСМ- 41 материали показват слабо намаляване след процеса на импрегниране (Таблица 10). Тези резултати могат да бъдат обяснени с образуването на фино дисперсни частици от метален оксид в каналите на Ті-МСМ-41.

Гаолица 10 Физико-химични своиства на изследваните проои						
Образци	S _{BET} (m ² /g)	диаметър на порите (nm)	размер на Co ₃ O ₄ ^a (nm)	степен на редукция ^b (%)		
Ti-MCM-41(20)	1109	2.6	-	-		
Co/Ti-MCM-41(20)	804	2.4	40	81.4		
CoFe/Ti-MCM-41(20)	809	2.4	15	95.4		
Fe/Ti-MCM-41(20)	798	2.4	-	24.4		
Ti-MCM-41(10)	1032	2.6	-	-		
Co/Ti-FeMCM-41(10)	716	2.4	28	53.7		
CoFe/Ti-FeMCM-41(10)	751	2.4	14	90.2		
Fe/Ti-MCM-41(10)	851	2.4	-	22.2		

^а определен чрез XRD, използвайки уравнението на Sherrer, ^b изчислена от загубата на тегло в TPR експеримент отнесена към изчислената теоретична загуба на тегло за редукция на металните йони до метали.

DR UV-Vis спектрите (Фиг. 31) при стайна температура се използват за характеризиране на окислителното състояние и координацията на частиците кобалтов и железен оксид върху модифицираните MCM-41 образци. Наличието на триплет при 540, 585 и 630 nm се свързва с тетраедрично координирани Co²⁺, докато абсорбцията при около 420 и 730 nm може да се отдаде на октаедрично координирани Co³⁺ в смесената Co₃O₄ шпинелна фаза. Co/Ti-MCM-41(20) показва поинтензивни ивици на абсорбция при 420 и 730 nm, типични за октаедрично координирани Co³⁺ в сравнение с Co/Ti-MCM-41(10). На UV-Vis спектрите (Фиг. 31) Co_3O_4 . В за двете монокомпонентни желязо-съдържащи Ti-MCM-41 материали се регистрира пик в областта 210-290 nm, дължащ се на тетраедрично координирани Fe и Ti частици.



Фигура 31 UV-Vis спектри на съдържащите кобалт и/или желязо Ti-MCM-41

Регистрираните пикове над 300 nm за двата желязо-съдържащи образци се дължат на присъствието на олигомерни FeO_x частици и фино диспергирани наночастици, подобни на хематит. В случая на кобалтовите и желязо-съдържащи Ті-МСМ-41 образци двата пика при 210-290 nm са характерни за изолираните желязни йони, а при 420 и 730 nm са свързани с октаедрично координирани Co^{3+} в Со₃О₄. По-интензивен пик при 420 и 730 nm се наблюдава за CoFe/Ti-MCM-41(20). Можем да заключим, че образуването на Co_3O_4 фаза се осъществява предимно върху Ti-MCM-41(20).

Степента на редукция на Со/Ті-МСМ-41(20) е 81.4 %, като се приеме, че са необходими 2.66 електрона/Со за пълна редукция на Со₃О₄ до Со⁰ (Таблица 10, Фиг. 32). Това поведение при редукция показва, че разлагането на солта във въздух при 773 К води до образуването на относително големи, лесно редуцируеми Со₃О₄ частици, наблюдавано също и чрез XRD. Со/Ti-MCM-41(10) се характеризира с интензивен редукционен пик при 565 К. Степента на редукция е 53.7 %. Вероятно по-голямото количество титан в Ti-MCM-41(10) благоприятства стабилизирането на кобалтовите йони като Co-O-Ti, редуцируеми само при по-високи температури (над 1000 K). TPR данните за
желязо-съдържащите монокомпонентни образци показват редукционни пикове при 615 К и 590 К за Fe/Ti-MCM-41(20) и Fe/Ti-MCM-41(10), съответно. Изчислената степен на редукция е 24.4 % и 22.2 %, което съответства на редукцията на хематитоподобни наночастици до магнетитов тип смесена оксидна фаза (Fe₃O₄). Сравнително тесен пик на редукция при 600 К се наблюдава за двукомпонентните проби CoFe/Ti-MCM-41. Редукционното поведение на двукомпонентните катализатори изглежда има и двете характеристики на монокомпонентните, но наличието на желязо благоприятства образуването на много фино диспергиран Co₃O₄ потвърден и чрез XRD данните.



Фигура 32 TPR профили на модифицираните образци

Мьосбауеровата спектроскопия също се използва за характеризиране на железните частици. Спектрите се състоят само от дублети (Dbl 1 и Dbl 2), дължащи се на ултрадисперсни хематитоподобни наночастици (D <10 nm) със суперпарамагнитно (SPM) поведение. В съответствие с изчислените съотношения ядро/обвивка може да се приеме еднаква дисперсност на железните частици и за двата образеца, което е в добро съответствие с данните на рентгеновата дифракция и TPR.

В EPR спектрите на Co/Ti-MCM-41 катализаторите се наблюдава сигнал при около g = 2.2, съответстващ на Co_3O_4 , с по-нисък интензитет за Co/Ti-MCM-41(10). Регистрирането на Co_3O_4 частици в Co/TiMCM-41 катализаторите е в добро съответствие с техните XRD и UV-Vis данни. Освен това, по-високият интензитет на Co₃O₄ EPR сигнала за Co/MCM-41(20) е в съответствие с по-високата му редуцируемост (81.4 %, Таблица 10) и образуването на по-големи частици (40 nm, Таблица 10) в сравнение с Co/Ti-MCM-41(10). EPR спектрите и на двете желязо съдържащи MCM-41 образеца показват присъствието на EPR сигнал при около g = 2.0. EPR спектрите на бикомпонентните мезопорести материали притежават сигнал g = 4.3 с много ниска интензивност и два сигнала, при g = 2.2 и при около g = 2.0. Сигналът на g = 4.3 съответства на Fe³⁺с нарушена тетраедрична координация. Другите два сигнала могат да се тълкуват като комбинация от кобалтови и железни оксиди, вероятно по-фино дисперсни в сравнение с тези за монокомпонентните образци. Промяната на g стойностите към по-високи стойности на магнитното поле за бикомпонентните проби се дължи на преобладаващото образуване на шпинелен кобалтов оксид. Появата на сигналите при g = 4.3 и g = 2.2 може да се тълкува като формиране на Fe в различни координационни състояния в сравнение с тези на монокомпонентните. Тези факти се подкрепят и от по-високата степен на редукция на двукомпонентните катализатори (Таблица 10). На Фиг. 33 е показана зависимостта на каталитичната активност от температурата в реакция на пълно окисление на толуен върху различни Ti-MCM-41 материали, модифицирани с кобалт и желязо.



Фигура 33 Зависимост на превръщането на толуен от реакционната температура на изследваните образци, предварително обработени на въздух при 773 К

Преди каталитичните тестове катализаторите бяха предварително обработени на въздух при 773 К в продължение на 2 часа, с цел разлагане на металната сол. Изместването на кривите на конверсия за Fe/Ti-MCM-41 и CoFe/Ti-MCM-41 материали към по-високи температури в сравнение с тези за Co/Ti-MCM-41 е доказателство за тяхната по-ниска каталитична активност. По-високата каталитична активност на Co/Ti-MCM-41 катализаторите е свързана с наличието на активни центрове от типа Co³⁺/Co²⁺ във Co₃O₄, където може да се реализира по-лесно освобождаване на кислород, което е важна характеристика съгласно механизма на Mars-van Krevelen, приет за реакциите на окисление на толуен. По-висока каталитична активност е постигната за Co/Ti-MCM-41(20), въпреки формирането на по-големите Co₃O₄ частици.

Зависимостите на каталитичната активност на Co/Ti-MCM-41, CoFe/Ti-MCM-41 и Fe/Ti-MCM-41 като функция от реакционното време, след предварителна обработка в различни газови среди и температури, са представени на Фиг. 34. Предварителната обработка на въздух и след това във водород при 773 К води до по-висока каталитична активност за моно- и бикомпонентните кобалт-съдържащи образци (Фиг. 34).



Фигура 34 Зависимост на превръщането на толуен от времето при 603 К на Co/Ti-MCM-41 и CoFe/Ti-MCM-41, предварително обработени във въздух при 773 К (А), предварително обработени във въздух и впоследствие във водород при 773 К обозначен като (R) (B) и при 673 К на Fe/Ti-MCM-41, предварително обработен във въздух при 773 К или във въздух и водород при 773 К (С)

Висока и стабилна каталитична активност се наблюдава за кобалт-съдържащите образци и е поизразена за Co/Ti-MCM-41(10). Получените резултати показват, че каталитичен процес се благоприятства от наличието на финодисперсни Co₃O₄ частици. Редукционната предварителна обработка може да доведе до освобождаване на допълнително количество кобалтови частици, които са били свързани с мезопорестата матрица и по време на реакцията в окислителна среда се формира фино и хомогенно диспергирана фаза от кобалтов оксид. Най-вероятно по-голямото увеличение на каталитична активност на Co/Ti-MCM-41(10) се дължи именно на образуването на фино диспергиран Co₃O₄ в по-голямо количество при условията на реакцията, което е подкрепено от XRD данните, които показват присъствие на Co₃O₄ частици с размер 21 nm в отработения катализатор. Най-същественото влияние на условията за предварителна обработка (въздух и впоследствие водород при 773 K) върху каталитичната активност се наблюдава за двукомпонентните проби. Те показват около пет пъти по-висока каталитична активност от обработените само с въздух образци. Добре дефинирана тенденция към намаляване на активността се наблюдава и за двата двукомпонентни катализатора през първите 25 минути, което може да се отдаде на превръщането на първоначално образувания магнетит (Fe₃O₄) в хематит (Fe₂O₃) в окислителната реакционна среда. Мьосбауеровите спектри на предварително обработените с въздух и водород CoFe/Ti-MCM-41 показват, че част от Fe³⁺ се редуцира до Fe²⁺ и освен това се образува α-FeCo сплав, която може също да бъде окислена до по-активна в реакцията на окисление, фино дисперсна Fe₂CoO₄ шпинелна фаза. Наличието на фаза Fe₂CoO₄ също беше доказано чрез XRD на отработения катализатор.

3.1.2.7. Модифицирани с мед и кобалт зеолити, получени от въглищни пепели

Изследвани са зеолити, получени от летяща въглищна пепел (FA) от изгаряне на въглища (FAZ) и техни модификации с мед или кобалт като катализатори на окисляване на ЛОС, които се очаква да бъдат евтина алтернатива на съществуващите катализатори и разкриват ценен подход за използване на остатъците от изгаряне на въглища, чието съхранение създава допълнителен екологичен проблем.

Въглищната пепел, получена от изгарянето на лигнитни въглища от основния енергиен източник на България, басейн "Марица Изток", е използвана като суровина за синтез на FAZ. FA е взета от електрофилтрите на три различни TEЦ, а именно TEЦ "Марица Изток 2" (ME2), TEЦ "AES Гълъбово" (AES) и TEЦ "Contour Global" (CG). FAZ са получени чрез алкално преобразуване на FA чрез прилагане на три различни процедури: двустъпален синтез с предварително алкално стапяне с последваща хидротермална активация – хидротермално активиране (FHA), двустъпален синтез с предварително алкално стапяне с последваща кристализация (FAC) и атмосферна кристализация (AA). Си- и Со-модифицирани FAZ катализатори, съдържащи 5 тегл.% Си и 6 тегл.% Со (Cu-FAZ и Co-FAZ) бяха получени чрез импрегниране. H1, H2 бяха получени чрез хидротермална кристализация и обработка с ултразвук за съответно 15 и 25 минути. FH проба се получава чрез двустъпален синтез с предварително алкално стапяне с последваща хидротермална кристализация.

Рентгеноструктурният анализ на пепелите от различни ТЕЦ показва смесена аморфно-кристална структура поради едновременното наличие на дифрактограмите на ясно изразеното аморфно хало, характерно за аморфната част, и изразени интензивни рефлекси, типични за присъствието на кристални фази. За всички изследвани проби се установява наличието на кварц (Quartz, α -SiO₂), мулит (Mullite, $3Al_2O_3.2SiO_2$), железоокидни кристални фази като хематит (Hematite, α -Fe₂O₃) и магнетит (Magnetite, γ -Fe₃O₄). Специфики се наблюдават по отношение на калций-съдържащите кристални фази, като при някои от образците калцият е включен в състава на алумосиликатния минерал анортит (Anorthite, CaAl₂Si₂O₈) (FA_{AES}, FA_{CG}). Обща характеристика на всички изследвани FA е, че те принадлежат към клас F съгласно ASTM C168 като SiO₂ + Al₂O₃ + Fe₂O₃ >70 тегл.% и CaO << 20 тегл.%. Алумосиликатната част SiO₂ + Al₂O₃ > 70 тегл.% преобладава в състава на всички FA проби. FA от трите TEЦ е подходящ изходен материал за синтеза на високо силициеви зеолити от типа Na-X, които изискват оптимални моларни съотношения на SiO₂/Al₂O₃ > 3. Освен наличието на железни оксиди като кристални фази, желязото може да бъде включено и в аморфната матрица на FA.

Условията за синтез на FAZ са обобщени в Таблица 11. Експерименталните рентгенови дифрактограми на FAZ, синтезирани чрез различни процедури на синтез и референтния зеолит Na-X, показват присъствие на основните характерни рефлекси на преобладаващата зеолитна фаза, идентифицирана като Na-X за всички проби. XRD на FAZ_ME2_AA1 и FAZ_ME2_AA2 показват рефлекси при 2 Theta = 35.62° , които се отдават на магнетит, докато за други зеолитни проби, получени чрез прилагане на етап на алкално стапяне, магнетитът се трансформира в хематит, който е фино диспергиран в матрицата на зеолита или взаимодейства химически до получаване на натриев ферит. Допускаме, че част от желязото може да участва като компенсиращ катион в зеолитната

p	оешетка.	Най-интензивните	рефлекси	В	дифрактограмите	на	FAZ	ce	приписват	на	Na-X	зеолитна
d	фаза.											

Образци	Изходна	процедура	NaOH/FA	NaOH	T _f (K)	T _h (K)	τ		
	FA			(mol/l)					
FAZ_ME2_AA 1	FA _{ME2}	AA	0.6	1.5	NA	NA	180 дни		
FAZ_ME2_AA 2	FA _{ME2}	AA	0.6	1.5	NA	NA	240 дни		
FAZ_ME2_FAC	FA _{ME2}	FAC	1.0	2.5	823	NA	60 дни		
FAZ_AES_FHA	FAAES	FHA	2.0	2.5	823	363	21 часа		
FAZ_CG_FHA	FA _{CG}	FHA	2.0	2.5	823	363	6 часа		
Т _f – температура на	T _f – температура на стапяне;								
m									

Таблица 11 Условия за синтез на FAZ

T_h – температура за хидротермална активация;

τ - продължителност на зеолитизация.

Резултатите за специфична повърхност (S_{BET}, m²/g) и обема на порите, изчислени чрез прилагане на tplot модел към експерименталните изотерми, са представени в Таблица 12. Степента на конверсия на изходния FA в зеолит Na-X се изчислява като съотношение на стойностите на S_{BET} на FAZ и референтния Na-X и се изчислява спрямо алумосиликатната част на изходните вещества. Пробите FAZ AES FHA, FAZ ME2 AA2, FAZ CG FHA и FAZ ME2 FAC показват висока повърхност и обем на порите (Таблица 12). Параметрите на текстурата са в съответствие със степента на зеолитизация, определена за пробите. Сред тях FAZ_AES_FHA и FAZ_CG_FHA притежават найвисоката повърхност и обем на порите, което е свързано с високата им степен зеолитизация. Изотермите от азотната физисорбция за всички FAZ, получени чрез различни процедури на синтез, са с подобна форма, най-близки до изотермите от тип IV, съгласно IUPAC класификация (1985) (Таблица 12). Получените FAZ материали се характеризират с повърхност между 116 и 396 m²/g, като най-висока специфичната повърхност е определена за FAZ получен от FA_{AES} чрез алкално стапяне с последваща хидротермална активация. Въпреки факта че стойностите на S_{BET} за изследваните FAZ са два до седем пъти по-ниски от тези на референтния Na-X, зеолитизацията на FA увеличава значително специфичната повърхност на суровините. Формирането на микропори във FAZ зависи от тяхната кристалност и техниката на синтез, докато присъствието на мезопори е доминиращо във всички летящи пепелни зеолити. Средният размер на мезопорите за FAZ е установен в интервала между 4.4 и 5.8 nm (Таблица 12).

Характеристики					Образци				
	FA _{ME2}	FAZ_	FAZ_	FAZ_	FAZ_	FAZ_	Na-X	Cu_FAZ_	Cu_FAZ_
		ME2_AA1	ME2_AA2	ME2_FAC	AES_FHA	CG_FHA		ME2_AA2	AES_FHA_
$S_{BET} (m^2/g)$	10.40±0.	36.96	226.82±0.2	116.26	395.69	246.58	779.85	70.60	224.41
	14	± 0.08	8	±0.65	±0.71	±0.27	± 4.82	± 0.02	±0.54
$S_{micro} (m^2/g)$	NA	NA	165.68	25.54	270.49	118.34	718.61	8.79	148.30
V _{micro} (cm ³ /g)	NA	NA	0.050	0.012	0.108	0.05	0.275	0.004	0.059
Sexternal (cm ² /g)	12.35	37.71	61.25	90.72	125.21	128.34	61.23	61.81	76.11
V_{total} (cm ³ /g)	0.012	0.083	0.174	0.162	0.261	0.202	0.330	0.125	0.162
V_{meso} (cm ³ /g)	0.024	0.083	0.124	0.150	0.153	0.152	0.055	0.121	0.103
Среден размер на	5.853	8.974	5.842	5.286	4.489	4.394	3.526	6.011	4.607
мезопорите (nm)									
Среден размер на	NA	NA	1.014	1.203	1.75	1.320	1.349	1.196	1.376
микропорите (nm)									
Степен на	0.00	6.23	38.25	19.61	72.65	43.15	100.00	NA	NA
зеолитизация (%)			2 3120	-,101	. =100		200100		- 14 4

Таблица 12 Повърхностни характеристики на FA, FAZ, Cu-FAZ и референтен Na-X

Модификацията с мед на FAZ значително променя текстуралните параметри на материалите (Таблица 12). Специфичната повърхност намалява с около 70 % за Cu_FAZ_ME2_AA2 и около 43 % за Cu_FAZ_AES_FHA. Като се вземат предвид промените в повърхностните параметри е очевидно, че част от медните оксидни частици запълват микропорите на зеолитната структура. Степента на редукция на медоксидните частици в Cu_FAZ_AES_FHA и Cu_FAZ_ME2_AA2 е съответно 100 % и 85 %. Модифицираните Cu_FAZ са изследвани с рентгенова дифракция, за да се изясни състоянието на Cu в матрицата на FAZ. Образуването на частици α -Fe₂O₃, γ -Fe₃O₄ и CuO е регистрирано за Cu_FAZ_ME2_AA2, докато само α -Fe₂O₃ и CuO са регистрирани в Cu_FAZ_AES_FHA. По-високото съдържание на α -Fe₂O₃ в FAZ_AES_FHA поради голямото

количество желязо в изходните FA_{AES} и приложената процедура на синтез води до образуването на α -Fe₂O₃ и CuO за Cu_FAZ_AES_FHA, които се редуцират сравнително лесно (100 % степен на редукция). В допълнение FAZ_AES_FHA притежава най-висока кристалност, което в комбинация с редукционните свойства на Cu_FAZ_AES_FHA е предпоставка за по-високата ѝ каталитична активност.

Каталитичните експерименти за превръщане на толуен като моделно ЛОС за FAZ и изходен FA_{ME2} са представени на Фиг. 35.



Фигура 35 Скорост на превръщане на толуен за FA, FAZ и Cu-FAZ: температурна зависимост (а) и зависимост от времето при 673 К (b)

FAZ CG FHA, получен от FA_{CG} чрез комбинация от атмосферна кристализация и хидротермален синтез (Фиг. 35а), показва най-висока каталитична активност при пълно окисление на толуен. Повишаването на реакционната температура има по-значителен ефект върху каталитичната активност на FAZ ME2 AA2 и FAZ AES FHA. Увеличаването на активността от 26.7 до 59.8 % и от 17.6 % до 54.3 % се наблюдава за FAZ ME2 AA2 и FAZ AES FHA, съответно. Температурните зависимости на конверсията на толуен за изходния FA_{ME2} и съответните FAZ (Фиг. 35) показват ниска каталитична активност за неконвертиралата пепел от въглища и за FAZ с най-ниска специфична повърхост, което потвърждава значението на повърхностните параметри за каталитичното поведение на образците. FAZ ME2 FAC и FAZ ME2 AA2 са приготвени от един и същ изходен материал чрез различни подходи за синтез, което доведе до различна степен на зеолитизация и до почти двойна стойност на специфичната повърхност за FAZ ME2 FAC в сравнение с FAZ ME2 AA2. Образуването на различни видове железен оксид се наблюдава във FAZ материалите, като присъствието на фино дисперсни у-Fe₃O₄ наночастици води до по-висока каталитична активност. Превръщането на толуен в присъствие на тези материали се различава леко и се увеличава почти линейно между 633 и 733 К, достигайки стойност от 50 % (Фиг. 35). Над тези температури каталитичната активност на FAZ ME2 FAC се задържа постоянна, докато тази на FAZ_ME2_AA2 е над 60 % при 773 К, но също така достига стабилна стойност. Тези наблюдения показват, че присъствието на фино дисперсни γ -Fe₃O₄ които се регистрират в FAZ ME2 AA2, се свързват с високата му каталитична активност (Фиг. 35).

Сравнителни изследвания на каталитичната активност за разпадане на толуен върху FAZ получен от FA съдържащи различни количества от железни оксиди потвърждават наблюдението, че стойностите на специфичната повърхност не са доминиращ параметър за тяхната каталитична ред: активност. FAZ AES FHA> FAZ CG FHA> която ce изменя в следния FAZ_ME2_FAC. Концентрацията на железни компоненти в изходните материали нараства в реда FA AES > FA CG > FA ME2, което съответства на горния ред на промяна на каталитичната активност. Въпреки това, най-ниската каталитичната активност е измерена за FAZ AES FHA и най-високата за FAZ CG FHA, което не отговаря на увеличението съдържание на желязо в суровините.

Модификацията на зеолити с меден оксид води до увеличаване на тяхната каталитична активност в окисляване на толуен (35А). И двата модифицирани Cu-FAZ показват по-висока каталитична активност за превръщане на толуен с повишаване на температурата, достигайки максимални степени на превръщане съответно от 89 % при 723 К и 94 % при 713 К за Cu-FAZ_ME2_AA2 и Cu-FAZ_AES_FHA. Образуването на фино дисперсен магнетит и медни ферити е най-вероятната

причина за по-високата каталитична активност на Cu FAZ ME2 AA2 и Cu FAZ AES FHA. Подобни зависимости на разграждането на четири моделни ЛОС с различна функционалност се наблюдават върху изходните и Си-модифицираните образци. Редът на каталитичната активност на FAZ за разграждане на различни ЛОС е следният: FAZ_CG_FHA>FAZ_AES_FHA> FAZ_ME2_AA2>FAZ_ME2_FAC>FAZ_ME2_AA1. Пълното окисление на ацетон 1.2 И дихлоробензен се осъществява при по-ниска реакционна температура от тази за другите ЛОС за всички изследвани образци, достигайки 100 % конверсия за Си FAZ AES FHA при 550 К. По-високата каталитична активност на Си-модифицираните образци може да се обясни с едновременното присъствие на Fe^{2+}/Fe^{3+} и Cu^{2+}/Fe^{3+} и Cu^{2+}/Cu^+ в катализаторите, което е много важно за по-лесно освобождаване на кислород, имащ важна роля съгласно механизма на Mars-van Krevelen за протичане на реакции на окисление на ЛОС. Пробите FAZ и Cu-FAZ бяха изследвани при конкурентно каталитично окисляване на смес от VOC, съдържаща n-хексан, ацетон, толуен, 1,2-дихлоробензен (Фиг. 36). Сред изследваните FAZ образци FAZ_CG_FHA и FAZ_ME2_AA2 най-висока каталитична активност за пълно окисление на всички моделни показват ЛОС. Модификацията от медоксидни частици води до значително повишаване на каталитичната активност и този ефект е по-изразен за Cu FAZ AES FHA. Каталитичната стабилност на Cu_FAZ_AES_FHA в пълно окисление на моделна VOCs смес беше изследвана при 673 К с реакционното време в 3 реакционни цикъла и беше регистрирано незначително дезактивиране за всички изследвани летливи органични съединения.



Фигура 36 Каталитично окисляване на VOCs смес, съдържаща ацетон, п-хексан, толуен, 1,2дихлоробензен в сравнение с температурата на FAZ и Cu-FAZ: a) ацетон; b) н-хексан; c) толуен; d) 1,2дихлоробензен

На базата на получените резултати допълнително бяха получени образци чрез хидротермална кристализация и обработени с ултразвук съответно 15 и 25 мин, обозначени като H1, H2; AS образец, който е получен чрез атмосферна кристализация на FA в 1.5 mol/l NaOH и FH образец, който е получен чрез алкално стапяне с последваща хидротермална активация. След импрегниране на получените FAZ с кобалтови оксидни частици се наблюдава образуването на Co_3O_4 с висока дисперсност. Размерите на частиците на Co_3O_4 са около 5 nm. Образуването на смесени Co-Fe оксиди не се наблюдава в нито една от изследваните проби, независимо от прилагания метод на получаване. Този резултат може да се дължи на стабилните позиции на желязото в матрицата на зеолита, които възпрепятстват взаимодействието между кобалтовия прекурсор и желязото в матрицата на зеолита (железни йони или фино дисперсни частици магнетит/хематит). Текстурните данни за образците, изчислени от азотната физисорбция, са представени в Таблица 13. Специфичната повърхност на пробите е в интервала между 220 и 486 m²/g, а размерът на порите е в интервала от 4.8 и 5.8 nm. Най-висока специфична повърхност е регистрирана за FH проба, приготвена чрез алкално стапяне с последваща хидротермална в толучените на чрез алкално стапяне с последваща хидротермална активация. Показани са значителни разлики в повърхността на

материалите H1 и H2 (съответно 268 m²/g и 220 m 2 /g), приготвени чрез хидротермална кристализация при различно време на обработка с ултразвук - 15 и 25 минути.

Образци	S _{BET} (m²/g)	V _{total} (m ³ /g)	Степен на зеолитизация (%)	Степен на редукция (%)
H1	268	0.25	45	94.0*
H2	220	0.17	50	74.4*
AS	283	0.20	50	93.0*
FH	486	0.31	94	100.0*
CoH1	81	0.13	-	32**
CoH2	69	0.12	-	51**
CoFH	212	0.20	-	72**
CoAS	180	0.18		100**

Таблица 13 Физико-химични характеристики на FAZ и Co-FAZ

* редукция на Fe^{2+/3+} до Fe⁰ и **редукция на Co^{2+/3+} до Co⁰.

Извършени са изследвания чрез Мьосбауерова спектроскопия, за да се характеризира състоянието на желязото в получените FAZ. Резултатите са показани на Фиг. 37.



Фигура 37 Данни от Мьосбауерова спектроскопия за FAZ материали

Мьосбауеровите спектри при стайна температура на AS, H1 и H2 са практически еднакви. Спектрите могат да бъдат разложени до три секстета и Fe³⁺ дублет. Един от трите секстета съответства на хематит (α -Fe₂O₃), а останалите два секстета могат да се отдадат на присъствието на магнетит в тетраедрично (A) и октаедрично (B) положение на желязото. Спектрите при стайна температура показват, че размерът на частиците хематит и магнетит е около 10 nm. Четвъртият компонент в тези спектри, а именно централният дублет Fe³⁺, съответства на малки оксидни частици или отделни Fe³⁺ йони, разпределени в зеолитната решетка. Спектърът на FH е различен и е в съответствие с резултатите от XRD и показва присъствие на диспергирани железни йони в матрицата на зеолита и наличието на Fe²⁺/Fe³⁺ в много малки оксидни частици.

Изчислената степен на редукция на железния оксид е представена в Таблица 13. ТРК кривите на образците се характеризират с няколко припокриващи се пика в интервала 573-873 К, с изключение на FH катализатора. Първият пик е най-интензивен и може да бъде свързан с редукцията на железни оксиди (магнетит (Fe_3O_4), хематит (α - Fe_2O_3)). FH пробата се характеризира с два добре изразени пика при 663 и 793 К. Първият се дължи на редукцията на малко количество железен оксид с висока дисперсия, разположен върху външната повърхност на зеолита, докато вторият може да бъде идентифициран като етап в редукцията на Fe йони, включени в структурата на зеолита, както беше показано чрез XRD и Мьосбауерова спектроскопия.

TPR-DTG профилите на материалите CoH1 и CoH2 показват един интензивен пик при 663-673 К и няколко припокриващи се пика до 873 К. Пробата на CoAS се характеризира с два редукционни пика при 673 и 873 К. Пикът с по-висока температура вероятно може да бъде свързан с редукцията на

железни и кобалтови оксидни специи, включени в решетката на зеолитната матрица. Общата степен на редукция на $\text{Co}^{2+/3+}$ до Co^0 е в интервала 32-100 % (Таблица 13). Образуваният наноразмерен Co_3O_4 се редуцира на две стъпки, първо до CoO и след това до Co^0 . Най-висока степен на редукция е установена за CoAS, приготвена чрез атмосферна кристализация. По-ниска степен на редукция се наблюдава за катализатори CoH1 и CoH2. За тези две проби се наблюдава и значително по-ниска специфична повърхност, което може да се обясни с блокирането на порите на зеолитите от кобалтови оксиди, което води до ниска степен на редукция.

FAZ материалите са изследвани в статични и динамични условия за адсорбция на CO_2 . Резултатите са представени на Фиг. 38. Н1 и H2 показват близки адсорбционни криви и достигат адсорбционното равновесие по-бързо в сравнение с другите образци. Въпреки това, най-високата способност за адсорбция на CO_2 е установена за FH (Фиг. 38А). Високата кристалност на последната проба, свързана с висока специфична повърхност и по-голямата концентрация на Na^+ йони в получения зеолит, е предпоставка за благоприятната адсорбция на CO_2 . Освен това желязото съществува предимно в йонообменни позиции в зеолита, под формата на йони $Fe^{2+/3+}$, генерирайки повече адсорбционни центрове. Наличието на отделни, слабо диспергирани кристални фази на магнетит и хематит в H1 и H2, заедно с ниската специфична повърхност и намаления обем на порите, могат да възпрепятстват достъпа на молекули CO_2 до центровете за адсорбция.



Фигура 38 Динамична адсорбция на CO₂ (A), равновесни изотерми на адсорбция на CO₂ (B) и данни за адсорбция на CO₂ (C) за FAZ проби

Изотерми на адсорбция на CO_2 са представени на Фиг. 38В. Изчислените адсорбционни капацитети за получените зеолити в статични условия са в добро съответствие с капацитетите, определени в динамични условия (Фиг. 38С). Капацитетът на адсорбция в равновесно състояние е в интервала от 1.5-3.0 mmol/g, докато при динамични условия стойностите му са между 1.3-2.8 mmol/g. Найвисоката способност за адсорбция на CO_2 се регистрира за FH (3.0 mmol/g в статични условия срещу 2.8 mmol/g в динамични условия).

Зависимостта на превръщането на толуен от температура върху изследваните катализатори е представена на Фиг. 39А и показва добре изразена зависимост на каталитичната активност от специфичната повърхност и дисперсността на метални оксиди в образците. Най-висока каталитична активност се наблюдава за FH, който се характеризира с най-висока специфична повърхност, а наличието на Fe^{2+/3+} улеснява редокс циклите, които са важни за протичане на каталитичната реакция. Освен това, равномерното и фино разпределение на Fe^{2+/3+} във FH, потвърдено с Мьосбаурева спектроскопия, обуславя отличните му каталитични отнасяния. Модификацията с кобалт допълнително увеличава каталитичната активност, която е по-изразена за CoAS и CoFH, което се свързва с тяхната висока редуцируемост. Образуването на Co₃O₄ наночастици с висока дисперсност е установено за Co/FH и Co/AS. XRD данните за отработените катализатори не показват никаква промяна в размера на частиците кобалтов оксид в сравнение с изходните. Най-висока и стабилна каталитична активност е регистрирана за Co/FH. Каталитичната активност е свързана

главно с едновременното присъствие на Fe^{2+}/Fe^{3+} и Co^{3+}/Co^{2+} . Проведохме каталитичните тестове с четири ЛОС, отделяни от много процеси и принадлежащи към най-често наблюдаваните замърсители – n-хексан, ацетон, толуен, 1,2-дихлоробензен. Конкурентното каталитично окисляване на смес от ЛОС разкрива реалния потенциал на разработените катализатори в процеса на почистване на въздуха. Пълното окисление на смес, съдържаща н-хексан, ацетон, толуен, 1,2-дихлоробензен при 703 К, е проведено върху Co-FAZ (Фиг. 39В). Сред изследваните проби CoFH и CoAS показват найвисока каталитична активност за всички ЛОС. Съединенията, по-устойчиви на окисление, са толуен и н-хексан, докато 1,2 диклоробензен и ацетон могат лесно да се окислят дори при много по-ниска реакционна температура. Общото превръщане на всички ЛОС в CO₂ и вода е постигнато при 723 К.

Каталитичната стабилност на CoFH е изследвана в 3 реакционни цикъла и е установено незначително намаляване на активността, което е резултат от високата ѝ специфична повърхност и наличието на стабилни Fe²⁺/Fe³⁺ и Co²⁺/Co³⁺ активни центрове. XRD данните на отработения катализатор не показват никаква промяна в дисперсността на Co₃O₄, което е предпоставка за стабилната каталитична активност.

Добрите адсорбционни и каталитични свойства на получените зеолити от летящи пепели ги правят обещаващи материали за разработване на система, съдържаща два етапа, първият е пълно окисление на ЛОС до CO₂ и вода, а вторият е свързан с улавяне на CO₂, осигурявайки максимално положителен екологичен ефект.



Фигура 39 Зависимост на превръщането на толуен от температурата за FAZ и Co-FAZ (A) и превъщане на моделни VOC върху Си-модифицирани образци при 663 K (B)

Каталитичната активност на разработените катализатори и представени в настоящия дисертационен труд за пълно окисление на толуен е сравнена и данните са представени в Таблица 14. Разработените катализатори превръщат напълно моделното ЛОС толуен до CO_2 и вода при 600-723 К, а 50 % конверсия на толуен се постига в интервала 550-680 К при сравними условия на провеждане на реакцията (парциално налягане на толуен, обемна скорост). Най-висока каталитична активност е установена за Co/MCM-41 (pH=3), CuFe/SBA-15 и Co/TiMCM-41(Si/Ti=20), като за двукомпонентните катализатори се наблюдава и стабилна каталитична активност. Безспорно найевтин катализатор е 5Cu/FAZ (6Co/FAZ), при който се решава и допълнителен екологичен проблем свързан със съхранение на въглищната пепел.

Образци	съдържание на метал(и)	T ₁₀₀	T ₅₀
	(тегл. %)	(K)	(K)
Co(N)KIL-2 (SBA-15)	4	650	600
Co/SBA-15(MCM-41) (pH=3)	5.5	628	560
FeKIL-2	1	723	635
TiMCM-41	Si/Ti=10	723	680
Ag/MCM-41 TIE	5.6	723	650
CrCu/SBA-15	3 (Cr); 7 (Cu)	650	580
CuFe/SBA-15	9 (Cu); 4.5 (Fe)	623	580
CuFeKIL-2	5 (Cu); 0.5 (Fe)	713	598
CoFeMCM-41	23CoFe	665	640
Co/TiMCM-41(20)	10 (Co); Si/Ti=20	630	610
Ti/FeMCM-41	Si/Fe=20; Si/Ti=4	680	630
Cu/FAZ	5	723	570
Co/FAZ	6	723	598

Таблица 14 Данни за активността на разработените катализатори в реакция на пълно окисление на толуен

T₁₀₀ - температура за 100 % окисление на толуен до CO₂ (K);

 T_{50} - температура за 50 % окисление на толуен до $CO_2(K)$.

3.2. Лекарство доставящи системи (ЛДС)

Използването на мезопорести силикати е атрактивна нова стратегия за разработване на ефективни системи за доставяне на лекарствени вещества поради възможността да се натоварва голямо количество лекарствено вещество и да се контролира неговото освобождаване и доставяне до целевите органи чрез целенасочен дизайн на носители с подходяща топология на порите, размер на частиците и морфология. Този тип изследвания в България започва през 2008 г., а в дисертацията е включена и първата публикация с участието на български автори по тематиката.

3.2.1. ЛДС на основата на мезопорести силикати с различна структура и функционалност на повърхността

3.2.1.1. Ефект на функционализирането на сферичните MCM-41 и SBA-15 с амино групи върху контролираното освобождаване на ибупрофен

Структурните характеристики (размер на порите и частиците) и модификацията на повърхността на носителя влияят на натоварването и освобождаването на ибупрофен (Схема 1)

в амино-модифицирани мезопорести сферични MCM-41 и SBA-15 материали. Изследван е ефектът на амино функционализирането на мезопорести MCM-41 с различни количества аминопропил триетоксисилан (APTES) за натоварване и освобождаване на различни количества ибупрофен. Разработен е нов метод за количествено определяне на аминогрупите в модифицираните материали.

Успешният синтез на сферични MCM-41 материали с размери на частиците от 100 nm (MCM-41(s)) и 1 µm (MCM-41(l)) е показан чрез TEM (Фиг. 40А, В). Получени са и сферични SBA-15 с размер от 5 µm (SBA-15(l)) (Фиг. 40С), които се използват като носители на лекарствено вещество за първи път. XRD данните при малки ъгли за сферичните MCM -41(s), MCM-41(l) и SBA-15(l) модифицирани с пропиламино групи и/или натоварени с ибупрофен показват намаляване на структурната подреденост.

Изотермите на пробите MCM-41(s), (l) са обратими и при тях не се наблюдава хистерезис, докато изотермите на SBA-15 (l) показват хистерезис от тип H2, което е типична характеристика за този тип мезопорест материал. Значително намаляване на специфичната повърхност, обема и размера на порите се наблюдава за аминомодифицираните MCM-41(s), (l) и SBA-15(l) материали (Таблица 15). Това намаление е по-значително за MCM-41(l), чиято структурата на порите е почувствителна към процедурата на модифициране с амино групи. Този ефект може да се дължи или на различната структура на MCM-41, или на степента на кондензация на силанолните групи поради различните процедури на синтез (стайна температура за MCM-41(l) и 310 K за MCM-41(s).



Схема 1 Молекула на ибупрофен





Фигура 40 ТЕМ изображения на (A) MCM(s), (B) MCM-41(l) и (C) SBA-15(l) материали

MCM-41(s) се характеризира с прави канали, пресичащи цялата частица и по-малко количество водородно свързани силанолни групи на повърхността, на което се дължи и по-ниската загуба на тегло в TG крива над 773 К. Частиците на сферичния MCM-41(l) са изградени от ядро с кубична структура и обвивка, която се състои от канали, радиално ориентирани към центъра на частицата (Фиг. 40А). Структурата е изградена от области с успоредни къси канали, разделени от по-дебели стени, и по-слабата кондензация на силанолни групи е поради това, че техният синтез е при стайна температура.

Данните за текстурните характеристики на изходните MCM-41, натоварени с ибупрофен, показват известно намаляване на специфичната повърхност, диаметъра и обема на порите, без те да са запълнени изцяло (Таблица 15). При аминомодифицирания MCM-41(s) се наблюдава запълване на порите след взаимодействието с разтвора на ибупрофен (Таблица 15). Адсорбцията на ибупрофен върху MCM-41(l) е свързана с намаляване на специфичната повърхност поради значителното запълване на порите на носителя.

Образци	a _o a (nm)	дебелина на стените (nm)	S _{BET} (m²/g)	диаметър на порите (nm)	обем на порите (cm ³ /g)	адсорбиран ибупрофен ^b (mg/g _{ads})	освободен ибупрофен ^с (mg/g _{ads})
MCM-41(s)	4.43	1.73	1175	2.7	0.987	-	-
MCM-41(s)ibu	4.37	1.87	968	2.5	0.852	151	143
MCM-41(s)NH ₂	4.21	2.01	570	2.2	0.468	-	-
MCM-41(s)NH ₂ ibu	4.32	-	295	n.d.	0.187	368	346
MCM-41(1)	4.16	1.76	1167	2.4	0.825	-	-
MCM-41(l)ibu	4.12	2.02	1049	2.1	0.637	148	139
$MCM-41(l)NH_2$	4.12	-	202	n.d.	0.147	-	-
MCM-41(l)NH ₂ ibu	4.12	-	20	n.d.	0.037	314	299
SBA-15	10.22	4.72	878	5.5	1.116	-	-
SBA-15ibu	10.20	6.5	491	3.7	0.659	349	320
SBA-15NH ₂	10.09	4.99	477	5.1	0.701	-	-
SBA-15NH ₂ ibu	9.99	4.59	627	5.4	0.946	177	162

Таблица 15 Физикохимични свойства и капацитет за натоварване и освобождаване на ибупрофен в изходните и амино-модифицирани сферични MCM-41(s), (l) и SBA-15(l)

^а параметър на елементарната клетка $(a_0=2d_{100}(3)^{-1/2})$, ^b изчислен от TG анализа, ^c изчислен чрез UV анализ.

Натовареният с ибупрофен SBA-15(1) показва значително намаляване на повърхността и диаметъра на порите. Адсорбцията на ибупрофен върху амино-модифициран SBA-15 води до по-висока специфична повърхност и диаметър на порите в сравнение с амино-модифицирания образец, което може да се обясни с частичното елиминиране на аминогрупи от повърхността на носителя по време на процедурата за натоварване с ибупрофен. Натоварването на образеца с ибупрофен води до пълно запълване на микропори поради подходящия размер на лекарствената молекула (1 nm x 0.5 nm). При модифицирания и натоварен с ибупрофен SBA-15(1)NH₂ не се наблюдава наличие на микропори, вероятно поради взаимодействието на силанолните групи вътре в микропорите с аминопропилтриетокси силана по време на модификацията. Изчислените текстурни параметри за изходния и модифицираните с различно количество амино групи (MCM-41(1), MCM-41(2), MCM-41(3)) и натоварени с ибупрофен MCM-41 материали са представени в Таблица 16.

Образци	a _o a (nm)	S_{BET} (m^2/g)	диаметър на порите (nm)	обем на порите (cm ³ /g)	адсорбиран ибупрофен ^ь (mg/g _{ads})	освободен ибупрофен ^с (mg/g _{calc})
MCM-41	4.43	1175	2.7	0.99	-	-
MCM-41ibu	4.37	968	2.5	0.85	151	143
MCM-41(1)	4.40	560	2.15	0.41	-	-
MCM-41(1)ibu	4.38	39	-	0.03	385	380
MCM-41(2)	4.40	544	2.15	0.42	-	-
MCM-41(2)ibu	4.39	98	-	0.09	420	394
MCM-41(3)	4.35	674	2.14	0.50	-	-
MCM-41(3)ibu	4.32	90	-	0.08	549	524

Таблица 16 Физикохимични свойства и капацитет за натоварване и освобождаване на ибупрофен върху изходния и амино-модифициран сферичен MCM-41

^а параметър на елементарната клетка ($a_0 = 2d_{100}(3)^{-1/2}$), ^b изчислен от TG анализа, ^c изчислен чрез UV анализ.

Аминомодифицираните образци се характеризират с по-ниска специфична повърхност и намален диаметър и обем на порите. Натоварените с ибупрофен образци показват значително намаляване на специфичната повърхност и обема на порите поради запълването им с лекарствено вещество.

Наличието на аминогрупи е доказано и количествено определено чрез реакцията на нинхидрин с първични аминогрупи, при която се образува лилавото багрило (RP), която се използва за доказване на първични аминогрупи в белтъци. Няма данни обаче относно доказването на аминогрупи в модифицирани мезопорести силикатни материали чрез тази реакция. Продуктите от реакцията на α-амино групи с нинхидрин в нашия случай са алдехид (RCHO) и RP (Схема 2). Полученият алдехид се свързва с матрицата на силиката (RSi(CH₂)₂CHO). Количеството образуван RP, освободен в разтвора, е пропорционално на броя на достъпните първични амино групи. Получаване на RSi(CH₂)₂CHO може да се потвърди чрез изследване с FT-IR на модифицирания силикат.

Броят на аминогрупите се изчислява по следното уравнение, като се има предвид, че една молекула нинхидрин взаимодейства с една молекула глицин:

$$C_{\rm NH_2} = \frac{A_{570}k_d M_m}{tg\alpha g}$$

където C_{NH2} е концентрацията на амино групи (тегл. %); A_{570} е абсорбция при 570 nm; k_d е разреждане; M_m е молекулно тегло на амино група (16); g е количество аминомодифицирана проба MCM-41 и a е калибриращият коефициент. Направено е сравнение с търговска проба, съдържаща известно количество аминогрупи (1 mmol/g), чието съдържание е потвърдено с горната реакция. Съдържанието на амино групи в образците е представено в Таблица 17.



Таблица 17 Съдържание на амино групи и азот в изследваните материали, определени по различни метоли

	no pussiii iiii merodii									
Образци	съдър. NH ₂ /N ^a (тегл %)	съдър. NH2 ^b (тегл. %)	елементен анализ (тегл %)							
	(10131.70)	(10131. 70)	N	Н	° C					
MCM-41(1)	1.40(1.23)	2.33(2.05)	2.1	1.1	7.3					
MCM-41(2)	1.60(1.41)	2.36(2.07)	2.3	0.9	6.6					
MCM-41(3)	2.65(2.33)	2.66(2.34)	2.2	1.1	8.4					

^а определено чрез реакция с нинхидрин,

^b определено чрез термогравиметричен анализ.

Схема 2 Механизъм на реакция на нинхидрин с аминомодифицирани MCM-41 материали

Резултатите от елементния анализ И термогравиметричните изследвания 38 аминомодифицирани МСМ-41 материали са представенин в Таблица 17. При елементния анализ съдържанието на азот не съответства пряко на количеството аминогрупи (2-2.5 %,), тъй като по време на повърхностната реакция могат да се образуват други азотсъдържащи групи, като протонирани аминогрупи (вж. FT-IR спектри). Чрез TG анализ общата загуба на тегло на материалите, съдържащи аминогрупа, е 8.5, 8.6 и 9.7 тегл. % за МСМ-41(1), (2) и (3), съответно. Преизчислявайки тези данни за $-NH_2$ групи в O₃Si-PrNH₂ се получават подобни стойности за съдържанието на аминогрипи, както чрез елементен анализ. Следователно определянето на аминогрупи чрез нинхидриновата реакция изглежда по-подходящ метод за определяне на достъпните групи на повърхността в каналите или на външната повърхност на силикатните частици. Ако приемем, че имаме 3.6 mmol силанолни групи/g в основния силикат, нашите данни от нинхидриновата реакция показват, че почти всички силинолни групи реагират с APTES по време на модификацията. Увеличаването на количеството APTES води до увеличаване на съдържанието на аминогрупите. МСМ-41(2) и (3) имат приблизително еднакво количество повърхностни амино групи. Това означава, че количеството APTES, използвано за MCM-41(2), е достатъчно, за да реагира с всички достъпни силинолни групи на повърхността в каналите. Нашите експерименти с натоварване с ибупрофен обаче показват, че има значителни разлики в разпределението на аминогрупите в тези две проби. Тези наблюдения се подкрепят от нашите FT-IR изследвания на адсорбирания пиридин за MCM-41(1). В спектъра на аминомодифицирана проба количеството терминални и водородно-свързани силанолни групи значително намалява, а в евакуирания обрзец при 523 К в спектъра се появяват характерни ивици от пропил и амино групи, което показва успешната амино модификация и стабилността на ковалентно свързани пропиламино групи на повърхността. Липсата на рефлекси за ибупрофен в XRD на натоварените мезопорести МСМ-41(1), (2) образци показва, че измиването е отстранило лекарственото вещество върху повърхността на носителя. В МСМ-41(3) обаче може да бъде регистриран кристален ибупрофен, вероятно разположен във вторични мезопори, образувани от агломерирани малки силикатни частици. Ибупрофенът, натоварен в мезопорите на МСМ-41(1), (2), (3), се определя количествено, като се използва термогравиметричен анализ след коригиране със съдържанието от адсорбирана вода и аминопропилните групи. Най-високият адсорбционен капацитет

за натоварване с ибупрофен е установен за MCM-41 (3) (54.9 %). Около 22 % от ибупрофена обаче се разлага до 470 К, което показва, че значителна част от ибупрофена е извън каналите, вероятно във вторичните мезопори. Количеството на натоварен ибупрофен в каналите, разлагащи се над 500 К, е относително по-ниско (33 %), отколкото в останалите проби. Успешното функционализиране с амино групи е показано и чрез FT-IR (Фиг. 41). Модифицирането с APTES на MCM-41(s), (l) и SBA-15(l) води до появата на ивици при 2929 и при 1540 cm⁻¹, които се свързват с образуване на аминопропилни групи на повърхността на мезопорестия силикат (Фиг. 41). Ивицата при 1710 cm⁻¹ регистрирана върху изходните и натоварени с ибупрофен мезопористи силикати се дължи на СООН групата на молекулата на ибупрофен, докато присъствието на ивицата при 1555 cm⁻¹ в спектрите на аминомодифицираните мезопорести силикати натоварени с ибупрофен (Фиг. 41) е показателна за образуването на СОО⁻ NH $_3^+$ връзка. Ивиците при 1463 и 2962 cm⁻¹, които са типични за CH и фенилни групи, също са регистрирани в спектрите на натоварени с ибупрофен аминомодифицирани образци.





Най-висок капацитет за натоварване с ибупрофен е определен за MCM-41(s)NH₂ (36.8 %) и за SBA-15(l) (34.9 %) (Таблица 15). Аминомодифицираният сферичен SBA-15(l) притежава по-нисък капацитет за ибупрофен (17.7 %). Едно от възможните обяснения е, че аминогрупите се отстраняват частично от повърхността по време на натоварването с ибупрофен, което е подкрепено и от данните за азотна физисорбция и елементен анализ. Броят на възможните адсорбционни центрове в мезопорите е намален. От друга страна, ниският капацитет може да бъде свързан с разпределението на адсорбционните центрове, например местоположението на силанолните групи в мезопорестия носител. Делът на микропорите в общия обем на порите на SBA-15 зависи от съотношението на дебелината на стената на порите към диаметъра на порите и може да достигне до 40 %, поради което част от силанолните групи се намират в тези микропори. Данните от азотна физисорбция (Таблица 15) за амино-модифицирания SBA-15(l) показват блокиране на микропорите, най-вероятно поради запълването им с аминогрупи. Следователно те са недостъпни за адсорбцията на ибупрофен.

Резултатите от освобождаването на ибупрофен от изходните мезопорести силикати и техните аминомодифицирани аналози са показани на Фиг. 42. Концентрацията на ибупрофен, освободен в SBF при pH = 7.4 като функция от времето, е определена чрез UV-Vis спектроскопия чрез проследяване на промените в абсорбцията при дължина на вълната от 264 nm през подходящи интервали от време. По-бързо освобождаване на ибупрофен е постигнато за изходните MCM-41(s), (l) (1 час) в сравнение с аминомодифицираните MCM-41(s), (l) силикати (Фиг. 42).



Фигура 42 Освобождаване на ибупрофен от изходните и аминомодифицирани сферичен MCM-41(s), (l) и сферичен SBA-15(l) (A) и от модифициран с различно количество аминогрупи сферичен MCM-41 (B)

Образуваната СОО⁻ - NH₃⁺ връзка между ибупрофена И функционалните групи на аминомодифицираните образци е по-здрава от тази между ибупрофена и силанолните групи на изходните силикати. Този ефект може да обясни по-бавната скорост на освобождаване на ибупрофен от аминомодифицирани образци в сравнение с изходните (Фиг. 42А). Освен това MCM-41(s) показва по-бавно освобождаване в сравнение с MCM-41(1). Резултатите от XRD и азотна физисорбция показват, че дори процедурата за натоварване с ибупрофен прави структурата на MCM-41(I) по-малко подредена, което може да обясни по-бързата скорост на освобождаване на ибупрофен. Друго възможно обяснение за по-ниската скорост на освобождаване може да бъде по-тесният размер на порите на мезопорестите носители след модификация (виж Таблица 15). Изходният SBA-15(1) показва по-висок адсорбционен капацитет за ибупрофен от МСМ-41, вероятно поради по-големия обем на порите (Таблица 15), дължащ се на неговата морфология и спецификата в неговата канална система от къси микропорести канали, които са лесно достъпни за ибупрофена или органичните молекули. За разлика от MCM-41, аминомодифицираният SBA-15(1) адсорбира по-малко количество ибупрофен и освобождаването е толкова бързо, колкото в изходния (Фиг. 42А). Както показват данните от азотна физисорбция, модифицирането на SBA-15(1) с APTES води до блокиране на микропорите, където се намират част от силанолните групи. Следователно, амино групите в микропорите са недостъпни за ибупрофена и в резултат на това капацитетът за адсорбция на амино модифицирания SBA-15(1)NH₂ е по-ниска. Друга възможна причина е, че размерът на мезопорите на SBA-15(1) е по-голям (около 6 nm) от този на пробите MCM-41 и следователно модификацията с аминогрупи на SBA-15(1) не може значително да попречи на освобождаването на ибупрофен чрез дифузия.

Най-висок адсорбционен капацитет е постигнат за MCM-41(3) (549 mg/g). MCM-41(1) и (2) показват малко по-нисък адсорбционен капацитет (385 и 420 mg/g). Въпреки това високият адсорбционен капацитет на МСМ-41(3) може да се дължи на адсорбцията на ибупрофен върху външната повърхност или във вторичните мезопори, както e локазано чрез XRD и TG експериментите. Концентрацията на първични аминогрупи в образците, определена чрез реакцията с нинхидрин, може да бъде свързана с тяхната способност за адсорбция на ибупрофен. Колкото повисоко е съдържанието на аминогрупи, толкова по-висока е адсорбционната способност. В съответствие с резултатите от TG и XRD 50 % освобождаването на ибупрофен е постигнато за 40 минути за МСМ-41(1), докато за МСМ-41(1) и (2) съответно за 120 и 60 минути (Фиг. 42В). Пълно освобождаване на натоварения ибупрофен за 24 часа е постигнато само за МСМ-41(1). Около 5-7 % от ибупрофена се задържа в МСМ-41(2) и (3) дори след 36 часа. Това може да се обясни със силното взаимодействие на карбоксилните групи на молекулата на ибупрофена с първичните амини на повърхността на силиката. От практическа гледна точка МСМ-41(1) притежава най-подходящите свойства поради високата си адсорбционна способност, бавното и пълно освобождаване на адсорбирания ибупрофен.

Установено е, че процедурата на синтез на мезопорести MCM-41 и SBA-15 материали определя тяхната стабилност при модификация на повърхността. Разликите в стабилността обаче не повлияват адсорбираното количество ибупрофен, но имат значителен ефект върху скоростта на освобождаване. Изходният MCM-41 с размер на частиците 100 nm показва по-бавно освобождаване на включеното лекарствено вещество. Модифицирането с аминогрупи има

адсорбция ибупрофен положителен ефект върху капацитета 3**a** на 3**a MCM-41** материали. Амино модифицираният МСМ-41 с размер на частиците 100 nm показва найвисоката адсорбционна способност и по-ниска скорост на освобождаване на ибупрофен в сравнение с амино-модифицирания МСМ-41 с по-големи частици. За първи път е показано, че сферичният SBA-15 е подходящ лекарствен носител и неговата адсорбционна способност за ибупрофен от 349 mg/g е много близка до най-високата стойност от 368 mg/g, получена за амино-модифициран MCM-41 със 100 nm размер на частиците. Най-подходящ носител е получен чрез модифициране на изходния силикат с аминопропилтриетоксисилан в количествено съотношение, отговарящо на повърхностните силанолни групи. Натоварването и освобождаването на ибупрофен може да се контролира чрез правилната функционализация на повърхостта на мезопорестите силикати. Реакцията с нинхидрин е приложена за количествено определяне на първични амини в хетерогенна фаза и установихме добра корелация между съдържанието на аминогрупи в модифицираните МСМ-41 материали и тяхната способност за адсорбция на ибупрофен.

3.2.1.2. Модифицирани с карбоксилни групи сферични мезопористи силикати като носители на лекарства

Разработен е нов метод за функционализиране с СООН на МСМ-41 и SBA-15 посредством реакцията с отваряне на пръстена с янтарен анхидрид в среда на толуен. Лекарственото вещество сулфадиазин е избрано за тестова молекула (Схема 3) поради подходящото присъствие на функионални групи за свързване с СООН на модифицираните материали. Освен тоава се смята, че размерът на лекарството (1.0 nm x 0.5 nm) е подходящ за капсулиране в порите на функционализираните МСМ-41 и SBA-15 мезопорести носители.



Схема 3 Молекула на сулфадиазин

В настоящото изследване е разработен нов метод за следсинтезна модификация с карбоксилни групи на сферични MCM-41 и SBA-15 силикати. Процедурата включва първи етап на модифииране с 3амино-пропилтриетоксисилан, последвана от реакция с янтарен анхидрид в присъствие на толуен (Схема 4).



Схема 4 Процес на получаване на функционализирани с карбоксилни групи мезопорести силикатни наночастици

Двуетапната процедура за модификация доведе до значително намаляване на специфичната повърхност и размера на порите и за двата типа материали (Таблица 18). Този ефект е по-изразен за MCM-41COOH поради по-малкия размер на порите на изходния материал.

Габлица 18 Физикохимични свойства	на изходните, амино	и карбоксилно	модифицираните	сферични
Μ	СМ-41 и SBA-15 мат	ериали		

			-	
Образци	a _o ^a (nm)	S _{BET} (m²/g)	размер на порите (nm)	zeta-потенциал (mV)
MCM-41	4.4	1175	2.7	-12.4 ± 0.4
MCM-41NH ₂	4.2	570	2.2	-
MCM-41COOH	3.7	412	1.9	-22.7 ± 0.5
SBA-15	10.2	878	5.5	-24.9 ± 0.8
SBA-15NH ₂	10.1	477	5.1	-
SBA-15COOH	8.2	300	5.1	-29.1 ± 2.1

^а параметър на елементарната клетка ($a_0 = 2d_{100}(3)^{-1/2}$).

Процесът на модифициране с амино и карбоксилни групи не влияе на сферичната морфология на MCM-41 и SBA-15 материалите, както се вижда от ТЕМ изображенията (Фиг. 43).



Фигура 43 ТЕМ изображения на модифицирани с карбоксилни групи сферични MCM-41 (А и В) и SBA-15 (С и D)

Образуването на карбоксилни групи е доказано чрез ATR FT-IR (Фиг. 44). Успешното модифицирането на MCM-41 и SBA-15 с аминопропил триетокси силан се свързва с появата на ивици при 1597, 1547 и 1634 сm⁻¹. Симетричните и асиметричните вибрационни ивици за модифицираните с карбоксилни групи силикати при 1555 и 1411 сm⁻¹ са характерни за карбоксилатни (-COO⁻) групи. Ивицата при 1626 сm⁻¹ е регистрирана само в спектъра на MCM-41COOH и може да бъде свързана с наличието на -NH-C=O групи, силно свързани с водородни връзки. В спектъра на MCM-41COOH се появява допълнителна ивица при 1697 сm⁻¹, която може да бъде отнесена към -COOH групи, свързани с водородни връзки. Това е индикация за факта, че броят на карбоксилните групи е по-голям и те са в непосредствена близост и могат да взаимодействат помежду си или със съседните силанолни групи. Рамото при 1717 сm⁻¹ е характерно за недисоциирани, "свободни" карбонилни групи.



Фигура 44 ATR FT-IR спектри на изходните, амино и карбоксилно-модифицирани MCM-41 и SBA-15 материали

Количеството на органични групи е определено чрез TG анализ. Установихме, че количеството на аминогрупите е съответно 2.3 тегл.% и 3.1 тегл.% в MCM-41 и в SBA-15, а след модифициране с карбоксилни групи съответните стойности са 2.3 и 3.0 тегл.%. Измерванията на зета-потенциала и на двата типа изходни и карбоксилно модифицирани материали показват отрицателни стойности (Таблица 19). Както е показано, зета потенциалът е по-отрицателен за карбоксилните модифицирани силикати, отколкото стойностите за изходните. Този резултат може да се разглежда и като индикация за ефективното функционализиране с карбоксилни групи на силикатните носители. Резултатите от определянето на размера на частиците на образците, натоварени със сулфадиазин, показват, че MCM-41 материалите са по-устойчиви на агломериране при карбоксилна модификация и процедура на натоварване с лекарства, отколкото тези на SBA-15 (Таблица 19).

Таблица 19 Физико-химични свойства на натоварен	ните със сулфадиазин изходни и карбоксилно
модифицирани МСМ-41 и	I SBA-15 материали

Образи	размер (nm)	индекс на полидисперсност	zeta- потензиал (mV)	натоварване с лекарство ^а (%)
MCM-41-SD	480.5	0.43	-10.4 ± 2.0	39.05
MCM-41COOH-SD	603.9	0.55	$+ 3.5 \pm 0.1$	49.78
SBA-15-SD	938.7	0.97	-20.3 ± 2.5	53.60
SBA-15COOH-SD	1740.3	0.95	$+ 1.8 \pm 0.7$	52.40

^а изчислено от TG анализ.

Освен това, индексът на полидисперсност не се увеличава значително при модификация на MCM-41 и тясното разпределение на частиците по размер се запазва. Средният размер на частиците на SBA-15 материалите значително се е увеличил след модификация, което показва по-висока тенденция към агломерация. Измерванията за полидисперсност показват, че и двата SBA-15 материала включват фракции с размер от 0.9 до 5 µm. Индексът на полидисперсност за изходния SBA-15 е около два пъти по-висок от този за MCM-41 и модификацията води само до леко намаляване.

Установено e че немодифицираният MCM-41 може ла адсорбира 39.05 тегл % сулфадиазин. Модификацията на МСМ-41 с карбоксилни групи води до натоварване на по-голямо количество адсорбиран сулфадиазин (49.78 тегл. %). Модификацията с карбоксилни групи обаче не е оказала положителен ефект върху адсорбционната способност на сулфадиазин в случая на SBA-15. Изходният и карбоксилно модифицираният SBA-15 притежава близка адсорбционна способност за сулфадиазин (53.63 тегл. % за SBA-15 и 52.40 тегл. % за SBA-15COOH). Близката адсорбционна способност на двата образеца (SBA-15 и SBA-15СООН) се дължи на наличието на микропори в случай на нефункционализиран SBA-15 и на по-силните адсорбционни центрове в случая на функционализирания SBA-15COOH.

Капацитетът на адсорбция на SBA-15COOH за сулфадиазин е по-висок (52.4 тегл. %) в сравнение с MCM-41COOH (49.78 тегл. %), но не толкова, колкото би могло да се очаква поради по-големия размер на порите на SBA-15. Причината за високата адсорбция при MCM-41COOH е електростатичното свързване между сулфадиазина и СООН групи върху външната повърхност на MCM-41COOH и допълнително свързване във вторичните мезопори, изградени между силикатните MCM-41 наночастици.

Наличието на електростатично свързан сулфадиазин се доказва и чрез образуването на СОО-NH₃⁺ групи в ATR FT-IR спектрите (1545 cm⁻¹) на образци, натоварени със сулфадиазин (Фиг. 45).

Изходните и натоварени със сулфадиазин МСМ-41 силикати показват спектър, подобен на този на свободен сулфадиазин. Наблюдаваните типични ивици на сулфадиазин при 1652 (δ -NH₂), 1577 (υ_{CC} от ароматния пръстен), 1490 ст⁻¹ (δ_{CCH} от ароматен пръстен) и при 1443 ст⁻¹ и 1411 ст⁻¹ (δ_{CCH} и δ_{HCN} на пиримидинов пръстен, съответно) показват, че сулфадиазинът може да бъде физически адсорбиран в каналите или на външната повърхност на МСМ-41. Наличието на ивица при 1550 ст⁻¹ се свързва с електростатично свързан сулфадиазин и образуването на СОО-NH₃⁺ групи.

Взаимодействието на сулфадиазина с карбоксилните групи от модифицирани носители се показва и чрез измерванията на зета потенциала. Значително увеличение на зета-потенциала се наблюдава и за двата вида модифицирани материали, натоварени с лекарствено вещество, съответно +3.5 и +1.8 mV за МСМ-41СООН и SBA-15COOH (Таблица 19).



Фигура 45 ATR FT-IR спектри на натоварените със сулфадиазин МСМ-41 и МСМ-41СООН образци Резултатите от освобождаването на сулфадиазин от изходните мезопористи силикати и техните карбоксилни модификации са показани на Фиг. 46. Сулфадиазинът се освобождава бързо от немодифицирани силикати (МСМ-41 и SBA-15), като за 4 часа се е освободило приблизително цялото количество сулфадиазин. Този факт може да се обясни като се вземе предвид, че водородната връзка между сулфадиазин и изходните мезопорести силикатни материали е относително слаба. Побавна скорост на освобождаване се наблюдава от карбоксилно модифицираните МСМ-41- СООН и SBA-15-СООН образци. Образуваната СОО⁻-NH₃⁺ връзка между сулфадиазин и карбоксилните групи на модифицираните мезопористи проби е по-силна от тази между сулфадиазин и силанолни групи на изходните силикати.



Фигура 46 *In vitro* освобождаване на сулфадиазин от изходния и карбоксилно модифициран сферичен MCM-41 (A) и сферичен SBA-15 (B) (± SD, n = 3)

По този начин процесът на освобождаване на лекарството се контролира главно от функционалността на носителя, а не от размера на порите.

Цитотоксичната активност на немодифицираните и функционализираните със СООН гупи носители е оценена спрямо клетъчна линия Caco-2 след 72 h непрекъсната експозиция, използвайки МТТ анализ. Резултатите показват, че свободният сулфадиазин показва ниска цитотоксичност и използваните мезопорести носители не увеличават цитотоксичния ефект на натоварените образци.

Разработена е двустъпкова процедура за получаване на модифицирани с карбоксилни групи мезопорести МСМ-41 и SBA-15 силикати. Методът позволява прилагането на меки условия, съчетани с по-малко токсични реагенти. Модификацията на повърхността с карбоксилни групи доведе до по-висока степен на натоварване на сулфадиазин при карбоксилно модифицирания МСМ-41СООН (~ 50 тегл. % срещу 39 тегл. % за МСМ-41), докато не се наблюдава разлика за SBA-15 и SBA-15COOH. Изследванията за in vitro освобождаване на сулфадиазин показват удължено освобождаване на лекарственото вещество 38 функционализираните мезопорестите носители. Новият метод за модифициране с карбоксилни групи на мезопорестите носители не повишава тяхната цитотоксичност спрямо клетъчна линия Сасо-2, което предполага, че получените модифицирани носители са биосъвместими.

3.2.1.3. Приготвяне на натоварени с ресвератрол нанопорести силикатни материали с различна структура

Биофлавоноидите са природни полифенолни съединения, които са потенциални кандидати за лекарства поради редица доказани фармакологични ефекти като: антиоксидантен, противовъзпалителен, противотуморен и други. Ресвератролът (R) (Схема 5) е биофлавоноид и природен антиоксидант със силни противовъзпалителни и антипролиферативни свойства, който може да бъде изолиран от гроздето, ядките, плодовете и червеното вино. Той е изключително фоточувствително съединение с ниска химическа стабилност, което ограничава полезните му терапевтични ефекти. По този начин натоварването на ресвератрол в нанопорести силикатни системи може да го стабилизира и да го предпази от разграждане. Като носители на природното вещество ресвератрол са използвани нанопорести силикатни материали с различна морфология, топология и разпределение на порите, като мезопорести силикати (сферичен MCM-41 и KIL-2) и наноразмерен зеолит BEA. Чрез реакция в твърда фаза биологично-активното вещество резвератрол се натоварва в избраните носители. Избраният

метод постига едновременна аморфизация и натоварване на слабо разтворимото във вода лекарствено вещество ресвератрол като алтернатива на конвенционалния метод за нанасяне от разтвор. Допълнитено предимство на метода е, че цялото количество добавено лекарствено вещество остава върху носителя без загуби при приготвянето.



Схема 5 Цис- и транс-ресвератрол

Данните от XRD за KIL-2 и MCM-41 потвърждават формирането на типичната за тези материали мезопореста структура (Фиг. 47). Регистрираните дифракционни пикове при $^{\circ}2\Theta = 7.6$ и 22.4 са типични за структурата на зеолит BEA. След "смилане" на изходния ресвератрол се наблюдава намаляване на интензитета на неговите рефлекси (58 % в сравнение с изходния) в XRD поради неговата значителна аморфизация. Наличието на кристална фаза от ресвератрол се регистрира за всички натоварени с лекарствено вещество образци, независимо от метода на натоварване, което е доказателство, че ресвератролът не само се натоварва в порестите канали, но и на външната повърхност на малките наночастици или в кухините между частиците.

Според SEM анализите размерът на BEA зеолитните кристалити е около 40-50 nm. Изображенията показват, че частиците образуват агломерати от 100-150 nm и се образуват мезопори между тях. Натоварването с ресвератрол води до по-голямо намаляване на интензитета на XRD рефлексите от очакваното 50 % (32 % за R/MCM-41(SS), 40 % за R/BEA(SS) и 37 % за R/KIL-2(SS)). Сравнявайки тези данни с натовареното количество, определено чрез TG анализ, можем да заключим, че значителна част от ресвератрола е в аморфна форма, която не се регистрира чрез XRD.





Текстурните параметри на образците след натоварване на ресвератрол се променят значително (Таблица 20А, В). Наблюдаваното намаляване на повърхността и обема на порите е показателно за частично запълване на порите за МСМ-41 и КІL-2 след натоварване на лекарственото вещество чрез твърдофазна реакция (Таблица 20А). Промяната в изотермите на натоварения с ресвератрол зеолит ВЕА е индикация за запълване на микропорите, или по-скоро за тяхното запушване (Таблица 20В). И за двата мезопорести носителя, натоварени с ресвератрол от етанолов разтвор, се наблюдава и частично запълване на порите.

Таблица 20А Физико-химични свойст	ва на KIL-2 и MCM-41 1	и техните формулировки	с ресвератрол
-----------------------------------	------------------------	------------------------	---------------

Образци	S _{BET} (m²/g)	диаметър на порите (nm)	обем на порите (cm ³ /g)	натоварен ресвератрол ^а (тегл.%)
MCM-41	1175	2.7	0.97	-
RES/MCM-41(S)	320	2.5	0.26	39.8
RES/MCM-41(SS)	306	2.5	0.27	46.6
KIL-2	664	15.2	1.28	-
RES/KIL-2(S)	320	9.8	0.72	35.8
RES/KIL-2(SS)	232	10	0.52	48.3

^а оределено чрез ТG анализ.

Таблица 20В Текстурни и физико-химични свойства на натоварените с ресвератрол формулировки на базата на зеолит ВЕА

Образци	BET (m²/g)	общ обем на порите (nm)	обем на мезопорите (cm ³ /g)	обем на микропорите (cm ³ /g)	натоварен ресвератрол ^а (тегл.%)
BEA	761	0.46	0.34	0.12	-
R/BEA(S)	34	-	n.d.	-	48.4
R/BEA(SS)	18	0.04	n.d.	-	49.2

^а оределено чрез ТG анализ.

FT-IR спектърът на R показва три характерни интензивни ивици при 1606, 1585 и 1384 сm⁻¹, дължащи се на трептения на двойни CC връзки в ароматни и олефинови групи и на CC връзки в пръстен, съответно (Фиг. 48). След натоварване в структурата на силиката/зеолита може да се наблюдава леко изместване на ивиците на ресвератрола, дължащи се на взаимодействие на C=C в ресвератрола със силиката/зеолита. Най-силно изразени промени се наблюдават в случая на BEA зеолит, приготвен чрез реакция в твърдо състояние, като се запазва транс-конфигурацията по време на натоварване.



Фигура 48 ATR FT-IR спектри на ресвератрол и натоварените с ресвератрол образци, приготвени чрез реакция в твърда фаза (А) и в разтвор (В)

Адсорбираното количество ресвератрол е оценено чрез термогравиметричен анализ (TGA), като се има предвид загубата на тегло при нагряване на натоварените с ресвератрол формулировки (Таблици 20 A, B). С изключение на мезопорестите силикати, натоварени от разтвор на етанол, при всички образци се регистрира почти пълно натоварване с използваното количество лекарствено вещество. Този резултат е показателен за високата ефективност на процедурата в твърда фаза за получаване на системи за доставка на лекарствени вещества. По-ниската адсорбционна способност както за R/MCM-41(S), така и за R/KIL-2(S) в сравнение с ВЕА зеолит, може да се обясни с разликата в разпределението на размера на порите. Много по-големият размер на мезопорестите канали и

съответно по-големият обем на порите предполагат по-лесна дифузия на ресвератрол извън каналната система, когато натоварването се извършва в разтвор.

Профилите за освобождаване на натоварените с ресвератрол системи са представени на Фиг. 49.



Фигура 49 Профили на освобождаване на ресвератрол от доставящи системи на основата на МСМ-41 (A), KIL-2 (B) и BEA (C), получени чрез реакция в твърда фаза и от разтвор

Пълното освобождаване на ресвератрол е постигнато за около три часа за всички системи, натоварени с ресвератрол, независимо от метода на приготвяне. Свободният ресвератрол и дори ресвератролът, третиран чрез "смилане", но ненатоварен върху носителите, се разтваря по-бавно в сравнение с този, натоварен в нанопорестите системи. Това показва, че избраните носители и процедурите за натоварване значително улесняват разтварянето му. При използване на KIL-2 като носител (Фиг. 49В) се наблюдават почти еднакви профили на освобождаване и при двата метода на приготвяне, което може да се обясни с наличието на много по-големи мезопори (Таблица 20), образувани от наночастиците на KIL-2. При MCM-41 (Фиг. 49А) и зеолит ВЕА (Фиг. 49С) методът на натоварване чрез реакция в твърдо състояние осигурява по-бързо освобождаване в сравнение с формулировките, приготвени в етанолов разтвор. При натоварване на биологично-активното вещество чрез реакция в твърда фаза една част от него се разполага най-вероятно върху външната повърхност и осигурява по-бързо му освобождаване. Наличието на по-тесни канали на порите в зеолитния носител е причината за по-ниската скорост на доставяне на ресвератрол от него, в сравнение с MCM-41 и KIL-2, когато лекарството се натоварва от разтвор. Аморфизацията на ресвератрола по време на твърдофазната процедура също допринася за по-лесното му освобождаване. Натоварването на ресвератрол върху нанопорести MCM-41 и KIL-2 силикати и върху наноразмерен ВЕА зеолит по два различни метода (в твърдо състояние и от разтвор на етанол) доведе до близка степен на натоварване на антиоксиданта. Имайки предвид профилите на освобождаване, всички формулировки показват по-добра разтворимост на ресвератрол в със свободния ресвератрол, независимо от носителя И сравнение метода на натоварване. Процесът на *in vitro* освобождаване при pH = 7.4 показва по-бързо доставяне на ресвератрол от МСМ-41 и ВЕА, приготвени чрез процедурата в твърда фаза, в сравнение с тези, приготвени от етанолов разтвор. Освобожлаването на ресвератрол от лвете KIL-2 формулировки е еднакво бързо независимо от метода на зареждане. Този ефект може да бъде свързан с различната структура на порите на носителите. Във всички системи се стабилизира биоактивната транс-форма на ресвератрола. Използваната процедура на приготвяне на формулировки чрез реакция в твърда фаза изглежда много ефективна за натоварване на биологично-активни вещества поради запазване на цялото количество натоварено лекарствено вешество и допълнително се подобрява разтворимостта му поради аморфизация при процедурата.

3.2.1.4. Получаване на ефективна система за достяне на кверцетин на базата на Znмодифицирани мезопорести MCM-41, SBA-16 и SBA-15 силикати

Кверцетинът (Схема 6) е естествен флавонол, който може да бъде изолиран от ябълките, виното, плодовете и др. Той е задълбочено изучаван поради неговите биологични и фармацевтични свойства и потенциални медицински приложения. Данните от неговото изследване нараснаха бързо в литературата през последните десет години поради ролята му в лечението и профилактиката на редица заболявания. Флавонолите показват важни биологични и фармакологични свойства, като противотуморни, противовъзпалителни, антидиабетни, антивирусни, антиалергични, антимутагенни и др. Използването на кверцетина обаче е затруднено поради ниската му водоразтворимост и голяма нестабилност в неутрална и алкална среда. Приложени бяха различни подходи за изготвяне на подходящи системи за доставка в зависимост от целевото място. Образуването на комплекси между кверцетина и изходните силикати или Zn-модифицирани MCM-41, SBA-15 и SBA-16 мезопорести силикати е изследвано за първи път. Изучени са свойствата на *in vitro* освобождаване на биологично-активното вещество от получените системи за доставяне по отношение на евентуалното им приложение като дермални формулировки.



Схема 6 Структура на молекулата на кверцетин

За получаване на доставящи системи на кверцетин синтезираните MCM-41 и SBA-16 мезопорести силикатни материали са следсинтезно модифицирани с различни количества Zn (2, 4%) чрез импрегниране с оглед изследване влиянието на количеството метални йони върху свойствата им като потенциални носители на лекарствени вещества. Получените образци са означени, като SBA-16xZn и MCM-41xZn, където x=2 или 4. Получените образци са натоварени с кверцетин чрез импрегниране с омокряне и означени като SBA-15Qu, SBA-16Qu, MCM-41Qu, SBA-15ZnxQu, SBA-16ZnxQu, MCM-41ZnxQu, където x=2 и 4%.

Резултатите от прахова рентгенова дифракция при малки ъгли на изходните силикатни материали показват типични рефлекси, характерни за MCM-41, SBA-15 и SBA-16 материали. За носителите модифицирани с Zn се наблюдава леко намаляване на интензитета на рефлексите, което говори за намаляване на структурната подреденост. Въпреки това не са наблюдавани характерни за кристален цинков оксид при големи ъгли рефлекси. Значително по-голямо намаление на интензитета се наблюдава за натоварени с кверцетин (Qu) изходни и модифицирани мезопорести силикати, което може да бъде обяснено не само с намаляването на количеството силикат в изследваната проба, но и с ефекта на запълване на порите с кверцетин.

Праховите рентгенови дифрактограми, снети при големи ъгли, на натоварените с кверцетин изходни и цинк съдържащи силикатни носители са представени на Фиг. 50. Характерните за кверцетина рефлекси се наблюдават при всички проби, което показва, че кверцетинът не е само в порите, а и на външната повърхност на частиците или в междучастичкивото пространство.



Фигура 50 XRD на кверцетин, натоварен в изходните силикати и модифицираните с Zn MCM-41, SBA-16 и SBA-15 формулировки в сравнение с чист кверцетин

Три различни форми на кверцетин (дихидрат (P-1), монохидрат (P21/c) и анхидрид (P21/a)) могат да бъдат различени чрез направените симулирани рентгенографски изчисления от Cambridge Structural Database. При всички натоварени с кверцетин образци, без значение дали са модифицирани с Zn или не, кверцетинът се регистрира под формата на анхидрид. Това се дължи на неговата прекристализация в етанол по време на процедурата на натоварването му в силикатните носители. Този ефект е доказан чрез прекристализация на изходния кверцетин дихидрат в етанол и последващото му *in situ* термично третиране при различни температури до 393 К (Фиг. 51). От направените изследвания може да се види, че кверцетинът е кристализирал в анхидридна форма при изпаряване на еталона още при стайна температура, а с повишаване на температурата се подобрява само кристалността.





Значителната промяна в текстурните параметри (Таблица 21), като повърхност и общ обем на порите, на натоварените с кверцетин образци се дължи на запълване на порите с кверцетин. Модифицирането с Zn води до намаляване на специфичната повърхност и поровия обем с около 30 %. Модифицирането може да доведе до формирането на цинкоксидна фаза в каналчетата на мезопорестия силикат. SBA-16 има значително по-тесни входове на порите, които могат да бъдат блокирани от ZnO наночастици, в резултат на което би се възпрепятствало навлизането на Zn или кверцетин в тях. Регистрирането на ZnO частици с прахова рентгенова дифракция е невъзможно поради ниското им съдържание в пробата и малкия им размер (под 5 nm). Изглежда че, въпреки че модификацията на Zn не води до блокиране на каналите на SBA-15 (Таблица 21В), тя възпрепятства проникването на кверцетин в каналите, вероятно поради силното взаимодействие на Zn с кверцетин на входовете на порите.

квердетин мезонорести меся-чт был-то силикати и коли тество на натоварен квердетин и освоооден 24								
Образци	$S_{BET} (m^2/g)$	обем на порите (cm ³ /g)	диаметър на порите (nm)	съдържание на кверцетин (тегл.%)	освободен Zn ^a (%)			
SBA-16	787	0.49	3.6	-	-			
SBA-16Zn2	522	0.36	4.6	-	-			
SBA-16Zn4	469	0.34	4.8	-	2.5			
SBA-16Qu	276	0.21	3.5	41.1	-			
SBA-16Zn2Qu	209	0.16	4.6	43.1	100			
SBA-16Zn4Qu	203	0.16	4.6	45.0	43			
MCM-41	1175	1.00	2.7	-	-			
MCM-41Zn2	1005	0.99	2.7	-	-			
MCM-41Zn4	977	0.90	2.7	-	-			
MCM-41Qu	249	0.20	-	35.0	-			
MCM-41Zn2Qu	222	0.25	-	41.8	95			
MCM-41Zn4Qu	278	0.29	2.3	36.6	92			

Таблица 21А Текстурни параметри на немодифицираните, Zn-функционализирани и натоварени с кверцетин мезопорести MCM-41 SBA-16 силикати и количество на натоварен кверцетин и освободен Zn

^а *In vitro* освобождаване на Zn в буфер с pH=5.5.

Образци S _{BET} (m ² /g)		обем на порите (cm ³ /g)	диаметър на порите (nm)	съдържание на кверцетин (тегл.%)
SBA-15	870	1.10	6.0	-
SBA-15Zn2	849	1.06	5.8	-
SBA-15Zn4	671	0.91	5.9	-
SBA-15Qu	163	0.23	5.8	41.8
SBA-15Zn2Qu	260	0.43	5.5	43.7
SBA-15Zn4Qu	233	0.38	6.0	45.5

Таблица 21В Текстурни параметри на изследваните SBA-15 образци и съдържание на кверцетин в изходните и Zn-функционализирани SBA-16 образци и количество на натоварен кверцетин

С цел изясняване на взаимодействието на молекулата кверцетин с мезопорестите носители всички натоварени образци са изследвани чрез ATR-FTIR (Фиг. 52). FTIR изследванията (Фиг. 52A) показват, че изходният кверцетин е смес от анхидридна и дихидратна форма, което беше установено и чрез XRD. Въпреки сходството в спектрите на дихидратната и анхидридната форма, те могат да бъдат ясно разграничени. В областта на вибрационните трептения от ароматния пръстен ивиците в анхидридна форма (1616, 1594, 1552, 1511, 1456 и 1430 ст⁻¹) изглежда се изместват към по-голяма дължина на вълната (1606, 1558, 1519, 1463 и 1450 ст⁻¹). В дихидратна форма δ С-ОН ивицата на фенолните групи се измества до 1380 ст⁻¹ в сравнение с тази на безводен кверцетин при 1350 ст⁻¹ . След натоварването на кверцетин в MCM-41 се наблюдават отмествания на ивиците при 1655 сm $^{-1}$ и 1600 cm⁻¹. Освен това се увеличава интензитетът на ивицата за ОН на феноли около 1360 cm⁻¹, което говори за взаимодействие между силанолните групи на МСМ-41 и фенолните групи на кверцетина, което води до загуба на вътрешномолекулна връзка между ароматния и пироновия пръстен. Спектралните характеристики за SBA-16Qu са сходни с тези за MCM-41Qu (Фиг. 52B, С). В присъствие на Zn обаче спектърът е различен. За детайлно изследване на взаимодействието кверцетин-цинк при процедурата на импрегниране с Zn е приложена същата процедура за получаване на Qu:Zn, в същото съотношение и в отсъствие на носител (Qu:Zn=7 %) (Фиг. 52D). В спектъра на Qu:Zn=7 % слабото отместване на ивиците за v_(C=O) и v_(C=C) доказва координирането на Zn към кверцетина. Освен това се появяват нови ивици при 1456 и 1207 ст⁻¹, което показва, че поне една ОН група участва в координирането. За Qu:Zn=1:1 комплекса v_(C=O) ивицата е значително по-слабо интензивна, докато се появява нова ивица при 1272 сm⁻¹, отговаряща за $v_{(C-O)}$. Това предполага, че координирането на металния йон се осъществява между карбонилна група и ОН група на цикъл С (Схема 6). Отместванията на ивиците за С=С от ароматния пръстен са по-ясно изразени, което предполага по-силна координация. В спектрите на Zn модифицираните SBA-16 образци се наблюдава появата на слабоинтензивни ивици при 1492, 1461 и 1265 cm⁻¹, свързващи се с формирането на Znкверцетин комплекс с участието на ОН и С=О групите.

В заключение, ATR-FTIR спектроскопските изследвания доказват, че при немодифицираните мезопорести силикати кверцетинът е координиран посредством свойте фенолни групи към силанолните групи от силикатната матрица чрез водородни връзки. В присъствие на Zn на повърхността на силиката или под формата на наночастици в порите се образува комплекс Znкверцетин основно чрез фенолни групи. Интересно е да се отбележи, че в случай на Zn модифициран SBA-16, кето групата от молекулата на кверцетина също участва в координацията, вероятно в резултат на по-силно взаимодействие. В FTIR спектъра на SBA-15Qu се наблюдава намаляване на интензивността на ивиците – при 1456, 1430 и 1288 cm⁻¹, което се свързва с взаимодействие на кверцетина със силанолните групи. FT-IR спектърът на SBA-15, модифициран с 2 % Zn и натоварен с кверцетин, е доста подобен на този на изходния SBA-15Ou (Фиг. 52D). Въпреки това, за съдържащия 4 тегл. % Zn образец се наблюдава разцепване на ивицата при 1456 cm⁻¹, свързана с вибрации на ароматните C=C на 1462 и 1448 cm⁻¹. Основната спектрална промяна обаче е изчезването на широката, средноинтензивна ивица (δ C-OH) на фенолите при 1350 cm⁻¹. Всички тези промени разкриват, че основно ароматният пръстен (В-пръстен) на кверцетина се влияе от взаимодействието със силикатния носител. Тъй като С пръстенът е фиксиран, вероятно конформацията на молекулата на кверцетина също се променя (въртене на В пръстена по С-С връзката). Като се вземат предвид всички спектрални промени по-горе, изглежда, че доминиращото взаимодействие между Zn на кверцетина настъпва чрез -ОН групи на ароматен В-пръстен, за разлика от модифицирания с 4 % ZnSBA-15, където образуването на Zn-кверцетиновия комплекс включва C=О групата и -OH групите на С-пръстена или А-пръстена. В заключение, FT-IR спектроскопските изследвания показват, че върху немодифициран мезопорест силикат кверцетинът се координира чрез своите фенолни ОН

групи към силанолните групи на силикатната матрица чрез водородно свързване. В присъствието на цинк, включен на повърхността на силикатните стени или като наночастици в каналите, се образува цинк-кверцетинов комплекс. Кверцетинът е натоварен върху мезопорестите носители чрез импрегниране с омокряне. Количеството на натоварения кверцетин беше определено чрез термогравиметричен метод и за всички образци беше устаноено натоварване от 35 - 45 тегл. % кверцетин (Таблица 21).



Фигура 52 ATR FT-IR спектри на кверцетин и натоварени с кверцетин Zn-MCM-41, Zn-SBA-16 и Zn-SBA-15

Освобождаването на кверцетин (Фиг. 53) е изследвано в буфер при pH = 5.5, което е типично за дермалните формулировки. Натоварените с кверцетин мезопорести MCM-41 и SBA-16 силикати показват освобождаване на 77 % кверцетин за 30 минути, докато за цинк-съдържащи силикатни носители той е около 40 %. Пълно освобождаване на кверцетин се постига за 6 часа за немодифицирани MCM-41 и SBA-16 материали, както и за 4 % цинк съдържащия MCM-41. Изходният SBA-15 също се характеризира с първоначално бързо освобождаване, което е почти 60 % през първите 30 минути (Фиг. 53). За разлика от натоварения с кверцетин изходен SBA-15 силикат, модифицираните с Zn образци показват по-бавно освобождаване на кверцетин. Пълното освобождаване на кверцетин обаче се постига в рамките на 4 часа за всички проби. Тези разлики в профилите на освобождаване на Zn модифицираните образи могат да се отдадат на образуването на комплекси Zn-кверцетин. Образуването на водоразтворими комплекси Zn-кверцетин се потвърждава и от факта, че при същите експериментални условия почти не се наблюдава освобождаване на Zn от SBA-15Zn2 и SBA-15Zn4. След натоварване с кверцетин освобождаването на Zn се увеличава рязко (Таблица 21А) до 65.5 тегл. % за SBA-15Zn4Qu и до 100 тегл. % за SBA-15Zn2Qu.



Фигура 53 Профили на *in vitro* освобождаване за изходния силикат и цинк модифицирани SBA-16, MCM-41 и SBA-15 при pH = 5.5

Освен това, пълното освобождаване не може да бъде постигнато с формулировки на основата на Zn-SBA-16. Последното може да се обясни с бимодалната структура на порите на SBA- 16, състояща се от по-тесни входове на порите и по-големи кухини и поради формиране на комплекси с цинка. Кверцетиновите молекули, проникващи в по-големите пори, реагират с цинковите наночастици и тяхното освобождаване се затруднява от по-тесните входове.

увеличава Освобожлаването на шинк също ce значително при натоварване С кверцетин. Освобождаването на Zn от SBA-16Zn4 е 0.05 mg/l, което съответства на 2.5 тегл. % от общото съдържание на цинк. Въпреки това, в образците натоварени с кверцетин освободеното количество цинк значително се увеличава (Таблица 21А) до 43-100 тегл. %. Този ефект може да бъде свързан и с образуването на Zn-кверцетинов комплекс, което прави металното съдържание в силикатния носител разтворимо. Разтварянето на цинка е по-високо за Zn-SBA-16, отколкото за Zn-MCM-41. Това наблюдение е в съответствие с данните от FT-IR, предполагащи образуването на Znкверцетинов комплекс предимно за SBA-16. Това може да се обясни с образуването на по-голямо количество цинкови йони (=Si-O-Zn-O-Si=), включени в структурата на MCM-41, доказано с UV-Vis спектри.

Липсата на токсичност е важно изискване за всички материали, използвани при разработване на лекарство-доставящи системи. Потенциалът за цитотоксичност на мезопорестите носители е определен спрямо две човешки клетъчни линии, а именно незлокачествен НЕК-293 и злокачествен HUT-78. Двете клетъчни линии са избрани, за да се направи разлика между потенциала за инхибиране на растежа на тестваните системи и свободното лекарствено вещество срещу нетуморогенни и злокачествени клетъчни линии. НЕК-293 клетки представляват неракови епителни клетки, докато HUT-78 е подходящ модел за кожен Т-клетъчен лимфом (CTCL). Съответните ефективни стойности на IC₅₀ са обобщени в Таблица 22.

Ненатоварените силикатни частици не предизвикат значително намаляване на клетъчната жизнеспособност на немалигнена клетъчна линия НЕК-293 дори при най-високата доза от 1 mg/ml. Цитотоксичността на натоварените с кверцетин мезопорести наночастици се определя на същите клетъчни линии както и изходните силикатни частици и се сравнява с ефекта върху клетъчната пролиферация на свободно лекарствено вещество. Кверцетинът и неговите формулировки на основата на SBA-15 и SBA-15Zn2 не показват инхибиращ ефект върху клетъчната пролиферация на немагнитни НЕК-293 клетки. Натовареният с кверцетин SBA-15Zn4 причинява

унищожаване на 49 % от третираните клетки, но дори и при най-високата тествана концентрация IC₅₀ не бяха достигнати.

Клетъчна		Ι	C ₅₀ (µM)	
линия	кверцетин	SBA-15Qu	SBA-15Zn2Qu	SBA-15Zn4Qu
HEK-293	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
HUT-78	174.8	95.14	91.3	26.5

Таблица 22 Ефективни концентрации на тестваните формулировки с кверцетин спрямо свободното лекарствено вещество

За разлика от това, при злокачествени клетки HUT-78 всички тествани състави проявяват ясни зависимости на цитотоксичния ефект от концентрацията. Тези резултати показват, че натоварените с кверцетин SBA-15 и SBA-15Zn2 формулировки се характеризират с висока селективност срещу злокачествени клетки и не са вредни за нормалните клетки. В допълнение към тяхната селективност натоварените с кверцетин мезопорести силикатни материали са с по-висока цитотоксична активност в сравнение със свободния кверцетин. Този ефект е по-изразен при модифицирани с Zn силикатни наночастици.

Висока степен на натоварване с кверцетин върху изходен силикат и Zn -съдържащите мезопорести MCM-41, SBA-15 и SBA-16 материали е постигнато чрез импрегниране с омокряне. За първи път беше доказано образуването на стабилни Zn-кверцетинови комплекси, натоварени върху мезопорести силикатни материали. Експериментите за *in vitro* освобождаване при рН = 5.5 показват по-бързо освобождаване на кверцетин от изходните немодифицирани силикатни системи в сравнение с модифицираните с Zn поради по-силното взаимодействие на молекулата на кверцетина с Zn²⁺, отколкото със силанолните групи на повърхността на силиката. Спектроскопските данни предполагат образуването на Zn-кверцетинов комплекс върху Zn-модифицираните носители. Нашите резултати също така показаха, че молекулата на кверцетина е свързана с повърхността на силиката чрез различни функционални групи в зависимост от наличните катиони на повърхността. Освен това сравнителните цитотоксични експерименти показват, че натовареният кверцетин в модифициран с Zn носител (2 тегл. % Zn) се оказва с по-добър антинеопластичен потенциал срещу НUТ-29 клетки в сравнение със свободното лекарствено вещество. На базата на получените резултати може да се заключи, че модифицираните с Zn SBA-15 материали са обещаващи носители за дермално доставяне на кверцетин.

3.2.1.5. Наноструктурирани Ag-съдържащи силикати като потенциални носители на прополис Прополисът (пчелен клей) е смес от восък и смолисти растителни секрети, събран от пчелите от повърхността на пъпките и цветове на растенията. Той има добре известни фармакологични свойства, като противовъзпалително, противотуморно, антиоксидантно, антибактериално, антивирусно и противогъбично средство. Използва се в традиционната медицина под формата на алкохолни екстракти или в комбинация с други естествени продукти. Съставът на прополиса е много сложен и варира в зависимост от фитогеографското разнообразие на района на събиране и сезона. Основният проблем, ограничаващ използването на прополиса, е неговата много ниска разтворимост във вода, което преопределя необходимостта да се намери нов подход, чрез който да се използва потенциалът на прополиса в клиничната практика. Адсъдържащите мезопорести Ag-SBA-15 и Ag-MCM-41 наночастици бяха натоварени с тополов прополис, за да се получи ефективна система за неговото доставяне.

XRD данните показват формиране на метално сребро за двата материала, като техният интензитет е много по-нисък (малко над границата на откриване) при Ag-MCM-41, отколкото при пробата Ag-SBA-15. Според резултатите от AAS (Таблица 23) съдържанието на сребро в Ag-MCM-41 е само малко по-ниско от това на Ag-SBA-15. Разликата между двата образеца се дължи на различните методи на приготвянето им. Чрез йонообмен в Ag-MCM-41 вероятно са се образували повече сребрни йони свързани със силикатната матрица. Появата на метално сребро е индикация за образуването на сребърни кристалити по-големи от ~ 5 nm, които се регистрират като отделна фаза в силиката или са нанесени върху външната му повърхност.

Данните от азотна физисорбция (Таблица 23) показват, че в сравнение с изходния силикат, специфичната повърхност и общият обем на порите на Ag-MCM-41 са малко по-ниски, което се дължи на частично намаляване на структурната подреденост. Последното може да се обясни с ефекта на метода за синтез чрез йонообмен, т.е. прилагането на по-висока температура (353 К) в кисел воден разтвор, което води до известно разтваряне на силиката.

			FJ JF			- I	
Образци	съдържание на Ag ^a (mmol/g)	a_0^b (nm)	S _{BET} (m²/g)	обем на порите (cm ³ /g)	диаметър на порите (nm)	съдържание на прополис (mg/g)	ефективност на енкапсулиране (%)
MCM-41	-	4.4	1175	0.97	2.7	-	-
SBA-15	-	10.2	970	1.20	6.4	-	-
Ag-MCM-41	0.52	4.3	927	0.76	2.6	-	-
Ag-SBA-15	0.66	10.6	698	1.08	6.6	-	-
Ag-MCM-41/Pr	0.48°	4.2	301	0.35	2.4	13.6	72
Ag-SBA-15/Pr	0.62°	10.2	232	0.59	6.2	17.1	86

Таблица 23 Състав и структурни свойства на изследваните проби

^а определено с AAS след разтваряне в HF и HNO₃,

^b параметър на елементарната клетка ($a_0 = 2d_{100}(3)^{-1/2}$),

^c освободен Ag⁺ след 6 часа в буфер чрез AAS.

Намаляването на специфичната повърхност и обема на порите на Ag-SBA-15 в сравнение с изходния силикат е незначително и вероятно не може да се дължи само на ефекта от блокиране на порите със сребърни наночастици, а и на промяната на метода на синтез чрез прилагане на азотна киселина вместо солна киселина, за да се избегне утаяването на сребро като AgCl.

Ag-MCM-41 се характеризира със сферични частици от 100 nm и добре запазена канална система. ТЕМ изображенията на Ag-SBA-15 показват също наличието на сребърни наночастици с размер 5-20 nm на външната повърхност, както и по-малки 5 nm частици вътре в каналите. Получаването на метални сребърни наночастици може да се обясни с редукционния ефект върху Ag йони на темплейта при неговото разлагане чрез калциниране и за двата вида силиката.

Тополовият прополис е пчелен продукт, който съдържа около 50 индивидуални съединения, като основни съединения на екстракта са флаванони/дихидрофлавоноли и флавони/флавоноли. Прополисът е натоварен на Ag-MCM-41 и Ag-SBA-15 чрез импрегниране от етанолов разтвор (70 %) в продължение на 24 часа. Нашите предварителни данни показват, че пълното натоварване може да бъде достигнато до 24 часа. Стойностите за ефективността на натоварване (Таблица 23) са 72 и 86 % за Ag-MCM-41 и Ag-SBA-15.

XRD данните за натоварените с прополис Ag-MCM-41 и Ag-SBA-15 не показват рефлекси, характерни за съединенията в прополиса. Резултатите от азотна фисисорбция показват значително намаляване на специфичната повърхност, обема и размерите на порите след натоварването на прополис в MCM-41 и SBA-15. Количеството натоварен прополис в Ag-модифицираните MCM-41 и SBA-15 е определено чрез термогравиметричен анализ, като за Ag-MCM-41 е 13.6 тегл. %, а за AgSBA-15 е 17.1 тегл. %. Тези резултати показват, че около 46 % от порите на Ag-MCM-41 и 34 % от порите на Ag-SBA-15 са запълнени с прополис. По-ниската стойност може да се обясни с по-отворена структура на SBA-15 с по-широки мезопори, освобождаващи по-голямо количество прополис по време на процедурата на измиване след натоварване (Таблица 23).

По-ниската способност за адсорбция на прополис на Ag-MCM-41 може да се обясни и с блокиране на входовете на порите поради по-тесните пори на Ag-MCM-41. Взаимодействието на прополисовите съединения със сребърни йони върху външната повърхност на MCM-41 също може да допринесе за този ефект на блокиране на порите.

Взаимодействието на натоварения прополис със силиката е изследвано чрез ATR FT-IR (Фиг. 54). Спектърът на прополиса се състои от ивици между 1800 и 1250 сm⁻¹ свързани с вибрации на C=O и C=C връзките във флавоноиди. В спектъра на чистия прополис ивицата при 1690 сm⁻¹ се свързва с C=O, докато ивиците при 1633, 1602, 1587, 1514 и 1450 сm⁻¹ се свързват с C=C и скелетни CC вибрации на флавоноидни ароматни пръстени. След натоварване на Ag-MCM-41 и Ag-SBA-15 интензивността на C=O ивиците на прополис е намалена, докато ивиците за C=C и C=C/CC от флавоноидни ароматни пръстени се изместват към по-високо вълново число. Тези спектрални характеристики предполагат, че съществуват взаимодействия между силикатните матрици и молекулите на прополиса, включващи карбонилната група и ароматния пръстен на съединенията в прополиса.



Фигура 54 FT-IR спектри на наситени с прополис Ад-силициеви материали

Резултатите от *in vitro* освобождаване на прополис от AgMCM-41 и AgSBA-15 във фосфатен буфер при рН = 5.5 са представени на Фиг. 55. Както се вижда на Фиг. 55, свободният прополис е слабо избраната среда, може очаква разтворим В което да ce предвид слабата MV водоразтворимост. Натоварването му в мезопорести носители води до подобрена разтворимост (Фиг. 55). Този резултат може да се обясни с по-голямата дисперсност на частици прополис, затворени в каналите на нанопорестите силикатни носители и взаимодействието със сребърни йони от повърхността на носителя, което е показано чрез АТК FT-IR. Освобождаването на прополис от AgMCM-41 е още по-бързо, най-вероятно поради по-краткия дифузионен път от малките частици. Резултатите показват, че заедно с освобождаването на прополис е достигнато високо освобождаване на Ад в буферния разтвор, 77 % за пробата AgMCM-41 и 60 % за пробата AgSBA-15. Можем да предположим, че освободеното Ад заедно с молекулите на прополиса може да има известна синергична биоактивност.



Фигура 55 In vitro освобождаване на прополис от Ag-MCM-41 и Ag-SBA-15 носител

Нашите образци, съдържащи сребро и прополис, бяха тествани срещу най-често срещаните бактерии, като щамове на ATCC Escherichia coli 20 и Staphylococcus aureus и гъбички Candida albicans 562I, и бяха сравнени с чист прополис като контрола (Таблица 24).

Резултатите показват, че съдържащите сребро нанопорести силикати имат слаба антибактериална и противогъбична активност, но прополисът показва много по-висока активност, с изключение на резултатите за *щама E. coli*. Комбинирането на съдържащи сребро силикатни материали с прополис показва синергичен ефект чрез увеличаване на зоната на инхибиране до малко по-висока стойност от сумата на отделните компоненти. Това е по-силно изразено в случая на *E. coli*, показващ двойно увеличаване на зоната на инхибиране. Тези резултати показват, че натоварените с прополис сребърни нанопорести силикати са по-ефективни при бактериално и гъбично инхибиране от чистия прополис, вероятно поради подобрената разтворимост на последния. Освен това, нашите експерименти подкрепиха добре известния факт, че сребрните йони имат положителен ефект върху

антибактериалната активност. Благоприятният ефект на среброто е толкова силен, че зоните за инхибиране се запазват дори след 7 дни инкубиране.

		зона на инхибиране [mn	n]
Образци	S.aureus 209	E. coli wf +	C. albicans 562 I
Ag-SBA-15	5 <u>+</u> 0.2	8 <u>+</u> 0.3	5 <u>+</u> 0.3
Ag-MCM-41	4 <u>+</u> 0.1	9 <u>+</u> 0.5	5 <u>+</u> 0.4
Propolis	13.7 <u>+</u> 0.3	0 <u>+</u> 0.5	18 <u>+</u> 1
Ag-SBA-15/Pr	19 <u>+</u> 0.5	19 <u>+</u> 0.5	24 <u>+</u> 1
Ag-MCM-41/Pr	21 <u>+</u> 0.8	19 <u>+</u> 1	22 <u>+</u> 1

Таблица	24 Антимикробна активност на прополис, Ад-модифицирани мезопорести силициеви диоксиди
	и техните натоварени с прополис формулировки

За първи път беше показано, че модифицираните със сребро МСМ-41 и SBA-15 материали са подходящи носители за прополис за разработване на доставящи системи с подобрена разтворимост и антимикробна активност. Установено е, че мезопорестите силикати могат лесно да бъдат модифицирани чрез директен или следсинтезен метод за получаване на вътре в каналите или на външната наночастици сребърни повърхност ня частиците. Мезопорестите канали на силиката са подходящи за съхранение на относително голямо количество, 15-17 тегл. % от тополов прополис. Натоварването на прополис от етанолов разтвор върху сребросъдържащите силикати доведе до неговата значително подобрена водоразтворимост, вероятно поради по-голямата му дисперсност в каналите на силиката. Изследванията на антибактериалните и противогъбичните свойства показаха синергичен ефект на среброто и прополиса срещу широко разпространени щамове бактерии и гъбички.

3.2.1.6. Сребро и сулфадиазин, натоварени с наноструктурирани силикатни материали като потенциални заместители на сребърния сулфадиазин

Сребърният сулфадиазин (AgSD) е ефективно и широко използвано антимикробно средство за избягване на бактериални инфекции и външно замърсяване при рани от изгаряне, където локалната антибиотична терапия е от съществено значение. Сребърният сулфадиазин е водещият локален препарат за контрол на бактериални инфекции при рани от изгаряне от втора степен. AgSD се характеризира с много ниска разтворимост във водни системи (3.4 mg L⁻¹ при pH = 6.8). Антибактериалната му активност обаче се свързва с разлагането му до сребърни йони и сулфадиазин. Сребърният йон, който се дисоциира бавно от AgSD, е антимикробната активна част на съединението, докато сулфадиазинът има поддържащ ефект, но концентрацията му може да бъде субинхибиторна. Разработена е лекарство-доставяща система на основата на Ag-съдържащи мезопорестите Ag-SBA-15 и Ag-MCM-41 наночастици натоварени със сулфадиазин с подобрена разтворимост. Настоящото проучване е първият опит за заместване на AgSD (Схема 7) с натоварени със сребро и сулфадиазин нанопорести силикатни материали, притежаващи висока антибактериална активност.



Схема 7 Молекули на сулфадиазин и Ад-сулфадиазин

Изходните и Аg-съдържащите образци показват типичните рефлекси на подредена хексагонална фаза (Фиг. 56), като интензивността на (100) рефлексите е по-ниска за Ag-съдържащите образците от тази на изходните силикати.



Фигура 56 XRD на съдържащите сребро нанопорести силикати и модифицирани със сребро силикати (A) и техните SD- и AgSD натоварени аналози (B)

Рефлекси, дължащи се на метално сребро, също се наблюдават и техният интензитет е по-висок за Ag-SBA-15. Според резултатите от AAS (Таблица 25), съдържанието на сребро в пробата Ag-MCM-41 е малко по-ниско от това на Ag-SBA-15.

Образци	съдър. на Ag (mmol/g _{calc})	съдър. на SD (mg/g)	a ₀ ^a (nm)	S _{BET} (m ² /g)	обем на порите (cm ³ /g)	диаметър на порите (nm)
MCM-41	-	-	4.4	1175	0.97	2.7
SBA-15	-	-	10.2	970	1.20	6.4
Ag-MCM-41	0.52	-	4.3	927	0.76	2.6
Ag-SBA-15	0.66	-	10.6	698	1.08	6.6
Ag-MCM-41/SD	0.52	458	4.3	233	0.18	2.3
Ag-SBA-15/SD	0.66	307	10.6	302	0.54	6.3
MCM-41/AgSD	1.03	260	4.4	233	0.18	n.d.
SBA-15/AgSD	1.22	307	10.2	316	0.40	4.1

таблица 25 Светав и структурни своиства на изследваните проби	Т	аблица 25	Състав и	і структурни	свойства на	изследваните	проби
---	---	-----------	----------	--------------	-------------	--------------	-------

^а параметър на елементарната клетака ($a_0 = 2d_{100}(3)^{-1/2}$).

Наблюдават се промени в елементарната клетка и данните от азотна физисорбция за Ag-MCM-41 и Ag-SBA-15 (Таблица 25) в сравнение с изходните силикати. Включването на Ag в структурата на SBA-15 е свързано с по-значителни промени, като се наблюдава увеличаване на размера на елементарната клетка и на размера на порите, което може да се дължи или на изоморфното заместване на силициевите атоми с по-големите сребърни йони, или на промяната на синтезната среда от HCl до HNO₃. В подкрепа на тези резултати са и данните от азотната физисорбция (Таблица 25). В сравнение с изходния силикат, специфичната повърхност и общият обем на порите за Ag-MCM-41 са малко по-ниски, което подкрепя идеята за намаляване на структурната подреденост. Намаляването на специфичната повърхност и обем на порите на Ag-SBA-15 в сравнение с тези на изходния силикат е незначително и вероятно може да се дължи на блокиращия ефект на сребърните наночастици.

Аg-MCM-41 се характеризират със сферични частици от 100 nm и добре запазена канална система. На ТЕМ изображенията (Фиг. 57) се наблюдават сребърни наночастици с размери между 5 и 20 nm и за двата носителя - Ag-MCM-41 и Ag-SBA-15. Тези резултати са в съответствие с XRD резултатите, показващи наличието на отделна сребърна фаза на външната повърхност на силиката.



Фигура 57 ТЕМ изображения на Ag-MCM-41 (A) и Ag-SBA-15 (B)

Освобождаването на Ag^+ йони от получените материали е от съществено значение за техните антибактериали свойства. Сребърните йони могат да се отделят или от сребърните нанокластери чрез тяхното окисляване с H_3O^+ йони във вода, или от Ag^+ йони, свързани към силикатната стена. В това отношение разтворимостта на силикатния носител също играе важна роля. Добре известно е, че поради по-тънките си стени и по-ниската степен на кондензация на силиката MCM-41 показват помалка стабилност при разтваряне във вода от SBA-15. Следователно, по-голямо количество сребро се отделя от Ag-MCM-41. Определен е капацитетът за освобождаване на сребърни йони и той е 4.7 mg Ag⁺ g/калц за Ag-MCM-41, докато за Ag-SBA-15 е 2.9 mg Ag⁺ g/калц. Тези стойности съответстват на 9 % и 4.5 % от общото съдържание на сребро в образците. Тези данни потвърждават, че в MCM-41 разтварянето на среброто е по-лесно и сребърните йони и металните частици не са толкова силно свързани със силиката поради метода на модификация. В SBA-15, поради въвеждането на среброто чрез директен синтез, се регистрира вградено в структурата сребро (Ag-O-Si₃) или затворено вътре в каналите като малки наночастици. Тези факти могат да обяснят по-малкото количество освободени сребърни йони от Ag-SBA-15, въпреки по-високото съдържание на сребро в образеца.

Сулфадиазинът се адсорбира върху носителите, съдържащи сребро, чрез импрегниране с разтвор на SD в смес от метанол и ацетон. SD прониква в каналите на силикатния носител, като се постига частичното им запълване (Таблица 25). Резултатите от азотната физисорбция показват, че се постига около 65-70 % запълване на порите за MCM-41 и 10-30 % за SBA-15. Според XRD моделите на натоварените със SD силикатни материали (Фиг. 56В), останалото количество SD е като отделна фаза върху външната повърхност на образеца.

FT-IR спектрите на Ag-SBA-15/SD и свободния SD са близки (Фиг. 58). В спектъра на Ag-MCM-41/SD обаче се появяват нови ивици при 1553 и 1501 cm⁻¹, които се регистрират и в спектъра на AgSD. Появата на последните ивици е индикация, че част от адсорбирания SD е в непосредствена близост до сребърни наночастици или сребърните йони са свързани със силикатните стени в каналите на Ag-MCM-41 след отстраняването на темплейта, в съответствие с XRD резултатите. Трябва да се отбележи, че не се наблюдават спектрални промени за адсорбирания SD в изходния MCM-41.



Фигура 58 FT-IR спектри на натоварени със SD Ад-силикати и AgSD натоварени нанопорести силикати

Въпреки изключително ниската си разтворимост, AgSD прониква в каналите на силикатните носители и води до почти пълно запълване на порите на МСМ-41 и частично запълване на порите на SBA-15 (Таблица 25). Според XRD данните обаче (Фиг. 56В), по-голямата част от AgSD е извън каналите на носителя. Това е по-добре изразено за МСМ-41, вероятно поради по-малкия обем и размер на порите, възпрепятстващи проникването на молекулите на лекарственото вещество. Данните от азотна физисорбция показват пълно запълване на порите, при което обаче AgSD може да блокира само входовете на порите. Спектрите на натоварените с AgSD MCM-41 и SBA-15 показват подобни спектрални ивици като свободния AgSD, което показва, че AgSD се физизорбира върху силикатните носители (Фиг. 58).

¹³C NMR спектрите (Φиг. 59A, B) показват отместване на сигналите за AgSD в натоварените AgSD/MCM-41 в сравнение със свободния AgSD. Тези промени се отдават на включването на AgSD молекули в силикатната матрица. Фиг. 59C, D показват ¹³C NMR спектрите на чист SD и SD, адсорбирани върху модифициран от сребро материал SBA-15 (Ag-SBA-15). Сравнявайки тези спектри трябва да се отбележи, че всички ¹³C сигнали се изместват със средно 0.32 ppm за SD/Ag-MCM-41 материал, което показва, че SD молекулите в модифицирания със сребро SBA-15 се адсорбират предимно в порите. ¹³C NMR изследванията са в добро съответствие с XRD и FT-IR резултатите. Количеството сулфадиазин, натоварено в мезопорите на MCM-41 и SBA-15 и техните модифицирани с Ag аналози, беше определено количествено с помощта на термогравиметричен анализ. Ag-MCM-41 показва по-нисък адсорбционен капацитет (30.5 тегл. %) за SD в сравнение с неговия AgSBA-15 аналог (45.8 тегл. %) (Таблица 25).



Фигура 59¹³С ЯМР спектри на натоварена със SD Ag-SBA-15 и натоварена с AgSD MCM-41 в сравнение с изходните SD и AgSD

Взаимодействието на SD със сребърните йони върху външната повърхност на MCM-41 може да доведе до блокиране на порите. Натоварването на AgSD в MCM-41 и SBA-15 силикати е 26.0 тегл. % и 30.7 тегл. %, съответно (Таблица 25). За разлика от SD само 70 % от AgSD могат да бъдат разложени чрез термична обработка до 873 К (металното сребро остава на повърхността след разлагане на органичната част), като горните стойности съответстват на 78 % и 92 % от натовареното лекарствено вещество. Съдържанието на AgSD е по-високо за MCM-41 в сравнение със SD натоварен в Ag-MCM-41 и близко до това в SBA-15 и Ag-SBA-15. Тези резултати показват, че подобно ефективно натоварване на SD може да се постигне чрез използване на Ag-функционализирани силикатни носители.

Профилите на *ин витро* освобождаване на сребърен сулфадиазин от MCM-41 и SBA-15 и сулфадиазин във фосфатен буфер (pH = 5.5) от Ag-MCM-41 и Ag-SBA-15 са представени на Фиг. 60.



Фигура 60 *In vitro* освобождаване на SD от Ag-MCM-41 и Ag-SBA-15 и освобождаване на AgSD от MCM-41 и SBA-15

Както се вижда на Фиг. 60, свободният AgSD е слабо разтворим. Натоварването на AgSD върху мезопорести носители води до подобрена разтворимост (Фиг. 60 A), което може да се свърже с пониската кристалност на натоварения AgSD. Образуването на нанокристални или аморфни частици е свързано с адсорбцията на AgSD в порите на носители с висока специфична повърхност. Сравнявайки различните нанопорести носители, беше регистрирано по-бързо освобождаване на AgSD от частици SBA-15, което може да се обясни с по-големия размер на порите. Освобождаването на сулфадиазин от Ag-SBA-15 е по-бързо в сравнение с Ag-MCM-41 (Фиг. 60 В). Въпреки това, ненатовареният сулфадиазин показва сходен профил на освобождаване с този на натоварения Ag-SBA-15. Адсорбцията на сулфадиазин върху модифициран с Ag MCM-41 носител води до забавено освобождаване. Подобрената разтворимост на AgSD и контролираното освобождаване на SD и AgSD от MCM-41 е важно предимство при разработването на система за локална доставка на лекарствени вещества за лечение на рани.

Стабилността на системата за доставка на лекарственото вещество е проверена чрез излагане на образците на пряка дневна светлина в продължение на 5 дни. Повторните експерименти за освобождаване не показват значителни разлики между изходните и облъчените проби.

Получените образци са тествани срещу най-често срещаните бактерии в рани от изгаряне, като щамове на ATCC *Escherichia coli* 8739, *Staphylococcus aureus* 6538, *Pseudomonas aeruginosa* 9027 и *Streptococcus pyogenes* 19615. Резултатите от антибактериалните изследвания са обобщени в Таблица 26 и някои примерни снимки на плочи с агар са показани на Фиг. 61.



Фигура 61 Снимки на плочи от агар c Escherichia coli (ATCC 8739) и Pseudomonas aeruginosa (ATCC 9027), илюстриращи зоните на инхибиране за Ag-MCM-41/SD, AgSD/MCM-41, Ag-SBA-15/SD и AgSD/SBA-15

Съдържащите сребро нанопорести силициеви материали и самият SD имат антибактериални свойства и затова бяха изследвани като контролни образци. Контролните образци от нанопорест силикат, съдържащи сребро, показват идентични или по-малки зони на инхибиране, отколкото натоварени със SD формулировки.

_	Зона н	<u>іа инхиб</u>	иране	(mm)			
	Ag-N	ACM-41		Ag-SBA	-15	MCM-41/SD	
	pellet	susp).	pellet	susp.	pellet	susp.
	1	5		1+1	1	14	14
	3	5.5		1	2	0	0
	2	2		1+2	2	0	0
Streptococcus pyogenes ATCC 19615 (PPLO)				3.5	6	0	0
она на ин	хибира	не (mm))				
Ag-MCM	1-	Ag-SBA	-15/SD	MCM-	41/AgSD	SBA-15	5/AgSD
41/SD							
ellet su	sp.	pellet	susp.	pellet	susp.	pellet	susp.
1+7 1	+6	1+7	1+7	1+7	1 + 10	1.5 + 6.5	2+5
1.5 1	.5	1	1	1	1	2	2
1+7 1	+6	1.5 + 4.5	1.5 + 5	1+7	0.5 + 7.5	1+6	1.5 + 5
5	5	3	3.5	4	3	5	5
	<u>PPLO)</u> DHa Ha ИН Ag-MCM 41/SD ellet su +7 1 1.5 1 +7 1 5	<u>Зона н</u> <u>Ag-N</u> <u>pellet</u> 1 3 2 2 <i>PLO</i>) 3 она на инхибира Ag-MCM- 41/SD ellet susp. +7 1+6 1.5 1.5 +7 1+6 5 5	Зона на инхиб Ag-MCM-41 pellet susp 1 5 3 5.5 2 2 2 2 2 3 7 3 0на на инхибиране (mm) Ag-MCM- Ag-SBA 41/SD ellet susp. +7 1+6 +7 1+6 +7 1+6 +7 1+6 5 5	Зона на инхибиране Ag-MCM-41 pellet susp. 1 5 3 5.5 2 2 2 2 2 2 2 3 3 7 Она на инхибиране (mm) Ag-MCM- Ag-SBA-15/SD 41/SD ellet susp. +7 1+6 +7 1+6 +7 1+6 +7 1+6 +7 1+6 5 5 5 3	Зона на инхибиране (mm) Ag-MCM-41 Ag-SBA pellet susp. pellet 1 5 1+1 3 5.5 1 2 2 1+2 PLO) 3 7 3.5 она на инхибиране (mm) Ag-MCM- Ag-SBA-15/SD MCM-41/SD ellet susp. pellet +7 1+6 1+7 1+7 1.5 1.5 1 1 1 +7 1+6 1.5+4.5 1.5+5 1+7 5 5 3 3.5 4	$\begin{tabular}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$	$\begin{tabular}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$

Таблица 26 Антибактериална активност на Ag-MCM-41, Ag-SBA-15 и SD и AgSD натоварени формулировки

SD-натоварен MCM-41 не показва антимикробен ефект, с изключение към *E. coli*. Ag-SBA-15 показват по-малки зони на инхибиране от тези на Ag-MCM-41, вероятно в съответствие с по-високата скорост на разтваряне на среброто в последния образец (4.7 mg/g за Ag-MCM-41 в сравнение с 2.9 mg/g за Ag-SBA-15). Натоварените със сулфадиазин Ag-MCM-41 и Ag-SBA-15 показват близки зони на инхибиране, в някои случаи по-големи от тези на изходните силикати, натоварени с AgSD, което означава, че са еднакво или дори по-ефективни от AgSD. Освен това, нашите експерименти потвърдиха, че йонного сребро има по-силен ефект върху антибактериалната активност от чистия силфадиазин, като той се запазва дори след 7 дни.

Показано е, че Ag-модифицираните MCM-41 и SBA-15 материали са подходящи носители за лекарствени вещества като сулфадиазин за получаване на система с подобрена бионаличност и антибактериална активност. Установено е, че нанопорестите силикатни материали могат лесно да бъдат модифицирани чрез директни или следсинтезни методи за получаване на сребърни наночастици вътре в каналите или на външната повърхност на частиците. Чрез тези методи количеството на въведеното сребро може да се контролира в относително широк диапазон на концентрация между 0 и 10 тегл. %. За първи път е показано, че сравнявайки освобождаването на сулфадиазин и антимикробните му свойства, AgSD може ефективно да бъде заменен с натоварените със сулфадиазин Ag-MCM-41 или Ag-SBA-15. Адсорбирането на AgSD върху нанопорести силикати значително подобрява неговата разтворимост във вода.

3.2.1.7. Нанасяне на Ад и сулфадиазин в зеолит Ү

Използването на зеолити като носители за доставяне на лекарствени вещества се основава на наличието на компенсиращи заряда на решетката противо-йони, обикновено H^+ , на които се дължат техните уникални йонообменни свойства. Обещаващите резултати за доставяне на AgSD от мезопорести силикати ни провокираха да изследваме и зеолити като носители за едновременно доставяне на Ag + и SD. Разработени са методи за натоварване на сулфадиазин и сребърен сулфадиазин в Ag- и H-Y зеолит, съответно (Схема 8), с цел използване на йонообменния потенциал на зеолита.



Схема 8 Състав на зеолит Ад-сулфадиазин Ү
XRD анализът дава по-подробна информация за кристалността на зеолитните и на натоварените с SD формулировки (Фиг. 62).



Фигура 62 XRD на SD преди и след "смилане" (A), SD/HY(Sol), SD/HY(SS) и HY зеолит (B) и SD, натоварени върху AgY от разтвор или чрез реакция в твърда фаза

Най-интензивните рефлекси на лекарственото вещество се запазват, когато то се натоварва върху Нформата на зеолита както чрез твърдофазна реакция (SD/HY(SS)), така и от разтвор (SD/HY(Sol) (Фиг. 62В). Интензивността на SD рефлексите съответства на количеството натоварено лекарствено вещество (1: 0.8 = съотношение зеолит: SD). Рефлексите свързани със зеолитния носител значително намаляват в резултат на натоварване на SD чрез реакция в твърда фаза. Натоварването чрез реакция в твърда фаза, при която SD и Ag-Y зеолит се смилат, води до по-нататъшна аморфизация на носителя (Фиг. 62С). При натоварване на SD в HY чрез импрегниране структурата на зеолита се запазва (Фиг. 62С). Възможно е AgSD също да се образува в SD/AgY(SS) (и не в малко количество), но не се детектира с XRD поради финото му разпределение в порите, за разлика от SD/AgY(Sol), в който AgSD е образуван върху външната повърхност на AgY.

Това означава, че при реакцията в твърда фаза само част от среброто се намира в йонообменни позиции. Останалите Ag^+ най-вероятно са окислени до Ag_2O и/или впоследствие редуцирани до Ag^0 при приготвяне. Данните от FT-IR и елементния анализ показват 95 % обмен на Ag и ниска кристалност на Ag_2O фаза, открита чрез XRD анализ. Предполагаме протичане на следната обратна реакция:

 $2ZO\text{-}H^{\scriptscriptstyle +} + Ag_2O \ \xrightarrow{} 2ZOAg^{\scriptscriptstyle +} + H_2O$

генерирайки едновременно Ag⁺ и Ag₂O наночастици в зависимост от температурата и средата. По този начин може да се заключи, че Ag катионите и металните/оксидните Ag частици съществуват едновременно върху AgY(SS), получен чрез реакция в твърда фаза.

ТЕМ изображенията (Фиг. 63) показват, че Ag частици се формират върху AgY(SS) (Фиг. 63 A). Малки Ag наночастици с размер 5-10 nm, както и по-големи агрегати (около 50 nm), са видими на Фиг. 63 A. Натоварването на Ag-зеолита със сулфадиазин чрез импрегниране или чрез реакция в твърда фаза не променя значително ТЕМ изображенията (Фиг. 63B и C).



Фигура 63 ТЕМ изображения на образци AgY (SS) (A), SD/AgY(SS) (B) и SD/AgY(Sol) (C)

FT-IR спектрите в областта на хидроксилните групи показват протичане на обменна реакция между зеолитните протони и среброто, генерирайки катионно сребро при процедурата в твърда фаза, което се свързва с намаляването на интензитета на ивицата при 3640 сm⁻¹ и изчезването на ивицата при 3540 сm⁻¹ за AgY(SS) (Фиг. 64).



Фигура 64 FT-IR спектри на изходната НУ и Ад модифицирана AgY(SS), приготвена чрез реакция в твърда фаза

ATR FT-IR спектрите на натоварените със сулфадиазин НУ и AgY (Фиг. 65) показват изместване на вибрационните ивици на ароматния пръстен и пиримидиновата част поради взаимодействие на бензеновия (пиримидинов) пръстен със зеолитната решетка.



Фигура 65

FT-IR спектри на SD, натоварен чрез реакция в твърда фаза или чрез импрегниране върху немодифицирани Ag-И зеолитни модифицирани носители в областта 3500-3000 cm⁻¹(А) и в областта $1200-1700 \text{ cm}^{-1}(\text{B})$

За натоварения със SD чрез импрегниране AgY, освен ивиците, характерни за AgSD, могат да бъдат наблюдавани и ивици при около 1597, 1581 и 1552 ст⁻¹. Същият ефект е описан по-горе за

натоварени със суфадиазин AgMCM-41. Ивицата при 1552 ст⁻¹ присъства в спектрите на сребърния сулфалиазин (AgSD) и се отдава на изместените ивици на пиримилиновия пръстен в присъствието на Ag⁺, като появата на тези ивици може да се дължи или на взаимодействието на зеолитни сребърни катиони, или на метални сребърни частици с адсорбирания SD, което води до образуването на AgSD. Чрез термогравиметричен анализ (TG) е проследено разлагането на AgNO₃ при процеса на модифициране със сребро чрез йонообмен, а също така е определено и количеството на натоварения SD. ТС анализът на натоварените с SD формулировки (Фиг. 66) показа, че с изключение на SD/AgY(Sol), определеното количество на адсорбирано лекарствено вещество съответства приблизително на използваното количество (в 87-100 %), приготвено или чрез реакция в твърда фаза, или чрез импрегниране. Установено е обаче, че само около 70 % от натоварения SD се адсорбира върху AgY, когато SD се натоварва от разтвор (Фиг. 66 А). Следва да се отбележи, че при сравняване на DTG профилите на разграждане на лекарството се наблюдава разцепване на нискотемпературния пик за SD/AgY(SS) (Фиг. 66 В) с Т_{макс} стойности при 513 К и 523 К, което може да се дължи на разлагане на друго съединение, което би могло да бъде AgSD, образувало се при процедурата на натоварване на SD чрез йонен обмен, настъпил между йоните Ag на зеолита и протоните на SD. При процеса на натоварване на SD в течна фаза върху Ад-зеолит се наблюдава йонообмен, както вече е показано чрез FT-IR (Фиг. 65 В) чрез присъствието на ивица при 1552 ст ⁻¹, показваща образуването на AgSD. Като се имат предвид TG профилите на разпадане на натоварените с SD материали, може да се направи извод, че присъствието на сребро върху носителя силно влияе върху взаимодействието на лекарствената молекула със зеолитния носител И съответно на начина MV на разлагане. Високотемпературните пикове в ТС профилите за разлагане на SD от H-формата на зеолита са сходни, независимо от метода на неговото отлагане, от разтвор или в твърда фаза. Когато обаче се прилага метод за натоварване от разтвор, разтвореният SD може да реагира с повърхностните катиони Ag⁺ или с Ag⁺, освободени в разтвора. В последния случай разлагането на отделения AgSD заедно с това на нанесения SD ще бъде лесно (Фиг. 66). Също така, наличието на поголямо количество от фино диспергирани сребърни наночастици (виж резултатите ТЕМ, Фиг. 63) върху повърхността на зеолита може да блокират порите на зеолита и да се предотврати достъпа на SD в тях, което намалява адсорбционната способност на този носител. Когато Ag е включен в катионни решетъчни позиции може да се очаква и намален размер на зеолитните канали, което ще доведе до дифузионни ограничения. По този начин, когато лекарството се натоварва от разтвор, ще се осъществи само частично натоварване на SD, придружено от образуване на AgSD на повърхността на зеолита, както е показано чрез TG анализа на SD/AgY(Sol). При получаване на AgSD се наблюдава намаляване на кристалността на зеолита при процеса на йонообмен на сребро в твърда фаза, което води до намаляване на по-нататъшната му адсорбционна способност по време на натоварване на SD чрез импрегниране и до по-ниската температура на разлагане на активното вещество. При натоварване на сулфадиазин в твърда фаза гореспоменатите недостатъци могат да бъдат преодолени.



Фигура 66 TG (А) и DTG (В) профили на SD-натоварен в изходен и Адмодифициран зеолит Y чрез реакция в твърда фаза и импрегниране

Зависимостта на освободеното количество сулфадиазин от времето във фосфатен буфер с pH = 5.5 е представена на Фиг. 67. Регистрира се бързо освобождаване (над 90 % от натовареното лекарствено вещество) през първия час и за двата немодифицирани носителя. Пълното освобождаване на SD от H-Y зеолит се достига за 2 часа.



Фигура 67 *In vitro* освобождаване на сулфадиазин в буфер с pH = 5.5 от изходния и Ag-модифициран зеолит Y, натоварен със SD чрез импрегниране или реакция в твърда фаза

Почти 3 часа са необходими за пълно освобождаване на лекарственото вещество от SD/AgY(SS) (Фиг. 67), което се дължи на капсулирането му в порите на носителя и по-силното му взаимодействие със сребърните йони. За SD/AgY(Sol), получен чрез импрегниране, се наблюдава непълно освобождаване поради образуване на слабо разтворим AgSD върху външната повърхност на носителя, както е показано чрез XRD и FT-IR (Фиг. 62 и 65).

Разработена е процедура за получаване на система за доставяне на лекарственото вещество Agсулфадиазин на базата на зеолит Y като носител. При модифициране на HY със сребро чрез твърдофазен йонообмен са формирани Ag⁺ катиони и Ag⁰/AgO наночастици. Методът на натоварване на сулфадиазин не влияе на неговата кинетика на освобождаване, когато H-форма на зеолит се използва като носител. При използване на AgY зеолит се постига забавено освобождаване на натоварения сулфадиазин. Когато SD се натоварва от разтвор, част от сребърните йони се освобождава от позициите си в зеолитната структура и взаимодейства със SD, образувайки AgSD, който е с ограничена разтворимост. При натоварване на сулфадиазин чрез реакция в твърда фаза върху AgY се постига забавено освобождаване на лекарственото вещество в сравнение с формулировките на базата на немодифициран зеолит. Резултатите показаха, че разработените системи са перспективни за локално приложение при наранявания от изгаряне и могат да бъдат получени лесно чрез натоварване на сулфадиазин чрез реакция в твърда фаза в Аg-модифициран зеолит Y.

3.2.2. Разработване на ЛДС на базата на хибридни мезопорести силикат-полимер носители

3.2.2.1. Нов метод за приготвяне на системи за доставяне на слабо разтворими лекарства на основата на функционализиран мезопорест МСМ-41

Разработването на системи за доставяне на лекарствени вещества до определени участъци на дебелото черво (колон) е много важно, тъй като е насочено към лечение на често срещани заболявания като улцерозен колит, болест на Крон, някои инфекции и констипация, изискващи локално лечение. Натоварването на лекарствените вещества в мезопорести силикати, чисто приложение е в гастроинтестиналния тракт, и обвиването им с подходящ полимерен полиелектролитен комплекс може да намали преждевременното MV освобождаването преди достигане на целевия участък и там да осигури забавеното му освобождаване. Лекарственото вещество месалазин (Mes) се използва за поддържане на ремисията на улцерозен колит и за лечение на болестта на Крон. Основният проблем при прилагането му за лечение на възпаления в червата е ниската му разтворимост и стабилност при физиологичните условия в стомаха. Основна задача в разработването на подходяща система е постигане на селективно доставяне в червата в достатьчна концентрация и избягване на преждевременното му освобождаване в стомаха. Лекарственото вещество месалазин (Схема 9) е натоварено чрез реакция в твърда фаза в мезопорести МСМ-41 силикати, функционализирани с амино и амино и карбоксилни групи. Нанесено е алгинатно покритие около натоварения с месалазин MCM-41NH₂COOH с цел постигане на контролирано освобождаване на включеното лекарствено вещество.

След двустапната процедура за модификация с NH₂ и СООН се наблюдава значително намаляване на специфичната повърхност и обема и размера на порите за MCM-41NH₂COOH (Таблица 27). Модификацията с амино и амино/карбоксилни групи обаче не повлиява сферичната морфология на материалите МСМ-41.

	Образци	a _o ^a (nm)	S _{BET} (m²/g)	диаметър на порите (nm)	обем на порите (cm³/g)
 ЭН	MCM-41	4.3	1175	2.7	0.97
• •	MCM-41Mes	4.3	227	2.6	0.22
	MCM-41NH ₂	4.2	1152	2.52	0.88
	MCM-41NH ₂ Mes	4.2	315	2.52	0.26
	MCM-41NH ₂ MesAlg	4.2	-	-	-
	MCM-41NH ₂ COOH	4.1	473	1.96	0.33
	MCM-41NH ₂ COOHMes	4.1	50	n.d.	0.07
	MCM-	4.1	-	-	-
	41NH ₂ COOHMesAlg				

Таблица 27 Физикохиминии свойства на изходнита функционализиранита и

^а параметър на елементарната клетака ($a_0 = 2d_{100}(3)^{-1/2}$)

Успешното модифициране с амино и карбоксилни групи е доказано чрез ATR FT-IR. FT-IR спектрите на MCM-41NH₂Mes и MCM-41NH₂COOHMes са близки до тези на чистия месалазин, което показва липса на взаимодействие между функционализираните носители И молекулата на месалазина. Въпреки факта, че данните от азотната физисорбция показват, че месалазинът е натоварен в порите, изглежда, че той не реагира с функционалните групи.

Включването на органични функционални групи (NH₂ или NH₂/COOH) е проследено чрез ²⁹Si NMR (Фиг. 68). В ²⁹Si NMR спектрите на модифицираните проби се регистрират три пика, при -106, -96 и -89 ppm , които могат да бъдат приписани на Q^4 , Q^3 и Q^2 в силикатната решетка $[Q^n = Si(OSi)_n(OH)_{4-n}]$, n=2-4] (Схема 10). Появата на пиковете T² и T³ е индикация за успешната модификация. В ²⁹Si спектрите се регистрират сигнали между -6 и -19 ppm, характерни за D₁ и D₂ фрагментите. Наличието на тези сигнали показва, че включването на органичния линкер е придружено от нарушаване на мезопорестата структура на силиката. Този процес е по-силно изразен в МСМ-41NH₂COOH, тъй като за него количеството на D^1 и D^2 е по-голямо, както се вижда от неговия ²⁹Si спектър (Фиг. 68).



Фигура 68²⁹Si NMR спектри на MCM-41NH₂COOH (а) и MCM-41NH₂(b)

Сьотношението T/(T+Q) е количествена мярка за нивото на функционализация в модифицираните силикатни материали (Таблица 28). Изчисленията показват, че модификацията е еднакво успешна и в двата случая, но делът на D¹ и D² е много по-висок в материала MCM-41NH₂COOH.

Таблица 28 ²⁹Si NMR данни за функционализирани проби

Образци	Q^4	Q^3	\mathbf{Q}^2	T ³	T^2	\mathbf{D}^2	\mathbf{D}^1	T/(Q+T)	D/(Q+D)
MCM-41NH ₂	40.3	35.5	2.3	14.8	3.1	-	3.9	18.8	5.0
MCM-41NH ₂ COOH	48.0	21.4	-	11.2	5.6	7.3	6.5	19.5	16.5

В ¹³С NMR спектрите на MCM-41NH₂ и MCM-41NH₂COOH натоварени с месалазин се сравняват със спектъра на чистия месалазин. В спектрите не могат да се наблюдават промени в химичното отместване на сигнала за карбоксилната група в молекулата на месалазина (175 ppm). Тези резултати също показват, че няма взаимодействие между молекулите на лекарственото вещество и носителя и са в добро съответствие с резултатите от FT-IR.



Схема 10 Структура на различните фрагменти, представени върху MCM-41NH₂ и MCM-41NH₂COOH

Количеството пропиламино и пропиламино/карбоксилни групи, свързани на повърхността на носителя MCM-41, е съответно 10.7 тегл. % и 19.6 тегл. %. Загубите на тегло от алгинатния слой на MCM-41NH₂Mes и MCM-41NH₂COOHMes са съответно 7 тегл. % и 5 тегл. %. Освобождаването на лекарственото вещество е по-бързо от необвитите частици, независимо от тяхната функционализация (Фиг. 69). Процесът обаче е по-бавен след обвиване на частиците с натриев алгинат, като е постигнато значително намаляване на освободеното количество лекарствено вещество в кисел буфер, което по отношение на физиологичните условия предполага бавно освобождаване на месалазин в стомашната течност. Това поведение се наблюдава и при двата типа функционализирани и обвити частици (MCM-41NH₂ и MCM-41NH₂COOH), където приблизително 15 % от лекарството се освобождава за 2 часа (Фиг. 69). Пълно освобождаване на месалазина от частиците MCM-41NH₂COOHAlg се постига за 2 часа и приблизително 60% освобождаване от частиците MCM-41NH₂Alg за същото време. И в двата случая профилите показват, че скоростта на освобождаване от обвитите частици е малко по-ниска в сравнение с необвитите. В допълнение, чрез полимерната обвивка е възможно да се постигне специфично доставяне в желаната област на стомашно-чревния тракт, в случая на тънките черва.

Цитотоксичността на наночастиците, на свободния месалазин и на натоварените с месалазин формулировки е изследвана спрямо HT-29 клетки. Показана е дозозависима цитотоксичност на свободния месалазин дори при най-ниската приложена концентрация от 20 µg/ml. Включването на

лекарството във функционализираните мезопорести частици не променя този ефект. При нанасяне на полимерен слой около наночастиците от натриев алгинат се намалява цитотоксичният ефект на месалазина дори при най-високата концентрация (80 µg/ml).



Фигура 69 Профили на освобождаване на натоварените с месалазин MCM-41NH₂ и MCM-41NH₂COOH и системи за доставяне на лекарствено вещество с алгинатна обвивка

Модифицираният чрез следсинтезен метод с амино и амино/карбоксилни групи MCM-41 със сферична морфология и малки размери на частиците (100 nm) е натоварен с лекарственото вещество месалазин чрез реакция в твърда фаза. Подходящата функционализация на повърхността на силикатниите частици дава възможност за нанасяне на полимерно покритие, чрез което се постигат различни скорости на освобождаване на лекарственото вещество в зависимост от pH стойността на освобождаващата среда. Чрез полимерното покритие на натоварените с мезалазин наночастици може да се постигне намаляване на увреждането на лигавицата от лекарственото вещество.

3.2.2.2. рН зависимо доставяне на месалазин от обвити с полимер SBA-16 лекарствени системи

В предишния раздел е представен метод за натоварване на месалазин в мезопорест силикатен функционализиран с различни органични групи. Следващата стъпка носител. в разработването на подходяща система за доставяне на месалазин е оптимизиране на количеството на натовареното лекарствено вещество и неговото доставяне на целевото място. За постигане на тази цел е разработена система за доставяне на месалазин, като около натоварените с лекарствено вещество силикатни частици е изградена обвивка от два полимерни слоя, а като първи слой е използван полимер с pH зависима разтворимост (Eudragit S), а чрез втория полимерен слой (Eudragit RL) се постига общо контролиране на освобождаването на лекарственото вещество. Чрез мокро смилане в кисела среда са натоварени различни количества месалазин в сферични мезопорести **SBA-16** силикати, функционализирани с аминогрупи. Чрез обвиване с Eudragit S или Eudragit S и Eudragir RL на натоварените с месалазин системи е постигнато модифициране на профила за освобождаване на лекарственото вещество.

Резултатите от XRD (Фиг. 70) показват наличието на кристална фаза на месалазин върху SBA-16NH₂, което показва, че част от месалазина е върху външната повърхност на силикатните частици.



Фигура 70 XRD на SBA-16NH₂ и натоварени с месалазин системи

Bragg angle/°20

Количеството месалазин, натоварен на външната повърхност, зависи от съотношението лекарство: носител. Най-голямо количество кристален месалазин е регистрирано за SBA-16NH₂Mes0.75 и SBA-16NH₂Mes1. Въпреки това, дори когато съотношението лекарство:носител е 0.25, малка част от месалазина се натоварва върху външната повърхност.

Таблі	ица 29	Текстурни	свойства на	изходните, (бункционализи	рани и натова	арени с мес	алазин SP:	3A-1	16
	4	/ -								

Образци	$\mathbf{S_{BET}}^{\mathbf{a}}$	диаметър на порите	обем на порите
	(m^{2}/g)	(nm)	(cm^{3}/g)
SBA-16	849	5.2	0.56
SBA-16NH ₂	755	5.0	0.45
SBA-16NH ₂ Mes0.25	374	5.0	0.25
SBA-16NH ₂ Mes0.5	236	5.0	0.16
SBA-16NH ₂ Mes0.75	144	4.9	0.11
SBA-16NH ₂ Mes1	68	5.1	0.05

Модифицирането на SBA-16 с аминогрупа води до намаляване на специфичната повърхност, размера на порите и общия обем на порите, което показва, че органичните функционални групи са вътре в мезопорите (Таблица 29). Трябва да се отбележи, че натоварването на месалазин в SBA-16NH $_2$ води до значителна промяна във формата на хистерезиса, което показва, че порите са частично стеснени поради натоварването с лекарството. Увеличението на количеството на натовареното лекарствено вещество върху SBA-16NH $_2$ също води до намаляване на специфичната повърхност и общия обем на порите, потвърждавайки натоварването на лекарственото вещество в мезопорите (Таблица 29).

Чрез ATR-FTIR е изследвано взеимодействието на молекулата на месалазина с аминофункционализирания SBA-16 силикатен носител (Фиг. 71). Наличието на амино групи е потвърдено от появата на ивица при 1540 сm⁻¹ за функционализирания SBA-16. Кристалният месалазин е под формата на 5-аминосалицилатен цвитерйон (Схема 11). Доказателство за това са ивиците характерни за СОО- при 1575, 1445 и 1349 cm⁻¹ и наличието на ивица при 1550 cm⁻¹, дължаща се на деформационни трептения за NH₃⁺ в спектъра на месалазина. В спектъра на SBA-16NH₂Mes1 ивиците за СОО⁻ са изместени към по-големи дължини на вълната (от 1575 на 1579 cm⁻¹, от 1445 на 1448 cm⁻¹ и от 1349 на 1353 cm⁻¹) и интензитетът на ивицата за NH₃⁺ е по-нисък. Тези спектрални изменения предполагат, че междумолекулните водородни връзки в месалазина намаляват. Освен това отместването на ивиците за СОО⁻ на месалазина зависи и от количеството, в което е нанесен: пониско съдържание на месалазин води до по-голямо отместване на ивиците към по-високи стойности на дължината на вълната. Въпреки това, спектърът на SBA-16NH₂Mes0.75 прилича на този на чистото вещество месалазин по наличието на ивици при 1550 и 1344 cm⁻¹, от което следва, че известно количество месалазин може да остане в цвитерйонна форма с междумолекулни водородни връзки.



Схема 11. Химична структура на 5амосалицилат и 5-аминосалицилов хлорид



Wavenumbers/cm⁻¹

Фигура 71 ATR-FTIR спектри на свободен мезалазин и месалазин, натоварен в SBA-16NH₂

Най-вероятно използването на кисел буфер при процедурата на нанасяне на лекарственото вещество води до неговата по-добра разтворимост чрез намаляване на водородните връзки между мрежата от цвитерйони на лекарственото вещество. Липсата на ивици за депротонирани карбоксилни групи (v(C=O) при 1730–1710 сm⁻¹) в спектрите на SBA-16NH₂Mes вероятно се дължи на слабото взаимодействие на COO⁻ групите на месалазина и амино групите на функционализирания SBA-16. Този ефект може да бъде обяснен с формирането на хлорид на 5-аминосалициловата киселина (Схема 11) по време на процедурата на натоварване, което възпрепятства образуването на връзки между молекулите на лекарственото вещество.

Изходните SBA-16, SBA-16NH₂, SBA-16NH₂Mes0.25 и SBA-16NH₂Mes1 образци са изследвани с ²⁹Si NMR (Фиг. 72). В спектъра на сферичния наноразмерен SBA-16 материал са регистрирани три пика: при -106, -96 и -89 ppm, които могат да бъдат свързани с Q^4 , Q^3 и Q^2 фрагменти от силикатната решетка [Qn=Si(OSi)_n(OH)_{4-n}, n=2-4]. При модифицирането с аминогрупи се наблюдава изчезване на сигнала за Q^2 и намаляването на интензитета на сигналите за Q^3 и Q^4 . ²⁹Si спектрите са разложени с цел да се анализира количественото отношение на различните специи Q^2 , Q^3 , Q^4 след процедурите на функционализиране и натоварване с лекарствено вещество (Фиг. 72). Съотношението $Q^2 + Q^3/Q^4$ е 40 % за изходния SBA-16 и 44 % за функционализирания SBA-16NH₂ силикат. Натоварването с месалазин води до допълнително увеличение на това съотношение до 46 % за образеца съдържащ най-малко количество лекарствено вещество (SBA-16NH₂Mes0.25). При пробата с най-голямо количество нанесено лекарствено вещество (SBA-16NH₂Mes1) се наблюдава обратната зависимост, т.е. значително намаляване на съотношението $Q^2 + Q^3/Q^4$ до 33 %. Регистрираната по-голяма част Q^4 , която е индикация за нарастващо омрежване може да бъде обяснена, ако допуснем, че по-голямото количество месалазин благоприятства взаимодействието лекарство-лекарство вместо лекарствосиликатен носител. Тези резултати са в съответствие с данните от ¹³С NMR (Фиг. 72) за SBA-16NH2MES0.25, SBA-16NH2MES1 и чистия месалазин, където по-големи промени в химичните отмествания се наблюдават за пробата с ниско съдържание на лекарствено вещество в сравнение с чистия месалазин. Тези промени в химичните отмествания в ¹³С спектъра при наличие на месалазин също са индикация за наличието на взаимодействие между молекулите на лекарствено вещество и силикатната матрица, което е по-силно в случаите на по-ниското му съдържание в пробите. Данните от направения NMR анализ са в съответствие с резултатите от ATR-FTIR изследванията.



Фигура 72²⁹Si NMR спектри на изходните SBA-16 (крива 1), SBA-16NH₂ (крива 2), SBA-16NH₂Mes0.25 (крива 3) и SBA-16NH₂Mes1 (крива 4)

Съдържанието на месалазин и полимер в изследваните образци е определено чрез термогравиметричен анализ и е представено в Таблица 30. Количеството на пропиламино групите на повърхността на SBA-16 носителя е 8.5 %. Чрез термогравиметричен анализ се определя действителното количество лекарствено вещество натоварено в мезопорестия носител, след корекция за съдържанието на вода и аминопропилни групи за SBA-16NH₂Mes пробите (Таблица 30). Загубата на тегло от полимерния слой от Eudragit S при всички образци е ~10–12 % (Таблица 30), което е изчислено чрез корекция на загубата на тегло за аминопропиловите групи и месалазина. Резултатите свидетелстват, че чрез приложената процедура се нанася почти еднакво количество от използвания полимер, необходимо за формирането на оптимален полимерен слой.

Образци	съдър. на месалазин ^а (%)	разпадане на месалазин до 540 К ^а (%)	разпадане на месалазин над 540 К ^а (%)	съдър. на Eudragit Sª, (тегл. %)	съдър. на Eudragit S+RL ^a (тегл. %)
SBA-16NH ₂ Mes1	42.1	21.8	20.3	10.4	17.1
SBA-16NH ₂ Mes0.75	36.6	20.0	16.6	11.0	14.6
SBA-16NH ₂ Mes0.5	23.1	14.5	8.6	12.5	27.1
SBA-16NH ₂ Mes0.25	17.9	8.8	9.1	10.5	24.3

^а определен чрез TG анализ на образците във въздух до 873 К с 5 К/min

С цел да се забави и контролира процесът на освобождаване на месалазин, натоварените SBA-16NH₂ са обвити двуслойно с комбинация от полимери тип Eudragit: Eudragit S 100 и Eudragit RL 100. Eudragit S 100 е анионен съполимер на базата на метакриловата киселина и метил метакрилат и се характеризира с pH-зависимо разтваряне, неразтворим е в кисело pH, каквото е pH в стомаха и горните отдели на тънките черва, но се разтваря в среда с около pH=7, каквото е в колона. Eudragit RL 100 е съполимер на етил акрилат, метил метакрилат и с ниско съдържание на естер на метакрилова киселина с квартернерни амониеви групи, неразтворим, но набъбващ във вода, като степента му на набъбване е pH-независима. Следователно комбинацията от двата полимера позволява разработване на системи с контролирано по време и място освобождаване на месалазин. Слоят от Eudragit S възпрепятства освобождаването на месалазин в стомаха и горните отдели на тънките черва, докато след достигане до колона, където pH е 6.8–7, полимерът се разтваря. Наличието обаче на втори полимерен слой от Eudragit RL 100 осигурява контролираното по време освобождаване на месалазин, тъй като набъбналият полимер образува дифузионна преграда за молекулите на лекарственото вещество, която контролира скоростта на освобождаване.

Процедурата на обвиване с pH-зависимия съполимер Eudragit S води до значително понижаване на освобождаването на лекарственото вещество в кисел буфер, което предполага забавено освобождаване на месалазин при физиологичните условия на стомашните течности. Това поведение

се наблюдава при всички формулировки. В зависимост от натовареното количество се освобождава едва 20 % месалазин до 2 часа в буфера с pH=1.2 (Фиг.73 А). От друга страна, при буфера с pH=6.8 се регистрира бързо освобождаване на лекарственото вещество (Фиг. 73 В).

Пълното, но забавено (до 2 часа) освобождаване на месалазин е постигнато за SBA-16NH₂Mes1 обвит с Eudragit S в буфер с pH=6.8, докато за другите проби се наблюдава пълно освобождаване в рамките на 1 час (Фиг. 73 В). Това е важен факт, имайки предвид, че за лечение на заболявания свързани с възпалителни процеси на тънките черва, месалазинът трябва да се освободи в чревните течности, които са с по-виско pH. В тази връзка, с цел постигане на контролирано освобождаване в целевия участък, пробите са обвити с втори полимерен слой от Eudragit RL. Обвиването с Eudragit RL води до значително забавяне на освобождаването на месалазин и в буфера с по-високо pH (6.8) (Фиг. 73 D) в сравнение със системите с един полимерен слой. Следователно обвиването с Eudragit RL предотвратява първоначалното бързо освобождаване, което се наблюдава често за системи на базата на мезопорести силикати. При pH=1.2 освобождаването на месалазин от образците с два полимерни слой със съотношение лекарство:носител= 0.75:1 (Фиг. 73 С).



Фигура 73 Профили на освобождаване на натоварени с мезалазин SBA-16NH₂ и обвити с Eudragit полимерни системи за доставяне на лекарства при pH = 1.2 и pH = 6.8

В случая на образеца натоварен с най-голямо количество месалазин се наблюдава слабо повишаване на освободеното количество в сравнение с образеца обвит само Eudragit S. Този ефект може да се дължи на голямото количество "свободен" месалазин на външната повърхност на силикатния носител и на нарушаване на слоя от Eudragit S при процедурата на нанасяне на втория полимерен слой. Най-ефективно контролирано и целево освобождаване е постигнато за обвит с два полимерни слоя модифизиран SBA-16 носител с нанесено количество месалазин до 23 %.

Цитотоксичността на получените лекарство-доставящи системи е оценена чрез третиране с концентрации от 40 и 80 µg/ml на клетъчни линии от епителни клетки на дебело черво (HT-29). Чистото лекарствено вещество показва цитотоксична активност при HT-29 клетките, което е посилно изразено при високите концентрации (80 µg/ml). Натовареният месалазин в мезопорест силикат (SBA-16NH₂Mes0.5SRL) показва значително по-ниска цитотоксичност при високата концентрация и никаква при ниската. Тези резултати предполагат, че натоварването на месалазин в използваните носители и последващото им обвиване с избраните полимери позволява запазването на основния му терапевтичен ефект, но намалява цитотоксичността му върху епителните клетки.

Лекарственото вещество месалазин е натоварено върху амино-модифициран SBA-16 чрез мокро смилане в кисела среда. Установено е слабо взаимодействие между лекарствени молекули и SBA-16NH₂ носителя. Подходящата функционализация на повърхността на силикатните частици предоставя възможност за по-нататъшно обвиване с полимерни слоеве от Eudragit S и Eudragit RL. Обвитите с полимер системи предоставят възможност за постигане на различни скорости на освобождаване на лекарственото вещество в зависимост от стойността на рН на средата. Установено е, че чрез натоварване на месалазин върху мезопорестия силикат в съотношение 0.25:1 и 0.5:1 се постига най-добре контролирано освобождаване в целевото място и в допълнение към това се постига и намаляването на цитотоксичността му върху епителните клетки.

3.2.2.3. Обвити с полимерен слой мезопорести силикатни наночастици за контролирано освобождаване на предлекарството сулфасалазин

Сулфасалазинът (Схема 12) е предлекарство, използвано за лечение на възпалителни процеси в червата, като той метаболизира в колона под въздействие на специфични ензими до двата му активни метаболита - сулфапиридин и месалазин. Основна задача в разработването на подходяща лекарствена система с предлекарственото вещество е доставянето му в червата в достатъчна концентрация и избягване на преждевременното му освобождаване в стомаха. За разработване на ефективна система за неговото доставяне е използван подходът, който приложихме за доставящите системи на месалазин. МСМ-41 и SBA-15 силикатни наночастици са използвани като носители на сулфасалазин и след тяхното натоварване с предлекарството те са обвити с полимерите Eudragit S и Eudragit RL с цел селективно му освобождаване и способността на използваните полимери да влияят върху биоадхезивните свойства на получените формулировки.

Резултатите от изследванията с прахова рентгенова дифракция и азотна физисорбция показват, че част от натовареното в мезопорестите носители лекарственото вещество е на външната повърхност на малките сферични частици или в междучастичковото пространство (Таблица 31).



Схема 12 Молекула на сулфасалазин

В ATR-FTIR спектрите на натоварените със сулфасалазин образци се регистрират отмествания, които се дължат на взаимодействие на тези функционални групи от молекулата на сулфасалазина с амино групите от повърхността на модифицираните носители. Изчисленото съдържание на сулфасалазин за MCM-41NH₂/Ss е 37.2 тегл. %, а за SBA-15NH₂/Ss - 26.3 тегл. %. Загубата на тегло от слоевете от Eudragit S и Eudragit RL в MCM-41NH₂/Ss е 7 тегл. % и 5 тегл. % за SBA-15NH₂/Ss.

Таблина З	1 Текстурни	свойства на	изхолните и натова	рени със сул	фасалазин МСМ	-41NH ₂ и SBA-15NH ₂
			19102111021	penn ebe ejen	www.wo	

Образци	$S_{BET} (m^2/g)$	обем на порите (cm ³ /g)	диаметър на порите ^а (nm)	съдържание на NH2 или Ss (тегл. %)
MCM-41	1100	0.90	2.6	-
MCM-41NH ₂	421	0.36	2.3	8.3
MCM-41NH ₂ /Ss	33	0.05	-	37.2
SBA-15	995	1.26	6.1	-
SBA-15NH ₂	362	0.56	5.0	6.7
SBA-15NH ₂ /Ss	82	0.18	-	26.3

Резултатите от проведените *in vitro* тестове за освобождаване показаха, че за необвитите с полимер образци не е регистрирано освобождаване на сулфасалазин при pH=1.2, докато при pH=6.8 се

наблюдава изключително бързо разтваряне на лекарственото вещество (до двадесета минута, Фиг. 74). И при двата типа финкционализирани и обвити мезопорести силикатни наночастици (MCM-41 и SBA-15) профилът на освобождаване показа, че скоростта е значително по-ниска в сравнение с необвитите. Изграждането на полимерен полиелектролитен слой намалява първоначалното бързо освобождаване. Не се регистрира освободено количество сулфасалазин в буфер с pH=1.2 след покритие от Eudragit S и Eudragit RL полимери за двата носителя и е постигнато контролирано освобождаване в буфер с pH=6.8.





Както е показано на Фиг. 74, 100 % от лекарството се освобождава за 5 часа от обвити с полимер и функционализирани наночастици. Последното може да се обясни с образуването на стабилна СОО- NH_3^+ връзка между карбоксилни групи на Eudragit S и аминогрупите на носителите. Степента на натоварване с лекарствено вещество също може да повлияе на процеса на освобождаване. В този случай обаче частиците с различно натоварване освобождават сулфасалазин с близка скорост (Фиг. 74). От представените резултати може да се направи заключение, че обвиването с два слоя полимери (Eudragit S и Eudragit RL) дава възможност за контролирано доставяне на лекарствено вещество в желан регион от гастроинтестиналния тракт в зависимост от pH на средата.

Разработена е доставяща система с предлекарственото вещество сулфасалазин на базата на амино-модифицирани сферичен MCM-41 и SBA-15 с размер на частиците съответно около 100 и 400 nm. Подходящата функционализация на повърхността на силикатните наночастици предоставя възможност за по-нататъшно изграждане на полимерен слой. Образуването на полиелектролитен комплекс от четири последователни редуващи се слоя на Eudragit S и Eudragit RL предоставя възможност за постигане на различни скорости на освобождаване на лекарството в зависимост от стойността на pH на средата и следователно осигурява региоселективно доставяне на сулфасалазин в гастро-интестиналния тракт.

3.2.2.4. Лекарствена система за доставяне на кверцетин на базата на амино модифицирани KIT-6 и KIL-2 силикат/полимер композити

Изследвана е възможността за получаване на ефективни системи за доставяне на природни флавоноиди на базата на силикат/полимер композити като носители. В нашите изследвания този подход е приложен за природните вещества кверцетин и куркумин, като в настоящата дисертация са представени резултатите за системите с кверцетин. Разработена е лекарствена система за доставяне на кверцетин на базата на хибридни носители от аминомодифицирани мезопорести KIT-6 и KIL-2 наночастици и полиелектролитен комплекс, изграден чрез алтернативно отлагане на слоеве к-карагенан/хитозан/к-карагенан.

За амино-модифицираните и натоварените с кверцетин носители се наблюдава понижена интензивност за характерините рефлекси, показващи влошаване на структурната подреденост и частично запълване на порите с лекарствено вещество. XRD при големи ъгли на натоварените с кверцетин амино-модифицирани образци показват наличието на кристален кверцетин, което е поизразено за образеца получен чрез твърдофазна реакция. Последното доказва, че част от кверцетина е на външната повърхност на наночастиците или в кухините между тях.

Значително намаляване на специфична повърхност и общ обем на порите се наблюдава за натоварените с кверцетин образци, което е доказателство за успешното натоварване на носителя с лекарствено вещество (Таблица 32).

Таблица 32 Свойства на текстурата на изходните, амино-функционализирани и натоварени с кверцетин мезопорести КІТ-6 силикати

Образци	${S_{BET} \over (m^2/g)}$	Обем на порите (cm ³ /g)	диаметър на порите (nm)	количество на кверцетин (тегл.%)	ефективност на натоварване ^а (%)
KIT-6	770	1.20	6.1	-	-
KIT-6NH ₂	480	0.90	5.5	-	-
KIT-6NH ₂ /Qu(SS)	208	0.32	4.2	29.1	88
KIT-6NH ₂ /Qu(IW)	235	0.31	4.6	32.5	98

^а изчислена от ТС данните.

Въпреки по-малкото количество натоварен кверцетин върху KIT-6NH₂/Qu(SS) чрез реакция в твърда фаза, частичното му отлагане на външната повърхност води до намаляване на специфичната повърхност и обема на порите, като това наблюдавано за KIT-6NH₂/Qu(IW), получен чрез импрегниране. За изясняване на взаимодействието между молекулата на кверцетина и аминогрупите на мезопорестия носител, натоварените с кверцетин образци са характеризирани с ATR FT-IR (Фиг. 75). В ATR-FTIR спектрите на KIT-6NH₂/Qu(IW) не се наблюдават разлики, които да се отдадат на метода на приготвяне на лекарствените системи – чрез твърдофазна реакция или импрегниране с омокряне. Сравнявайки със спектъра на чист кверцетин, отново не се наблюдават промени, отнасящи се до карбонилната група (около 1670 cm⁻¹). Това предполага, че няма директно взаимодействие между кетогрупите на кверцетина със силикатната матрица. Интензитетът на ивиците при 1430 и 1289 cm⁻¹, дължащи се на ароматни С-С и С-О, се намалява при натоварване с кверцетин, което предполага взаимодействие, включващо С-О-С частта и/или фенолната част на молекулата на кверцетин.



Фигура 75 ATR FT-IR спектри на безводен кверцетин и кверцетин, натоварен върху KIT-6NH₂: 1 - KIT-6NH₂/Qu(IW) и 2 - KIT-NH₂/Qu(SS)

Наблюдават се някои разлики в морфологията на обвитите и изходните частици (Фиг. 76). Процедурите на модификация увеличават размера на частиците с около 40-50 %. Размерите, измерени на изходните КІТ-6, са около 45 nm, докато тези на обвитите с полимерен слой варират от 50 nm до 70 nm.

Данните от TG показват, че натоварването на кверцетин върху KIT-6NH 2 чрез импрегниране в твърда импрегниране омокряне e съответно около 29.1 32.5 фаза И с И тегл. % (Таблица 32). Изчислената ефективност на натоварване е между 88 и 98 % за двете проби и е повисока за пробата KIT-6NH₂/Qu(IW), приготвена чрез импрегниране. По-голямото количество кверцетин, натоварено чрез импрегниране, може да се обясни с по-лесно проникване на разтворените молекули на лекарството в порите на носителя. Освен това кверцетинът, натоварен чрез твърдо състояние, се отлага частично върху външната повърхност на KIT-6NH₂, както може да се види от XRD данните. Изчислената загуба на тегло чрез TG анализ, дължаща се на разлагането на полиелектролитния комплекс, съдържащ к-карагенан-хитозан-к-карагенан, е 16.2 тегл. % за КІТ-6NH₂/Qu(SS) и 26.8 тегл. % за KIT-6NH₂/Qu(IW). Много по-ниското количество полимерен комплекс, образуван върху KIT-6NH₂/Qu(SS) се дължи на частичното отлагане на кверцетин на външната повърхност, който възпрепятства образуването на компактен полимерен слой.

В



Фигура 76 Анализ на напречното сечение чрез АFM на изходните KIT-6 (A) и KIT- 6NH₂/Qu(IW)P частици (B)

In vitro профилите за освобождаване на кверцетин от натоварените частици във фосфатен буферен разтвор с pH = 6.8 при 310 K на Фиг. 77. Малко по-бързо освобождаване на кверцетин е регистрирано за KIT-6NH₂/Qu(IW) в сравнение с неговия аналог, получен чрез реакция в твърдо състояние (Фиг. 77). Общото освобождаване на кверцетин от KIT-6NH₂/Q(IW) при pH = 6.8 е постигнато в рамките на 3 часа, докато KIT-6NH₂/Qu(SS) показва максимално освобождаване на лекарственото вещество достигащо 92 % за 4 часа. Този резултат може да бъде обяснен чрез протониране на (CH₂)₃NH₂ групи в буферния разтвор, улесняващ освобождаването на молекулата на кверцетина в резултат на конкурентната адсорбция между кверцетин и водни молекули.



Фигура 77 In vitro профили на освобождаване на натоварени с кверцетин изходни и аминомодифицирани КІТ-6 образци

По-бързо освобождаване на кверцетин от KIT-6NH₂/Qu(IW) може да се обясни с аморфизирането на кверцетина по време на проникването му от разтвора в порестата система на носителя в сравнение с KIT-6NH₂/Qu(SS), за който чрез XRD е установено наличие на кристален кверцетин. Обвиването на частиците с к-карагенан/хитозан/к-карагенан води до понижена скорост на освобождаване на кверцетин за KIT-6NH₂/Qu(IW)P и KIT-6NH₂/Qu(SS)P (Фиг. 77). Резултатите показаха, че получените състави са обещаващи за дермално приложение.

Антипролиферативната активност на кверцетин натоварен в мезопорести носители беше оценена в сравнителен аспект спрямо свободен кверцетин (етанолен разтвор) върху HUT-78 човешка туморна клетъчна линия. Клетъчната линия е избрана като подходящ модел за кожен Т-клетъчен лимфом (CTCL). Установено е, че свръхактивността на JAK-3 киназата се инхибира селективно от кверцетина, което го прави потенциално целево лекарство за това състояние. Получените резултати показват, че ненатоварените частици KIT-6 и KIT-6NH₂ не индуцират значително намаляване на клетъчната жизнеспособност дори при най-високата концентрация от 200 µМ. Тези ефекти ясно показват, че предложените мезопорести силикати не са цитотоксични. За разлика от тях, частиците, натоварени с кверцетин и обвити с полимер, както и свободното лекарство, показват дозозависима цитотоксичност, водеща до почти 50 % ерадикация на HUT-78 клетки. Този резултат недвусмислено показва, че инхибиторният ефект върху клетъчната жизненост на силикатните системи, натоварени с кверцетин, се дължи само на антипролиферативната активност на силикатни материали са

обещаващи наноносители за доставяне на експерименталното противораково лекарствено вещество кверцетин.

Получени са мезопорести КІТ-6 наночастици с размери около 45 nm, които след модифициране с аминопропилови групи са натоварени с кверцетин чрез импрегниране с омокряне или чрез реакция в твърда фаза. Постигната е висока степен на натоварване (29-33 тегл. %) и висока ефективност на натоварване (88-98 %). Процесът на *in vitro* освобождаване показва по-бързо освобождаване на кверцетин от КІТ-6NH₂ системата, приготвена чрез импрегниране, в сравнение със системата, получена чрез натоварване на кверцетина в твърда фаза. Също така беше показано, че освобождаването на кверцетин, натоварен в силикатен наноносител, може допълнително да се контролира чрез формиране на полиелектролитен полимерен слой около частиците. Цитотоксичният потенциал на кверцетина спрямо клетъчната линия HUT-78 се запазва след неговото натоварване в хибридния носител КІТ-6/полимер наночастици.

3.2.2.5. Системи за доставка на верапамил на базата на мезопорести полимерни нанокомпозити ZSM-5/KIT-6 и ZSM-5/SBA-15 като модулатори на множествената лекарствена резизтентност Верапамилът (Схема 13) е лекарствено вещество с утвърдено приложение в клиничната практика за лечение на хипертония. От друга страна обаче, в експериментаната онкология е установено, че верапамилът е перспективен модулатор на множествената лекарствена резистеност. Клиничното реализиране на този му потенциал изисква формулирането му в подходящи носители, които от една страна да осигурят маскиране на основния му фармакологичен ефект и от друга да позволят преодоляването на дозозависимите странични ефекти на верапамила. В тази връзка верапамил беше натоварен в два вида модифицирани носителя: ZSM-5/KIT-6SO₃H(COOH) и ZSM-5/SBA-15SO₃H(COOH), и неговата способност да преодолява клетъчните механизми на лекарствена резистентност беше оценена *in vitro* върху химиочувствителни и химиорезистентни към доксорубицин клетъчни линии. За да се докаже, че верапамил на тозарогиче.



Схема 13 Структура на верапамил

Количествено функционалните групи и натовареният кверцетин в получените образци са определени чрез термогравиметричен метод. Изчисленото количество $-CH_3(CH_2)_2SO_3H$ групи, свързани към повърхността на ZSM-5/KIT-6 и ZSM-5/SBA-15, е съответно 7.3 тегл. % и 4.0 тегл. %, докато количеството на $-(CH_2)_3NHCO(CH_2)_2COOH$ групи, свързани към повърхността на съответните наночастици, е 12.5 тегл. % и 11.3 тегл. %, съответно (Таблица 33).

Таблица 33 Свойства на текстурата на изходните, модифицираните с карбоксилни и сулфонови групи и натоварени с верапамил мезопорести ZSM-5/KIT-6 и ZSM-5/SBA-15 материали

Образци	S _{BET} (m²/g)	обем на порите (cm ³ /g)	диаметър на порите (nm)	съдър. на СООН/SO ₃ Н/верапамил (тегл.%)
ZSM-5/KIT-6	425	1.18	11.0	-
ZSM-5/SBA-15	362	1.20	12.0	-
ZSM-5/KIT-6-COOH	285.4	0.82	9.5	12.5
ZSM-5/SBA-15-COOH	282.1	1.04	11.6	11.3
ZSM-5/KIT-6-SO ₃ H	399.8	1.10	9.9	7.3
ZSM-5/SBA-15-SO ₃ H	351.5	1.31	14.6	4.0
Ver/ZSM-5/KIT-6-COOH	46.3	0.19	8.6	17.1
Ver/ZSM-5/SBA-15-COOH	66.4	0.34	11.6	21.3
Ver/ZSM-5/KIT-6-SO ₃ H	216.2	0.63	7.9	19.4
Ver/ZSM-5/SBA-15-SO ₃ H	46.0	0.23	12.0	33.6

Данните от TG показват, че количеството верапамил, натоварено в ZSM-5/КІТ-6-SO₃H и ZSM-5/SBA-15-SO₃H, е съответно 21.3 и 33.6 тегл. % и на ZSM-5/КІТ-6-СООН и ZSM-5/SBA-15-СООН са съответно 17.1 и 19.4 тегл. % (Таблица 33). По-малкото количество натоварено лекарствено вещество в ZSM-5/КІТ-6 може да се обясни с по-подредената му 3D структура с взаимосвързани канали, където проникването на лекарствените молекули е затруднено в тесните входове на порите. Дългите вериги с карбоксилните групи в края (-CH₂)₃NHCO(CH₂)₂COOH) на ZSM-5/КІТ-6 допълнително ограничават достъпа до порите. Данните от TG анализа показват, че най-голямо натоварване от 33.6 тегл. % верапамил е постигнато за Ver/ZSM-5/SBA-15/SO₃H (Таблица 33), което се свързва с по-достъпната порова система на носителя и по-силно киселите функционални групи, благоприятстващи взаимодействието с лекарственото вещество.

Съдържанието на алуминий, определено чрез елементен анализ, е 0.8 тегл. % за ZSM-5/KIT-6 и 0.3 тегл. % за ZSM-5/SBA-15.

В ²⁷A1 NMR спектъра на ZSM-5/6-КIТ се наблюдават два сигнала – при 57 ppm и около 0 ppm. Интензивният сигнал, центриран при 57 ppm, е характерен за решетъчен A1 в тетраедрична координация (AlO₄ структурна единица), докато широкият сигнал с ниска интензивност при 0 ppm показва наличието на по-малко количество от шест координирани алуминиеви фрагмента и дефектни места (AlO₆ структурни единици). Изчисленото съотношение Al^V/Al^{VI} беше 3.8, което показва наличието на предимно тетра-координиран Al, което е доказателство за запазването на структурата на ZSM-5 в композитите ZSM-5/KIT-6. В ²⁷Al NMR спектъра на ZSM-5/SBA-15 се регистрира широк пик от 170 до -60 ppm, центриран при около 30 ppm, и се припокрива със сигнала при около 58 ppm. Това наблюдение показва, че по време на приготвянето на нанокомпозитен материал ZSM-5/SBA-15 структурата на ZSM-5 е частично нарушена, което води до цялостно намаляване на Al^{IV} в тетраедрични позиции. Успешното модифициране с органични функционални групи се потвърждава от ¹H → ¹³C CP и ¹H → ²⁹Si CP NMR спектри.

Изчислените параметри на текстурата от азотна физисорбция на изходните, амино-модифицираните и натоварените с верапамил ZSM-5/SBA-15SO₃H(COOH) и ZSM-5/KIT-6SO₃H(COOH) материали са представени в Таблица 33. Натоварването им с верапамил води до значително намаляване на специфичната повърхност и обем на порите поради запълването им с лекарствено вещество. XRD резултатите на натоварените с верапамил -(CH₂)₃SO₃H и -(CH₂)NHCO(CH₂)₂COOH модифицирани ZSM-5/KIT-6 и ZSM-5/SBA-15 материали не показват наличие на кристален верапамил, което показва, че дори лекарственото вещество, което е останало на външната повърхност, е в аморфно състояние.

В спектрите на СООН-модифицираните нанокомпозити интензивната ивица при 1724 cm⁻¹ е индикация, че -СООН е в протонирана форма или верапамилът взаимодейства със силикатната матрица през -С-О- на карбоксилните групи (Фиг. 78). Друга промяна в спектрите е, че ивицата при около 1471 cm⁻¹ намалява по интензитет и се появяват нови ивици при 1465, 1455 и 1444 cm⁻¹. Подобна тенденция се наблюдава и за материалите, модифицирани със -SO₃H. В този случай, обаче, възниква и известно отместване на ивиците от скелетния пръстен (C=C) при 1606 и 1592 cm⁻¹ (Фиг. 78).



Фигура 78 ATR FT-IR спектри на изходните и модифицираните ZSM-5/SBA-15 и ZSM-5/KIT-6 и натоварените с верапамил формулировки

Нанокомпозитните частици съдържат повърхностни кисели групи, -SO₃H или -COOH, поради което първият полимерен слой е от хитозан. Получена е трислойна обвивка, изградена от хитозан-к-карагенан-хитозан с присадени полисулфобетаинови вериги. Полисулфобетаинът е със средна молекулна маса Mn=10 000 g/mol и с крайни циклични карбонатни, които реагират селективно с аминогрупи. Известно е, че полицвитерионите се отличават с изключително добра биосъвместимост и ниска неспецифична протеинова адсорбция, което ги прави подходящи материали за дизайн на лекарство-доставящи системи.

Данните от TG анализа показват, че полимерният комплекс, който се формира около частиците, е 22.7-25.0 тегл. % (23.7 тегл. %, за Ver/ZSM-5/KIT-6COOH/P; 22.9 тегл. %, за Ver/ZSM-5/SBA-15COOH/P; 24.6 тегл. % и за Ver/ZSM-5/SBA-15SO₃H/P; 24.9 тегл. % за Ver/ZSM-5/KIT-6SO₃H/P).

Чрез AFM е установено, че ZSM-5/KIT-6-SO₃H представляват еднородни и сферични частици с размери от 63 nm до 86 nm, със средна стойност 78 ± 7 nm. При нанасяне на полимерната обвивка размерът на частиците се увеличава и за Ver/ZSM-5/KIT-6-SO₃H/P е 136 ± 13 nm.

Профилите на освобождаване на верапамил натоварен в модифицирани мезопорести силикати на основата на ZSM5/KIT-6SO₃H(COOH) и ZSM5/SBA-15SO₃H(COOH) бяха проследени в среда на фосфатен буфер с pH=7.4 при 37 °C (Фиг. 79). От представените резултати се вижда, че и четирите системи освобождават верапамил много бързо и със силно изразен "burst"-ефект, така още на 30 минута са освободени между 76 и 100 % от натоварения верапамил. Наблюдаваните малки различия в % освободено вещество от системите модифицирани с SO₃H-групи и при давата типа композитни носители се дължат на по-силното взаимодействие на верапамил с тези групи. Независимо от малките разлики в количеството освободен верапамил и четирите системи показват неблагоприятни профили на освобождаване с оглед потенциално системното приложение на тези носители.



Фигура 79 *In vitro* профили на освобождаване на натоварените с верапамил SO₃H или COOH модифицирани ZSM-5/SBA-15 и ZSM-5/KIT-6 носители (A) и техните аналози с полимерен слой (B)

С цел оптимизиране на освобождаването така разработени лекарствени системи бяха обвити чрез послойно отлагане на два хидрофилни полимера хитозан и карагинан. От резултатите от *in vitro* освобождаването на верапамил от обвитите частици се вижда, че полимерното обвиване води до значително забавяне на освобождаването на верапамил в сравнение с необвитите частици и значително редуциране на ефекта на първоначалното бързо освобождаване. Така количеството освободен верапамил в началната фаза (30-та минута) на експеримента е между 50 до 70 %. Това се обяснява с по-дългия дифузионен път на верапамил през набъбналото полимерно покритие. Найблагоприятен профил на освобождаване показват обвитите ZSM-5/KIT-6SO₃H носители, найвероятно поради по-силното взаимодействие на верапамил с по-силни киселинни групи.

Направено е сравнително изследване на цитотоксичния ефект на получените формулировки върху клетъчни линии HL-60 и HL-60/DOX. За да се докаже, че верапамил натоварен в носителите може да блокира Pgl-ефлуксна помпа, клетките бяха третирани и с доксорубицин в IC₅₀ концентрации. Концентрациите на доксорубицин са подбрани възоснова на експериментално определени от нас IC₅₀ стойности за двете клетъчни линии. Концентрацията на верапамил е ¹/₄ от експеримнтално определената IC₅₀, за да позволи лесното отдиференциране само на цитотооксичния ефект на доксорубицин и модулиращия ефект на верапамил върху резистентността на туморните клетки. От представените резултати е видно, че самостоятелното третиране с верапамил не води до инхибиране на клетъчната пролифирация и при двете клетъчни линии. За разлика от верапамил, третирането на

клетките с доксорубицин води до значително потискане на клетъчната виталност като, както беше очаквано, този ефект е най-силен при химиочувствителната клетъчна линия, при която ерадикацията на туморните клетки е над 65 %. Едновременното третиране на двете клетъчни линии с доксорубицин и верапамил е съпроводено със силно инхибиране на клетъчната пролиферация, особено на резистентните към доксорубицин HL60/DOX клетки. Следователно верапамилът успешно преодолява придобитата лекарствена резистентност. Същата зависимост се отчита и за модулиращия ефект на верапамил натоварен в разработените носители.

Мезопорестите ZSM-5/SBA-15, ZSM-5/KIT-6 и SBA-16 наночастици са синтезирани и модифицирани следсинтезно със SO₃H и СООН групи. Лекарственото вещество верапамил е натоварено чрез импрегниране с омокряне върху изходните и модифицираните мезопорести нанокомпозити. Натоварените с верапамил системи са допълнително модифицирани чрез обвиване с трислойна обвивка, изградена от хитозан-к-карагенан-хитозан с присъдени полисулфобетаинови вериги. Резултатите от ATR-FT-IR предполагат слабо взаимодействие на верапамил с функционалните групи на модифицираните композити. Профилите на *in vitro* освобождаване на верапамил от носителите и допълнително обвити с полимерен комплекс частици показват контролирано освобождаване на лекарственото вещество. Основният фактор, който влияе на скоростта на доставяне на верапамил, е наличието на стабилен полимерен комплекс около композитните наночастици. Едновременното третиране на HL60/DOX клетки с локсорубиции и верапамил нанесен в разработените нанокомпозити е съпроводено със силно инхибиране на клетъчната пролиферация, което показва, че лекарственото вешество верапамил успешно може да преодолее придобитата лекарствена резистентност. Получените резултати ни дават основание да заключим, че разработените от нас системи са перспективни платформи за системно доставяне на верапамил.

3.2.3. Разработване на двукомпонентна лекарствена система на базата на нови нанокомпозити, изградени от магнитни и силикатни наночастици

Получени са нови нанокомпозити, изградени от магнитни и силикатни наночастици, които предоставят нова переспектива в разработването на доставящи системи за противотуморни вещества. Чрез внасянето на магнитни нанокристали в структурата на мезопорестите силикати могат да се получат оригинални лекарство-доствящи системи, позволявщи селективно доставяне и освобождаване на лекарственото вещество в прицелния орган или тъкан, при прилагане на външно магнитно поле. Лекарственото вещество митоксантрон (Схема 14) е с противотуморно действие, и се използва със значителна ефективност при лечението на рак на гърдата и простатата. Въпреки доказаните терапевтични свойства на това вещество, неговото клинично приложение е ограничено поради сериозните проблеми, свързани с неговата токсичност. Поради този факт изследванията с митоксантрон са насочени главно към намаляване на неговите странични ефекти чрез понижаване на дозировката и ограничаване на натрупването му в нецелевите тъкани. Използвани са редица подходи за приготвяне на ефективни доставящи системи за митоксантрон, но често се наблюдава нисък капацитет на натоварване и невъзможност за контрол на освобождаването. Един от подходите за преодоляване на тези недостатьци е използването на силикатни носители с подходящото функционализиране на повърхността, което може да доведе до повишаване ефективността на натоварване и да позволи последващото обвиване на натоварените частици с полимерни слоеве. Изграждането на обвивка от полимери с естествен произход може значително да полобри биосъвместимостта и биоалхезивните свойства на системата и да осигури контролирано освобождаване на лекарственото вещество. Често при терапия с противотуморни се прилагат и противовъзпалителни вещества с цел да се повлияят възпалителните процеси, съпътстващи основното заболяване. Добре познато и често прилагано противовъзпалително лекарствено вещество е глюкокортикоидът преднизолон (Схема 14). Самият той в продължение на три десетилетия е прилаган самостоятелно в големи дози като противотуморна терапия. Комбинирането на тези две лекарствени вещества е обещаваща стратегия за лечение на туморни заболявания в напреднал стадий, съпроводени с възпалителни процеси.



Схема 14 Структура на митоксантрон (вляво) и преднизолон (вдясно)

Желязооксидни/силикатни нанокомпозити са синтезирани чрез зол-гел метод с използване на темплейт, като се използват предварително приготвени магнитни наночастици, поставени директно в синтез гела. Магнитните наночастици от железен оксид бяха получени чрез съутаяване на разтвор на FeCl₂ и FeCl₃ с NaOH. Получените магнитни наночастици се промиват и се сушат при стайна температура. Получените наночастици магнетит (Fe₃O₄) се окисляват до магхемит (γ -Fe₂O₃) при излагане на въздух и влага. Кристалната структура на магнетита и магхемита е много сходна, както и техните физични свойства, но магхемитът има малко по-ниска стойност на намагнитване, отколкото магнетита (~ 92 emu/g за магнетит, ~ 76 emu/g за магхемит).

Рентгеновите лифрактограми на наноразмерните желязооксилни частици. магнитните желязооксидни/силикатни нанокомпозити (MNS) и техните модифицирани със сулфонови групи и натоварени с митоксатнтон аналози са представени на Фиг. 80. Те показват уширени рефлекси, характерни за желязооксидните наночастици, които могат да бъдат приписани по-скоро на магхемитна структура, отколкото на магнетитна. Направените изчисления показват около 20 % съдържание на магнетит, но рефлексите са напълно припокрити поради малкия размер на частиците. Размерът на частиците, изчислен по уравнението на Sherrer, е 11 nm. XRD рефлексите за MNS показват наличие на наноразмерен магхемит с по-нисък интензитет, но със същата стойност на полуширината на пиковете (Фиг. 80). Рентгеноструктурният анализ при малки ъгли на MNS материалите показва рефлекси за d₁₀₀=4.18 nm, типични за подредена структура на мезопорести силикатни материали с параметър на елементарната клетка a₀=4.82 nm. След модифицирането със сулфонови групи не се наблюдават промени в рентгеновите дифрактограми при големи ъгли, но интензитетът за рефлексиите при малки ъгли намалява, което говори за загуба на структурна подреденост. За натоварените системи не се наблюдават характерни рефлекси за митоксантрон, което означава, че лекарственото вещество е натоварено в порите, а не е на външната повърхност на силикатния носител.

Текстурните параматри на изходния MNS композитит, SO₃H-модифицирания и на натоварения с митоксантрон носител са изследвани чрез N₂-физисорбция (Фиг. 80В), а изчислените данните са представени в Таблица 34.



Фигура 80 XRD (А) и изотерми на азотна физисорбция (В) на изследваните проби

Полученият MNS нанокомпозитит се характеризира с изотерми от тип IV с хистерезис тип H1-H2. Изходният материал показа висока специфична повърхност и поров обем, въпреки че формата на хистерезиса е по-скоро типична за мезопорест силикат с пори с широко разпределение по размер. В

съответствие с резултатите от праховата рентгенова дифракция при модифицирането със сулфонови групи се наблюдава значително намаляване на специфичната повърхност и поровия обем. Този ефект може да бъде обяснен с намаляване размера на порите поради реакцията на 3-маркаптопропил триметоксисилана (MPTMS) с повърхността на силикатните стени или с ефекта на блокиране на входовете на порите от хидролизирали силани. Не се изключва и възможността за намаляване на подредеността на поровата структура поради влиянието на водородния пероксид върху силиката по време на стъпката на окисление при модифицирането със сулфонови групи.

SU3H						
Образци	$S_{BET} (m^2/g)$	обем на порите (cm ³ /g)	диаметър на порите (nm)	съдър. на SO ₃ H/лекарство (тегл.%)		
MNS	825	0.94	3.45	-		
MNS-SO ₃ H	285	0.25	1.32	9		
MNS-SO ₃ H-MXT	135	0.13	-	9/6		

Таблица 34 Свойства на текстурата на изходните и натоварени с лекарствени вещества MNS и	I MNS-
SO ₂ H	

След натоварването на митоксантрон поровият обем и специфичната повърхност също намаляват, което е индикация за запълване на порите с молекули на лекарственото вещество. При MNS-SO₃H-MTX около 46-50 % от мезопорите на изходния MNS-SO₃H са запълнени с MTX (Таблица 34). След обвиването с полимер се наблюдава пълно блокиране на порите и чрез азотна физисорбция може да бъде измерена само външната повърхност на частиците, която е около 10 m²/g.

Образуването на сферични MNS наночастици с размери около 100 nm е регистрирано чрез изследване с TEM (Фиг. 81). ТЕМ изображенията също подкрепят резултатите от азотната физисорбция, показващи образуването на подредени мезопори. В сферичните частици могат да се видят радиално разположени канали. Образуване на агломерирани наночастици от железен оксид също се регистрира чрез TEM, с размер около 10 nm в ядрото на силикатните сфери.



Фиг. 81 ТЕМ изображения на MNS (A, B)

Резултатите от Мьосбауерова спектроскопия също потвърждават наличието на магхемитни нанокристали в силикатната структура. При сравнение на спектрите снети при 300 и 77 К ясно се вижда преимущественото присъствие на суперпарамагнитни магхемитни наночастици (Фиг. 82). При първия подход спектрите се разлагат на два секстета в съответствие с двете различни възможни координации на железните йони в магхемита (тетраедрична и октаедрична – Таблица 35).



Фигура 82 Мьосбауерови спектри на изходните наночастици от железен оксид и MNS

Таблица 35 Мьосбауерови параметри за изходните наночастици железен оксид и MNS материал

Образци			300 K				77 K		
	Комп.	IS	QS	MHF	RI	IS	QS	MHF	RI
Iron oxide NP	Sext(1)	0.35	-	45.6	24	0.44	-	50.5	54
	Sext(2)	0.37	-	38.5	76	0.41	-	46.9	46
MNS	Sext(1)	0.34	-	47.7	10	0.42	-	50.1	61
	Sext(2)	0.41	-	42.0	78	0.43	-	45.6	29
	Doubl	0.26	0.73	-	12	0.32	0.76	-	10

Малкият размер на частиците повлиява суперпарамагнитното поведение, т.е. намаляването на температурата на измерване води до увеличаване на степента на магнитно подреждане – наличието на антиферомагнитни секстети е по-изразено в спектъра снет при 77 К. Суперпарамагнитните двойки се появяват както при 300 К, така и при 77 К в спектъра на MNS, което потвърждава, че размерът на магнитните частици е около 11 nm. Получените стойности на изомерно отместване ($0.35 < IS_{300K} < 0.41 \text{ mm/s}$) са характерни по-скоро за Fe³⁺ окислително състояние (Таблица 35), докато присъствието на магнетит с Fe²⁺ в 1/3 от катионите би повишило IS_{300K} стойностите на съответния секстет до ~0.6 mm/s.

Получените резултати са в съответствие с данните от праховата рентгенова дифракция, определящи ~20 % магнетит в изходните наночастици.

Взаимодействието между силиката, сулфоновите групи и МТХ е изследвано чрез ATR-FTIR спектроскопия (Фиг. 83A). Спектърът за MNS-SO₃H показва типични спектрални характеристики за силикат с доминиращи широки ивици за Si-O-Si при около 1062 cm⁻¹. При 1379 cm⁻¹ се наблюдава наличието на много слабо изразена ивица за сулфонови групи ($v_{S=0}$). Широката и интензивна абсорбционна ивица за –OH при около 3400 cm⁻¹ може да се дължи и на присъствието на S-OH. Характерните ивици за S=O и –SO₃H съответно около 1160 и 1080 cm⁻¹, са маскирани от силикатната матрица. По същия начин слабата ивица при около 571 cm⁻¹ за Fe-O на магхемита е припокрита. Митоксантронът е антрцендионово лекарствено вещество, което показва характерни инфрачервени ивици на ароматни пръстени (3060, 2963, 1608, 1565 cm⁻¹) и на N-H и C-O валентни трептения (1550-1000 cm⁻¹) (Фиг. 83В).



Фигура 83 FT-IR спектри на изходните, модифицираните и натоварени с митоксантрон MNS материали

В спектъра за MNS-SO₃H-MTX също се наблюдават слабо изразени ивици за митоксантрон. За ивиците, които се отдават на MTX е използвана аналогията му с хинон и антраценохинон. Съответно за ивицата при 1608 сm⁻¹ на хинон кетони наблюдаваме същественото отместване на дължината на вълната, което вероятно се дължи на образуването на силни вътре- и междумолекулни водородни връзки. Ивиците при 1565 и 1513 сm⁻¹ принадлежат на скелетни C=C вибрации. Ивиците при 1446 и 1351 сm⁻¹ са свързани с комбинацията от C-O валентни (v_{C-O}) и N-H деформационни (δ_{NH}) трептения. Пикът около 1204 сm⁻¹ може да се свърже с C-N валентни трептения. При натоварването на MTX в MSN не се наблюдават изменения за скелетните вибрации на антраценодиона. Промените в позициите на вибрационните ивици за δ_{N-H} и v_{C-O} вероярно произхождат от страничната верига на

молекулите на МТХ, най-вероятно поради това, че тази част може да участва във взаимодействие с MNS-SO₃H.

Данните получени от термогравимертичните изследвания показаха, че използваният метод за модифициране води до получаване на 9 тегл. % пропилсулфонови групи, което отговаря на ~0.7 mmol/g сулфонови функционални групи на повърхността или в порите на MNS частиците. Натоварването на 7.4 тегл. % митоксантрон води до наличието на 6 тегл. % лекарствено вещество в модифицирания силикатен носител. Разликата в нанесеното и регистрираното количество митоксантрон вероятно се дължи на процедурата на отделяне на силикатните частици от разтвора чрез центрофугиране. Според данни в литературата нужното терапевтичното количество на митоксантрон в лекарствена система е около 6 тегл. %. ТСА е използван и за количествено определяне на полимерните слоеве, образувани около натоварените частици. Първото обвиване с полимер е извършено чрез добавяне на разтвор на хитозан в мравчена киселина към MNS-SO₃H-МТХ, последвано от изпаряване на разтворителя. Както лекарството, така и силикатният материал са устойчиви на слабокисели условия, поради което се използва мравчена киселина като среда за обвиване на частици с хитозан. В допълнение, обвиването с хитозан е благоприятствано от взаимодействието на противоположно заредените полимер и сулфонови групи от повърхността на силикатните частици. Съдържанието на хитозан в MNS-SO₃H-MTX-CH е изчислено на 6.3 тегл. % чрез коригиране на загубата на тегло от пропилсулфоновите групи и митоксантрона. След обвиването с хитозан, 8 тегл. % преднизолон е натоварен в MNS-SO₃H-MTX-CH чрез метод на омокряне. Последващото обвиване с алгинат води до образуването на втори полимерен слой - 6.7 тегл. %.

АFM изображенията на MNS частици (Фиг. 84) показват, че те са сферични с размер 105±17 nm. След натоварването с двете лекарствени вещества и обвиването с два полимерни слоя частиците запазват сферичната си форма. Техните размери изчислени от AFM изображенията са в диапазон 270-340 nm (Фиг. 84В). Средният размер на MNS-SO₃H-MTX-CH-PRD-ALG частиците е 209±23 nm. Увеличеният размер на обвитите с полимери частици се приписва на процедурите за модифициране на повърхността на силиката чрез въвеждане на функционални групи, натоварването с лекарствени вещества и обвиването им с полимери.



Фигура 84 AFM изображения на MNS (A) и MNS-SO₃H-MTX-CH-PRD-ALG частици (B), анализ на напречното сечение на MNS (C) и MNS-SO₃H-MTX-CH-PRD-ALG (D) частици и 3D снимки на MNS (E) и MNS-SO₃H-MTX-CH-PRD-ALG (F) частици

In vitro профили на освобождаване на митоксантрон и преднизолон от разработените формулировки в PBS (pH = 7.4) при 310 K са представени на Фиг. 85.



Фигура 85 In vitro освобождаване на митоксантрон (А) и преднизолон (В) при pH = 7.4 от функционализирани и покрити с полимер MNS материали

Получените резултати показват, че свободният митоксантрон се разтваря практически веднага при тези условия, което показва, че върху профила на освобождаването му от разработените системи влияние оказват единствено параметрите на самите носители. Освобождаването на MTX от MNS-SO₃H се харакреризира с бързо начално освобождаване, като почти 60 % от него се освобождава в рамките на 30 минути. С оглед оптимизиране на профила на освобождаване на лекарственото вещество от носителите те са обвити с хитозан. Хитозанът е избран заради възможността за образуване на комплекс с отрицателно заредената повърхност на модифицирания материал. Хитозанът е неразтворим при pH=7.4 и полимерният слой около частицата се очаква да забави освобождаването на лекарственото вещество. Както може да се види от получените резултати (Фиг. 85А), лекарственото вещество се освобождаване на лекарственото вещество се при обвитите пълно освобождаване на лекарственото вещество се при забаване на системите, съдържащи митиксантрон и преднизолон, с алгинат допринася за допълнително забавяне на освобождаването и на двете натоварени лекарствени вещества (Фиг. 85А, В).

Цитотоксичните ефекти на свободния и натоварен в силикатните носители митоксантрон са изследвани върху три различни клетъчни линии - лимфом на Ходжкин (HD-MY-Z), карцином на пикочния мехур (EJ) и хронична миелоидна левкемия (К-562). Свободното и натовареното в композитните материали лекарствено вещество показват силен концентрационно-зависим инхибиращ ефект върху клетъчната пролиферация с изместване на еквиефективните концентрации (IC₅₀) към ниските стойностти (Таблица 36).

Клетъчна линия	IC ₅₀ (µg/ml)				
	MTX	MNS-SO ₃ H-MXT-CH-PRD-ALG			
HD-MY-Z	4.4 ± 1.9	5.5 ± 1.8			
EJ	3.7 ± 0.5	1.4 ± 0.2			
K-562	0.8 ± 0.09	0.87 ± 0.05			

Таблица 36 Ефективни концентрации (IC₅₀) на натоварени с митоксантрон магнитни нанопорести силикатни наночастици срещу свободно лекарствено вещество

Съпоставката на кривите "концентрация-ефект" ясно показва, че натоварването на МТХ в разработените ЛДС не компрометира неговата антинеопластична активност, тъй като кривите на свободен и натоварен МТХ практически се припокриват. Тези данни допълнително се потвърждават от изчислените стойности на IC₅₀, които са сравними или идентични при различните клетъчни линии. Синтезирани са нови нанокомпозити, изградени от магнитни и силикатни наночастици (MNS), със сферична морфология и размер 100 nm, които са подходящи за наномедицински приложения. Получените наночастици са модифицирани с SO₃H групи в двустъпкова

следсинтезна процедура. Противотуморното лекарствено вещество митоксантрон (MTX) и противовъзпалителното лекарствено вещество преднизолон (PRD) са натоварени в разработения носител и допълнително обвити с полимерен слой от хитозан, в който е добавено и второто лекарствено вещество преднизолон. След това се нанася втори полимерен слой от алгинат, който допълнително контролира освобождаването на лекарствените вещества преднизолон и митоксантрон (Схема 15). Цитотоксичните свойства на натоварените с лекарствени вещества формулировки и способността им да запазят фармакологичните свойства на натоварените лекарствени вещества са изследвани върху панел от човешки туморни клетъчни линии.



Схема 15. Двукомпонентна лекарствена система

4. ИЗВОДИ И ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ИЗВОДИ

ЕФЕКТИВНИ КАТАЛИЗАТОРИ ЗА ПЪЛНО ОКИСЛЕНИЕ НА ЛЕТЛИВИ ОРГАНИЧНИ СЪЕДИНЕНИЯ (ЛОС)

• Модифицирането с различни кобалтови соли чрез импрегниране с омокряне на KIL-2, MCM-41 и SBA-15 мезопорести силикати води до образуването на кобалтови оксидни частици с различна редуцируемост (Co_3O_4 , Co^{2+} и Со силикат) и каталитична активност при реакция на пълно окисление на толуен, избран като моделно ЛОС. Най-висока каталитична активност се наблюдава за катализаторите, приготвени чрез импрегниране с кобалтов нитрат при рН = 3, предварително обработени при меки окислителни условия поради образуването на лесно редуцируеми и фино дисперсни Co_3O_4 наночастици.

• Fe-съдържащите KIL-2, MCM-41 и SBA-15 са високоактивни адсорбенти и катализатори за елиминиране на толуен от замърсен въздух. Количеството на използвания Fe за модифициране влияе върху състоянието на металните частици в силикатната матрица. Найвисока каталитична активност се наблюдава за 01FeKIL-2 с моларно съотношение Fe/Si=0.01 поради генериране на изолирани Fe³⁺ йони в силикатната матрица.

• Методът за модификация има силно влияе върху състоянието на вградените титанови частици в МСМ-41. При модификация чрез директен синтез в среда на пропан-2-ол се получават основно титанови йони в МСМ-41 материал, които осигуряват по-висока каталитична активност при пълно окисление на толуен в сравнение с аналогични катализатори получени чрез импрегниране.

• Чрез импулсна лазерна аблация за първи път са получени хомогенно диспергирани сребърни наночастици в SBA-15, които са активни за пълно окисление на толуен.

• Установено е, че модификацията с хром и мед чрез импрегниране на SiO₂ и SBA-15 материали зависи от структурните характеристики на носителя. С образуването на меден хромат и бихромати се свързва по-високата каталитична активност на двукомпонентните модификации, нанесени върху SBA-15, в сравнение с техните SiO₂ аналози. Оптималното съдържание на метален оксид е 3 тегл. % хром и 7 тегл. % мед, нанесени върху SBA-15 за постигане на висока каталитична активност.

• Установено е, че SBA-15 и SBA-16 са подходящи носители за приготвяне на катализатори, съдържащи мед и желязо, притежаващи висока активност в пълно окисление на толуен. Установено е, че порестата структура на носителя оказва значително влияние върху природата и дисперсността на образуваните метални оксидни частици, както и върху тяхната каталитична активност. За разлика от бимодалната структура на порите на SBA-16 по време на процеса на импрегниране, металната сол може да проникне по-лесно в по-отворената структура на SBA-15, което води до формиране на фино дисперсни частици на CuO и меден ферит, които са активни при окисление на толуен и са устойчиви на агломериране по време на каталитична активност. Добавянето на желязо доведе до по-стабилна каталитична активност за двете концентрации на Fe и при двата носителя, което се дължи на образуването на биметални оксидни фази (меден ферит) при SBA-15 катализаторите.

• Установено е, че каталитичната активност на биметалните CuFe-KIL-2 катализатори силно зависи от натоварването на Fe в силикатната матрица. Добавяне на ниски концентрации на желязо (Fe/Si = 0.005) води до образуването на CuO нанокристали и Cu-охо-Fe клъстери и значително повишава тяхната каталитична активност в сравнение с Cu-съдържащите катализатори. Установена е по-висока каталитична активност за окисление на толуен поради синергичния ефект между CuO нанокристали (размер 30 nm и 22 % фракция) и Cu-оксо-Fe клъстери (78 % фракция).

• Установено е, че МСМ-41 и SBA-15 са подходящи носители за получаване на катализатори, съдържащи кобалтов ферит, с висока активност за пълно окисление на толуен. Промяната в температурата на калциниране за разлагане на прекурсора оказва значително влияние върху природата и дисперсността на образуваните метални оксиди, както и върху тяхната каталитична активност. Най-висока каталитична активност е регистрирана за 23CoFe/MCM-41, калциниран при 773 К, за който е установено едновременно присъствие на Co²⁺/Co³⁺ и Co²⁺/Fe³⁺.

• При модификация на MCM-41 с желязо и/или титан се формират Fe^{3+} и Ti⁴⁺ в тетраедрични позиции когато са получени чрез директен зол-гел синтез, докато въвеждането на титан в модифициранните с желязо MCM-41 чрез импрегниране води до допълнително образуване на фино диспергирани наночастици от TiO₂. Най-висока каталитична активност се наблюдава за катализатора, получен чрез импрегниране. Двукомпонентните материали, получени чрез директен зол-гел синтез, притежават по-ниска каталитична активност, но по-висока стабилност за пълно окисление на толуен в сравнение с монозаместения Fe-съдържащ катализатор.

• Чрез нанасяне на кобалт и желязо върху Ti-MCM-41 са получени катализатори, характеризиращи се с висока активност за окисление на толуен. Високата и стабилна каталитична активност на Co/Ti-MCM-41 се дължи на образуването на фино дисперсни Co₃O₄ наночастици чрез предварителна обработка във въздух и впоследствие във водород при 773 К и използването на Ti-MCM-41 с по-ниско съдържание на включен в силиката титан. Установено е, че образуването на фино дисперсни кобалт феритни частици върху CoFe/Ti-MCM-41 води до значителното повишаване на каталитичната активност след предварителна обработка във въздух и впоследствие във водород при 773 К.

• Получени са зеолити от въглищна пепел, събрана от електрофилтрите на ТЕЦ, работеща с лигнитни въглища от басейна "Марица-Изток" в България, чрез хидротермално активиране, двустепенно стапяне-хидротермално активиране и атмосферно стареене. Модифицираните с кобалт или мед зеолити от въглищна пепел показаха висока активност за разграждането на моделни съединения за ЛОС с различна функционалност (ацетон, п-хексан, толуен и 1,2 дихлорбензол). Установено е, че специфичната повърхност на зеолитите е критичен параметър за тяхната каталитична активност. Зеолитите от въглищна пепел показват и висока способност за адсорбция на СО₂ в зависимост от специфичната им повърхност и състоянието на желязото, което се съдържа в пепелните остатъци. Адсорбционните и каталитична система.

ЛЕКАРСТВО ДОСТАВЯЩИ СИСТЕМИ

• Синтезирани са сферични аминомодифицирани МСМ-41 с размер на частиците 100 nm и сферичен SBA-15 с размер на частиците 5 µm, които показаха висока адсорбционна способност и модифицирана скорост на освобождаване за моделното лекарствено вещество ибупрофен. За първи път сферичен SBA-15 е изследван като лекарствен носител, като неговата адсорбционна способност за ибупрофен (349 mg/g) е много близка до най-високата стойност от 368 mg/g, получена за амино-модифициран МСМ-41 със 100 nm размер на частиците. Оптимални свойства на освобождаване се постигат, когато приложеното количество модифициращ силан съответства на количеството на силанолните групи на повърхността. Предложено е използването на реакцията на взаимодействие с нинхидрин за количествено определяне на първични амини в хетерогенна фаза и установихме добра корелация между съдържанието на амино групи в модифицираните МСМ-41 материали и тяхната способност да адсорбират ибупрофен.

• Разработена е нова процедура за модифициране на мезопорестите MCM-41 и SBA-15 материали с карбоксилни групи. Методът позволява използване на меки условия, съчетани с помалко токсични реагенти. Новият метод за модифициране с карбоксилни групи на изходните силикати не повишава цитотоксичността, което предполага, че получените модифицирани носители са биосъвместими.

• Натоварването на ресвератрол върху нанопорести MCM-41, KIL-2 силикати и наноразмерен BEA зеолит по два различни метода (чрез реакция в твърда фаза и от етанолов разтвор) води до близка степен на натоварване на антиоксиданта. Постигната е по-добра разтворимост на натоварения в сравнение със свободния ресвератрол, независимо от използвания носител и метода на натоварване. Приложената процедура за натоварване чрез реакция в твърда фаза е много по-ефективна за натоварване и за стабилизиране на биоактивната транс-форма на ресвератрола.

• Разработени са системи за доставяне на лекарственото вещество месалазин чрез използване на SBA-16 и MCM-41 силикати като носители след модификация с амино и/или карбоксилни групи. Изграждането на покритие около наночастиците с Eudragit S/Eudragit RL или натриев алгинат разкрива възможности да се постигнат различни скорости на освобождаване на лекарственото вещество в зависимост от pH на средата. Установено е, че натоварването на месалазин върху мезопорест силикатен носител в съотношение 0.25:1 и 0.5:1 осигурява контролирано освобождаване до целевото място. Допълнително се постига намаляване на цитотоксичността на месалазина върху епителните клетки чрез натоварването му в мезопорести силикатни наночастици.

• За първи път беше доказано образуването на стабилни Zn кверцетинови комплекси, натоварени върху мезопорести материали. Ефективното натоварване на голямо количество кверцетин върху мезопорести MCM-41, SBA-15 и SBA-16 материали и контролирано му освобождаване от носителите са предпоставка за тяхното приложение в дермални системи. Освен това, сравнителните цитотоксични експерименти за кверцетин натоварен в Zn модифициран SBA-15 носител (2 тегл. % Zn) показват по-висок антинеопластичен потенциал срещу HUT-29 клетки, в сравнение със свободно лекарствено вещество.

• За първи път беше показано, че модифицираните със сребро MCM-41 и SBA-15 материали са подходящи носители на прополис в системи за подобряване на неговата разтворимост и антимикробна активност. Зареждането на тополов прополис от етанолов разтвор (15-17 тегл. %) върху сребро-съдържащи силикатни носители доведе до значително подобрена разтворимост на прополиса във вода, вероятно поради дисперсностността му в каналите на силикатния носител. Изследванията на антибактериалната и противогъбичната активност показаха синергичен ефект на среброто и прополиса срещу широко разпространени щамове бактерии.

• За първи път е показано, че Ag сулфадиазин може ефективно да бъде заменен с натоварени със сулфадиазин Ag-MCM-41, Ag-SBA-15 и AgY материали. Адсорбирането на Ag сулфадиазин върху чисти нанопорести силикатни и зеолитни материали значително подобрява неговата разтворимост във вода.

• Предлекарството сулфасалазин беше успешно натоварено в каналите на сферичен MCM-41(100 nm) и наноразмерен SBA-15 (400 nm), модифициран с аминогрупи. Подходящата функционализация на повърхността на силикатните частици дава възможност за по-нататъшно успешно изграждане на полимерно покритие. Образуването на полиелектролитен комплекс от четири последователни редуващи се слоя Eudragit S и Eudragit RL предоставя възможност за постигане на контролирано освобождаване на лекарственото вещество в зависимост от pH на средата и следователно региоспецифично доставяне на сулфасалазин в гастроинтестиналния тракт.

• Постигнато е успешно натоварване на кверцетин чрез реакция в твърда фаза и от разтвор върху KIL-2 and KIT-6 наночастици с размер около 40 and 60 nm, съответно, и модифицирани с амино групи. По-нататъшното модифициране чрез повърхностно покритие с противоположно заредена двойка полиелектролити, т.е. k-карагенан и хитозан, води до контролирано освобождаване на натоварения кверцетин. Основните фактори, които влияят върху скоростта на доставяне на лекарственото вещество, са методът на натоварване и наличието на полиелектролитен полимерен комплекс около мезопорестите наночастици.

• Разработени са системи за доставяне на верапамил на базата на мезопорести нанокомпозити ZSM-5/SBA-15 и ZSM-5/KIT-6, модифицирани с -SO₃H и -COOH групи. Натоварените с лекарствено вещество системи са допълнително модифицирани чрез изграждане на покритие с полимерни слоеве, съставени от хитозан-к-карагенан-хитозан с присадени полисуфобетаинови вериги, което осигурява модифицирано освобождаване на верапамил в продължение на 24 часа. Факторите, влияещи върху освобождаването на верапамил, са структурата на използвания носител, химичната природа на функционалните групи и наличието на полимерен комплекс около наночастиците. Бимодалната пореста структура на ZSM-5/KIT-6 има положителен ефект върху скоростта на освобождаване на верапамил, независимо от природата на функционалните групи и повърхността на носителя. Установена е отлична хемосенсибилизираща активност на получените нанокомпозити, натоварени с верапамил в клетки HT-29 и HL-60/Dox, в сравнение със свободния верапамил.

• Разработена е система за доставяне на две лекарствени вещества - антитуморното лекарствено вещество митоксантрон и противовъзпалителното лекарствено вещество преднизолон, натоварени в материал, изграден от магнитни наночастици, вградени в силикатни наночастици със сферична морфология, размери на частиците около 100 nm и висока специфична повърхност (> 800 m²/g), и функционализиран със сулфонови групи. Натоварването на преднизолон върху формулировката, покрита с хитозан, и изграждане на второто полимерно покритие с алгинат благоприятно повлиява скоростта на освобождаване на митоксантрон и

преднизолон. Установено е запазване на цитотоксичността на натоварения митоксантрон в разработената система.

ПРИНОСИ

ЕФЕКТИВНИ КАТАЛИЗАТОРИ ЗА ПЪЛНО ОКИСЛЕНИЕ НА ЛЕТЛИВИ ОРГАНИЧНИ СЪЕДИНЕНИЯ

• Изяснена е ролята на процедурата за модификация и спецификата на носителя за получаване на монокомпонентни Со-, Fe-, Ti-, Ag-, Cr-, Cu- и двукомпонентни Cr/Cu-, Cu/Fe-, Co/Fe-, Co/Ti- мезопорести KIL-2, MCM-41, SBA-16 и SBA-15 силикати и зеолити от въглищна пепел с висока каталитична активност, селективност и стабилност в процеса на пълно окисление на моделни летливи органични съединения и техни смеси.

• Установено е оптималното съотношение за модификация с различни метални оксиди (Cu-Cr, Cu-Fe, Co-Fe, Fe-Ti, Co-Ti) в бикомпонентните каталитични системи, за да се получат катализатори с висока каталитична активност при пълно окисление на толуен.

• Чрез избор на подходяща процедура за предварителна обработка (температура и газова среда) каталитичните свойства на модифицираните с метални оксиди катализатори могат да бъдат оптимизирани и да се постигне висока активност за пълно окисление на толуен.

• Разработена е двукомпонентна адсорбционна/каталитична система за окисляване на летливи органични съединения и CO₂ адсорбция на базата на евтини зеолити от въглищна пепел, получена при изгаряне на лигнитни въглища.

ЛЕКАРСТВО ДОСТАВЯЩИ СИСТЕМИ

• Разработена е процедура за получаване на амино-модифициран сферичен MCM-41 с размер на частиците 100 nm и сферичен SBA-15 с размер на частиците 5 µm, които показват висок адсорбционен капацитет за ибупрофен и модифицирано освобождаване на натовареното лекарствено вещество.

• Предложено е използването на реакция с нинхидрин за количествено определяне на първични амини в хетерогенна фаза, което позволява да се оптимизира степента на модификация на мезопорести силикати с амино групи.

• Разработена е нова процедура за модифициране на мезопорестите MCM-41 материали и SBA-15 с карбоксилни групи, като се използват "меки" условия, съчетани с по-малко токсични реагенти.

• Предложена е процедура за натоварване на слаборазтворими лекарствени вещества чрез реакция в твърда фаза като много ефективен метод за натоварване и за стабилизиране на тяхната биоактивна форма.

• Разработени са лекарство доставящи системи на основата на носители, съдържащи мезопорести силикати и полимери, реагиращи на външен стимул, за контролирано и целево доставяне на противовъзпалителни лекарствени вещества (месалазин, сулфасалазин, кварцетин).

• За първи път е показано, че Ag сулфадиазин може ефективно да бъде заменен с натоварени със сулфадиазин Ag-MCM-41, Ag-SBA-15 и AgY материали, значително подобрявайки неговата водоразтворимост и антимикробни свойства.

• Разработена е доставяща система на верапамил на основата на бимодални мезопорести ZSM-5/SBA-15 и ZSM-5/KIT-6 нанокомпозити модифицирани с -SO₃H и -COOH групи, притежаващи положителна модулация на ефлуксната помпа.

• Разработена е процедура за получаване на материал, изграден от магнитни наночастици вградени в силикатни наночастици със сферична морфология, размер около 100 nm и голяма специфична повърхност (> 800 m²/g), които са ефективни носители в доставящи системи, съдържащи антитуморно и антивъзпалително лекарствено вещество, което е често използвана комбинация при антитуморната терапия.

5 цитата

<u>ПРИЛОЖЕНИЯ</u>

ПУБЛИКАЦИИ ВКЛЮЧЕНИ В ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

<u>ЕФЕКТИВНИ КАТАЛИЗАТОРИ ЗА ПЪЛНО ОКИСЛЕНИЕ НА ЛЕТЛИВИ ОРГАНИЧНИ</u> <u>СЪЕДИНЕНИЯ</u>

1. <u>M. Popova*</u>, Á. Szegedi, P. Németh, N. Kostova, T. Tsoncheva, Titanium modified MCM-41 as a catalyst for toluene oxidation, Catalysis Communications, 10 (2008) 304, **IF=2.80**, **Q1**

16 цитата

2. <u>M. Popova*</u>, Á. Szegedi, Z. Cherkezova-Zheleva, I. Mitov, N. Kostova, T. Tsoncheva, Toluene oxidation on titanium and iron modified MCM-41 materials, Journal of Hazardous Materials, 168(1) (2009) 226, **IF=4.66**, **Q1**

52 цитата

3. Á. Szegedi, <u>M. Popova</u>, Ch. Minchev, Catalytic activity of Co/MCM-41 and Co/SBA-15 materials in toluene oxidation, Journal of Material Science, 44 (2009) 6710, **IF=2.0**, **Q1**

71 цитата

4. Á. Szegedi, <u>M. Popova</u>, Z. Cherkezova-Zheleva, A. Dimitrova, I. Mitov, Effect of the pretreatment procedure on the physico-chemical and catalytical properties of cobalt and iron containing TiMCM-41 materials, Microporous and Mesoporous Materials, 136 (2010) 106, **IF=3.67 Q1**

22 цитата

M. Popova*, Á. Szegedi, Z. Cherkezova-Zheleva, A. Dimitrova, I. Mitov, Toluene oxidation on chromium and copper modified SiO₂ and SBA-15, Applied Catalysis A, 381 (1-2) (2010) 26, IF=3.82, Q1

31 цитата

 M. Popova*, Á. Szegedi, K. Lázár and Z. Károly, The physico-chemical and catalytical properties of cobalt ferrite-containing MCM-41 and SBA-15 materials, Microporous and Mesoporous Materials, 151 (2012) 180, IF=3.60, Q1

11 цитата

 M. Popova*, A. Ristić, K. Lazar, D. Maučec, M. Vassileva, N. Novak Tušar, Iron-Functionalized Silica Nanoparticles as a Highly Efficient Adsorbent and Catalyst for Toluene Oxidation in Gas-Phase, ChemCatChem, 5(4) (2013) 986, IF=5.37, Q1

19 цитата

 Á. Szegedi, <u>M. Popova</u>, K. Lázár E. Drotára, Impact of silica structure of copper and iron-containing SBA-15 and SBA-16 materials on toluene oxidation, Microporous and Mesoporous Materials, 177 (2013) 97, IF=3.55, Q1

27 цитата

 <u>M. Popova*</u>, A. Ristić, V. Mavrodinova, D. Maučec, L. Mindizova, N. Novak Tušar, Design of Cobalt Functionalized Silica with Interparticle Mesoporosity as a Promising Catalyst for VOCs Decomposition, Catalysis Letters, 144 (6) (2014) 1096, IF=2.31, Q1

5 цитата

Á. Szegedi, <u>M. Popova</u>, J. Valyon, A. Guarnaccio, A. De Stefanis, A. De Bonis, S. Orlando, M. Sansone, R. Teghil, A. Santagata, Comparison of silver nanoparticles confined in nanoporous silica prepared by chemical synthesis and by ultra-short pulsed laser ablation in liquid, Applied Physics A, 117 (1) (2014) 55, IF=1.87, Q2

11. M. Popova*, A. Ristić, M. Mazaj, D. Maučec, M. Dimitrov, N. Novak Tušar, Autoreduction of Copper on Silica and Iron-Functionalized Silica Nanoparticles with Interparticle Mesoporosity, ChemCatChem, 6 (1) (2014) 271, **IF**= **4.75**, **Q1**

8 цитата

12. S. Boycheva, D. Zgureva, M. Václavíková, Y. Kalvachev, H. Lazarova, M. Popova*, Studies on nonmodified and copper-modified coal ash zeolites as heterogeneous catalysts for VOCs oxidation, Journal of Hazardous Materials, 361 (5) (2019) 374, IF=9.04, Q1

20 цитата

13. M. Popova*, S. Boycheva, H. Lazarova, D. Zgureva, K. Lázár, Á. Szegedi, VOC oxidation and CO₂ adsorption on dual adsorption/catalytic system based on fly ash zeolites, Catalysis Today, 357 (2020) 518, IF=5.83, Q1

14. P. Djinović, A. Ristić, T. Žumbar, V. D.B.C.Dasireddy, M. Rangus, G. Dražić, M. Popova, B. Likozar, N. Zabukovec Logar, N. Novak Tušar, Synergistic effect of CuO nanocrystals and Cu-oxo-Fe clusters on silica support in promotion of total catalytic oxidation of toluene

Q1

Q1

ЛЕКАРСТВО ДОСТАВЯЩИ СИСТЕМИ (ЛДС)

4 цитата

as a model volatile organic air pollutant, Applied Catalysis B, 268 (2020) 118749, IF=16.68,

6 цитата

122 цитата

16. Á. Szegedi, M. Popova, I. Goshev, Controlled drug release on amine functionalized spherical MCM-41, Journal of Solid State Chemistry, 194 (2012) 257, IF=2.24, Q1

15. Á. Szegedi, M. Popova, I. Goshev, J. Mihály, Effect of amine functionalization of spherical MCM-41 and SBA-15 on controlled drug release, Journal of Solid State Chemistry, 184 (2011) 1201, IF=2.33,

53 цитата

17. M.D. Popova*, Á. Szegedi, I. N. Kolev, J. Mihály, B. S. Tzankov, K. P. Yoncheva, N. G. Lambov, Carboxylic Modified Spherical Mesoporous Silicas as Drug Delivery Carriers, International Journal of Pharmaceutics, 436 (2012) 778, IF=4.20, Q1

64 питата

18. M. Popova*, Á. Szegedi, V. Mavrodinova, N. Novak Tušar, J. Mihály, S. Klébert, K. Yoncheva, Preparation of resveratrol-loaded nanoporous silica materials with different structures, Journal of Solid State Chemistry, 219 (2014) 37, IF=2.27, Q1

23 цитата

19. Á. Szegedi, M. Popova, K. Yoncheva, J. Makk, J. Mihály, P. Shestakova, Silver and sulfadiazine loaded nanostructured silica materials as potential replacement of silver sulfadiazine, Journal of Materials Chemistry B, 2 (2014) 6283, IF=5.04, Q1

26 цитата

20. M. Popova*, Á. Szegedi, K. Yoncheva, S. Konstantinov, G. P. Petrova, H. A. Aleksandrov, G. N. Vayssilov, New method for preparation of delivery systems of poorly soluble drugs on the basis of functionalized mesoporous MCM-41, P. Shestakova, Microporous and Mesoporous Materials, 198 (2014) 247, IF=3.71, Q1

29 цитата

21. V. Mavrodinova, M. Popova, K Yoncheva, J. Mihály, Á. Szegedi, Solid-state encapsulation of Ag and sulfadiazine on zeolite Y carrier, Journal of Colloid and Interface Science, 458 (2015) 32, IF=4.04, O1

104

10 цитата

M. Popova*, I. Trendafilova, Á. Szegedi, J. Mihaly, P. Nemeth, S. G. Marinova, H. A. Aleksandrov, G. N. Vayssilov, Experimental and theoretical study of quercetin complexes formed on pure silica and Zn-modified mesoporous MCM-41 and SBA-16 materials, Microporous and Mesoporous Materials, 228 (2016) 256, IF=3.86, Q1

9 цитата

I. Trendafilova, Á. Szegedi, K. Yoncheva, P. Shestakova, J. Mihály, A. Ristić, S. Konstantinov, <u>M. Popova*</u>, pH dependent delivery of mesalazine from polymer coated and drug-loaded SBA-16 systems, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 81 (2016) 75, IF=4.18, Q1

11 цитата

I. Trendafilova, Á. Szegedi, J. Mihály, G. Momekov, N. Lihareva, <u>M. Popova*</u>, Preparation of efficient quercetin delivery system on Zn-modified mesoporous SBA-15 silica carrier, Materials Science and Engineering C, 73 (2017) 285, IF=5.56, Q1

10 цитата

25. <u>M. Popova*</u>, H. Lazarova, B. Trusheva, M. Popova, V. Bankova, J. Mihály, H. Najdenski, H. Tsvetkova, Á. Szegedi, Nanostructured silver silica materials as potential propolis carriers, Microporous and Mesoporous Materials, 263 (2018) 28, **IF=4.55**, **Q1**

7 цитата

26. <u>M. Popova*</u>, I. Trendafilova, I. Tsacheva, V. Mitova, M. Kyulavska, N. Koseva, J. Mihály, D. Momekova, G. Momekov, H. A. Aleksandrov, S. G. Marinova, P.St Petkov, G. N. Vayssilov, Á. Szegedi, Amino-modified KIT-6 mesoporous silica/polymer composites for quercetin delivery: Experimental and theoretical approaches, Microporous and Mesoporous Materials, 270 (2018) 40, IF=4.55, Q1

7 цитата

M. Popova*, I. Trendafilova, Á. Szegedi, D. Momekova, J. Mihály, G. Momekov, L. Kiss, K. Lázár, N. Koseva, Novel SO₃H functionalized magnetic nanoporous silica/polymer nanocomposite as a carrier in a dual-drug delivery system for anticancer therapy, Microporous and Mesoporous Materials, 263 (2018) 96, IF=4.55, Q1

6 цитата

M. Popova*, Á. Szegedi, R. Mihaylova, G. Momekov, D. Momekova, H. Lazarova, V. Mitova, N. Koseva, J. Mihályi, P. St. Petkov, H. A. Aleksandrov, G. N. Vayssilov, Verapamil delivery systems on the basis of mesoporous ZSM-5/KIT-6 and ZSM-5/SBA-15 polymer nanocomposites as a potential tool to overcome MDR in cancer cells, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 142 (2019) 460, IF=4.60, Q1

4 цитата

*corresponding author

ОБЩ БРОЙ ПУБЛИКАЦИИ: 28 Q1, ОГЛАВЯВАЩИ НАПРАВЛЕНИЕТО: 1 Q1: 27 Q2: 1 ОБЩ IF: 125.63 СРЕДЕН IF: 4.5

В 18 от 28 публикации Маргарита Попова е автор за кореспонденция

ОБЩ БРОЙ ЦИТАТИ: 678 (SCOPUS)

УЧАСТИЕ НА КОНФЕРЕНЦИИ:

- M. Popova, M. Vassileva, A. Ristić, M. Dimitrov, K. Lazar, D. Maučec, N. Novak Tušar Copper modified FeKIL-2 nanoparticles as highly active catalysts for toluene elimination in gas-phase, 14th International Workshop Nanoscience & Nanotechnology, 22-23 November 2012 - Sofia, Bulgaria, poster.
- M. Popova, V. Mavrodinova, A. Ristić, D. Maučec, M. Vassileva, N. Novak Tušar, Functionalisation of mesoporous silicates by cobalt and their catalytic evaluation for the decomposition of VOCs, 11th European Congress on Catalysis – EuropaCat-XI, Lyon, France, 1-6 September 2013, oral presentation
- M. Popova, A. Ristić, K. Lazar, D. Maučec, M. Vassileva, N. Novak Tušar Iron-functionalized silica nanoparticles: synthesis, characterization and catalytic activity in total toluene oxidation in gas-phase, Moscow, Russia, 17th International Zeolite Conference, 2013, oral.
- L. Mindizova, M. Popova, V. Mavrodinova, A. Ristić, N. Novak Tušar, Total toluene oxidation on the novel cobalt functionalized KIL-2, 15 International Workshop Nanoscience & Nanotechnology, 20-23 November 2013, Sofia, Bulgaria, poster.
- 5. M. Popova, Preparation of Resveratrol Loaded Mesoporous Silica Particles by Different Methods, International Conference on Advanced Complex Inorganic Nanomaterials, ACIN 2013, 15-19 July 2013, Namur, Belgium.
- Á. Szegedi, M. Vassileva, M. Popova, K. Yoncheva, P. Shestakova, Preparation of new mesalazine delivery systems based on nanoporous silica particles, International Conference on Advanced Complex Inorganic Nanomaterials, ACIN 2013, 15-19 July 2013, Namur, Belgium, P081.
- M. Popova, A. Szegedi, K. Yoncheva, P. Shestakova, New method for preparation of delivery systems of porely-soluble drugs supported on functionalized mesoporous MCM-41, 6th FEZA Conference: Porous Systems: From novel materials to sustainable solutions, 8-11 September 2014, Leipzig, poster.
- 8. I. Trendafilova, A. Szegedi, K. Yoncheva, V. Mavrodinova, M. Popova, Preparation of mesalazine delivery systems based on mesoporous amino-functionalized SBA-16 silica, 16 International Workshop on Nanoscience and Nanotechnology, 06-08 November 2014, Sofia, poster.
- M. Rangus, M. Mazaj, M. Popova, A. Ristić, N. Novak Tušar, Structural properties of highly efficient bimetal catalyst for catalytic oxidation of VOCs, 6th International FEZA Conference, 08-11 September, Leipzig, Germany, poster.
- 10.C. Gorinova, B. Tzankov, K. Yoncheva, V. Tzankova, M. Popova, A. Szegedi, N. Lambov, Development of sulfadiazine loaded mesoporous silica MCM-41 nanoparticles and evaluation of their biocompatibility, 17 International Workshop Nanoscience & Nanotechnology, 20-23 November 2013, София, България, poster.
- 11.A. Szegedi, M. Popova, K. Yoncheva, J. Makk, J. Mihali, Ag- and sulfadiazine loaded nanostructured silica materials, 6th International FEZA Conference, 6th FEZA Conference: Porous Systems: From novel materials to sustainable solutions, 8-11 Sept. 2014, Leipzig, poster.
- 12.I. Trendafilova, A. Szegedi, J. Mihály, N. Lihareva, M. Popova, Preparation of quercetin delivery systems on the basis of Zn-modified mesoporous SBA-15 carriers, 17 International Workshop Nanoscience and Nanotechnology, 27 28 November 2015, Sofia, Bulgaria, poster.
- 13.I. Trendafilova, M. Popova, A. Szegedi, J. Mihály, D. Momekova, G. Momekov, I. Nikolova, L. Marinov, Design of mesoporous Fe3O4/MS nanoparticles as drug delivery platform of prednisolone, International Conference on Nanomedicine And Nanobiotechnology, 28 30 September 2016, Paris, France, poster.
- 14.A. Szegedi, M. Popova, K. Lazar, SBA-15 supported copper and iron catalysts for total oxidation of toluene, 13 Pannonian International Symposium on Catalysis, 19-23 September 2016, Siofok, Hundary, poster.
- 15.I. Trendafilova, M. Popova, A. Szegedi, J. Mihaly, D. Momekova, G. Momekov, Prednisolone Loaded Mesoporous Fe₃O₄/MS Nanoparticles, 18 International Workshop on Nanoscience and anotechnology, NANO 2016, 17 – 19 November 2016, Sofia, Bulgaria, poster.
- 16.М. Ророvа, Дизайн на нови лекарство-доставящи системи на основата на мезопорести нанокомпозити, 10 Пролетен семинар на докторантите и младите учени "Интердисциплинарна химия", 21-23 април 2016, oral.
- 17.I. Trendafilova, M. Popova, Quercetin complexes formed on initial silica and Zn-modified mesoporous materials, First International Conference on Bioantioxidants entitled: "Natural Bioantioxidants as a base of new synthetic drugs and food additives/supplements", 25 29 June 2017, Sofia, Bulgaria, poster.

- 18.A. Szegedi, M. Popova, K. Lazar, SBA-15 supported copper and iron oxide catalysts for total oxidation of toluene, 7th FEZA Conference "The ZEOLITES: Materials with Engineered Properties", 03 – 07 July 2017, Sofia, Bulgaria, poster.
- 19.I. Trendafilova, M. Popova, A. Szegedi, D. Momekova, G. Momekov, Mesoporous silica/polymer composites as carriers in delivery systems for biological active molecules, International Meeting on Medicinal and Bio(in)organic Chemistry, 26 – 31 August 2017, Vrnjačka Banja, Serbia, доклад
- 20.M. Popova, I. Trendafilova, A. Szegedi, J. Mihály, D. Momekova, G. Momekov, N. Koseva, Design of magnetic/mesoporous silica nanocomposites as a delivery platform of antineoplastic drugs, International Conference On Nanomedicine And Nanobiotechnology – ICONAN 2017, 24 – 28 September 2017, Barcelona, Spain, oral.
- 21.I. Trendafilova, M. Popova, P. Shestakova, J. Mihály, A. Szegedi, Modified Mesoporous Silica Type SBA-16 as a Carrier in Delivery Systems of Bioflavonoids, ACIN 2018, 16 20 July 2018, Namur, Belgium, poster.
- 22.H. Lazarova, S. Boycheva, D. Zgureva, M. Popova, Copper-modified coal ash zeolites as heterogeneous catalysts for VOCs oxidation, Twelfth International Symposium on Heterogeneous Catalysis, 26 29 Aug. 2018, Sofia, Bulgaria, nocrep
- 23. Á. Szegedi, M. Popova, K. Lazar, Total oxidation of toluene over bimetallic (Cu, Fe) nanoporous silica catalysts, Twelfth International Symposium on Heterogeneous Catalysis, 26 29 Aug. 2018, Sofia, Bulgaria, oral.
- 24.S. Boycheva, D. Zgureva, H. Lazarova, M. Popova, Coal ash zeolites as heterogeneous catalysts for VOCs oxidation, Twelfth International Symposium on Heterogeneous Catalysis, 26 29 Aug. 2018, Sofia, Bulgaria, nocrep.
- 25.P. Shestakova, V. D. Kancheva, M. Popova, I. Trendafilova, A. Michelotti, Ch. Martineau, Advanced NMR methods for structural characterization of systems with antioxidant properties: Diffusion NMR and Magic Angle Spinning (MAS) NMR spectroscopy, Second International Conference on Bio-antioxidants: "Natural Bio-antioxidants and their Synthetic Analogues Beneficial Effect of Human Health", 07 10 Sept. 2018, Varna, Bulgaria, oral.
- 26.H. Lazarova, S. Boycheva, D. Zgureva, M. Popova, Copper modified fly ash zeolite catalysts for VOCs oxidation: Effect of preparation procedure, 20 International Workshop Nanoscience and Nanotechnology, 08 10 November 2018, Sofia, Bulgaria, poster.
- 27.A. Szegedi, H. Lazarova, M. Popova, SBA-15 Supported Copper Ferrite Catalysts for Total Oxidation of Toluene, An international conference in chemistry, 20 21 Dec. 2018, Assam, India, oral.
- 28.M. Popova, S. Boycheva, H. Lazarova, D. Zgureva, A. Szegedi, VOCs oxidation and CO₂ adsorption on dual adsorption/catalytic system based of fly ash zeolites, 4th Euro Asia Zeolite Congress, 27 – 30 Jan. 2019, Taormina, Italy, oral.
- 29.P. Shestakova, Ch. Martineau-Corcos, A. Szegedi, I. Trendafilova, A. Michelotti, M. Popova, Al and SO₃H modified SBA-15 mesoporous silicas as drug delivery carriers of verapamil hydrochloride and diclofenac sodium: solid state nmr characterization, 4th Euro Asia Zeolite Congress, 27 30 Jan. 2019, Taormina, Italy, oral.
- 30.D. Zgureva, S. Boycheva, M. Popova, H. Lazarova, S. Miteva, I. Marinov, Utilization of coal fly ash via synthesis of adsorbents carbon capture applications, 4th Green and Sustainable Chemistry Conference, 05 – 08 May 2019, Dresden, Germany, oral.
- 31.S. Boycheva, D. Zgureva, K. Lazarova, T. Babeva, C. Popov, H. Lazarova, M. Popova, Synthesis of zeolites from coal fly ash with applications in environmental protection systems, 4th Green and Sustainable Chemistry Conference, 05 08 May 2019, Dresden, Germany, poster.
- 32.S. Boycheva, I. Marinov, H. Lazarova, D. Zgureva, M. Václavíková, M. Popova, Cobalt- and coppermodified fly ash nanozeolites for environmental protection systems, 16th International Conference on Environmental Science and Technology, 04 – 07 September 2019, Rhodes, Greece, oral.
- 33.D. Zgureva, S. Boycheva, S. Miteva, H. Lazarova, I. Marinov, M. Popova, Thermal Swing Adsorption in a Carbon Capture System, 16th International Conference on Environmental Science and Technology, 04 – 07 September 2019, Rhodes, Greece, oral.
- 34.S. Boycheva, S. Miteva, I. Trendafilova, D. Zgureva, M. Václavíková, M. Popova, Magnetite nanoparticles activated coal fly ash zeolites with application in wastewater remediation, 16th International Conference on Environmental Science and Technology, 04 07 September 2019, Rhodes, Greece, oral.

- 35.N. Koseva, M. Popova, I. Tsacheva, I. Trendafilova, P. Shestakova, A. Szegedi, G. Momekov, D. Momekova, Design of drug delivery systems based on hybrid mesoporous nanocarriers, 19 симпозиум с международно участие "Полимери 2019", 09 11 September 2019, Pomorie, Bulgaria, oral.
- 36.M. Popova, R. Mihaylova, G. Momekov, D. Momekova, H. Lazarova, I. Trendafilova, V. Mitova, N. Koseva, J. Mihalyi, P. Shestakova, A. Szegedi, Verapamil delivery systems based on hybrid mesoporous silica nanocomposites, 19-и симпозиум с международно участие "Полимери 2019", 09 11 September 2019, Pomorie, Bulgaria, poster.
- 37.S. Boycheva, D. Zgureva, H. Lazarova, K.Lazarova, T. Babeva, M. Popova, Processing of high-grade zeolite composites from solid state combustion by-products as critical raw materials substitutes, 2nd International conference on Emmerging Tehnologies in Materials Engereering, EmergeMAT, 6-8.10.2019, Bucharest, Romania, oral.

ПРОЕКТИ ПО ТЕМАТИКАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

I. Проекти, финансирани от ФНИ

- 1. Оксидни нанокомпозитни катализатори за окисление на токсични органични замърсители на околната среда, емитирани във формалиновото производство и други индустриални процеси, ВУ– X-305/07, Ръководител на проекта: проф. Красимир Иванов, 2007-2010.
- 2. Разработване на нови материали, включващи метали в смесено валентно състояние и използването им като катализатори за опазване на околната среда, DO 02-295 2008, Финансиране на научноизследователски проекти в конкурса "ИДЕИ" 2009 г., Ръководител на проекта: проф. Иван Митов, 2009-2012.
- Адсорбция и каталитично елиминиране на летливи органични съединения върху порести материали, Конкурс за двустранното научно-техническо сътрудничество между Република България и Република Словения, ДНТС/Словения 01/6 от 28.11.2011 г., Ръководител на проекта: доц. д-р Маргарита Попова, 2011-2014.
- 4. Дизайн на нови мезопорести нанокомпозитни лекарство-доставящи системи за цитостатици и модулатори на множествената лекарствена резистентност, ДН 09/18, Ръководител на проекта: доц. д-р Маргарита Попова, 2016-2020.
- 5. Синтез на зеолити от въглищни пепели за адсорбция, каталитична деструкция и детекция на атмосферни замърсители, ДН 17/18, Ръководител на проекта: доц. д-р Силвия Бойчева, Ръководител за ИОХЦФ: проф. д-р Маргарита Попова, 2018-текущ.

II. Проект Изграждане на Център за върхови постижения "Национален център по мехатроника и чисти технологии"; BG05M2OP001-1.001-0008, Координатор: проф. д-р Пламен Стефанов, координатор за ИОХЦФ: проф. д-р Маргарита Попова, 2018-2023

III. Национална програма: Нисковъглеродна енергия за транспорта и бита (ЕПЛЮС), Ръководител на проекта: чл. кор. проф. дхн К. Хаджииванов, Координатор за ИОХЦФ: проф. д-р Маргарита Попова, 2018-2021

IV. Проекти, финансирани по Междуакадемичния обмен между Българската академия на науките и Унгарската академия на науките:

- 1. Получаване и химично модифициране на порести силикатни материали и техните каталитични и биологични приложения, Ръководител на проекта: доц. д-р Веселина Мавродинова, 2010-2012.
- 2. Получаване на нови нанопорести материали и приложението им като носители на лекарствени вещества и катализатори, Ръководител на проекта: доц. д-р Маргарита Попова, 2013-2015.
- 3. Разработване на нови наноразмерни мезопорести композити за оползотворяване на биомаса и приготвяне на доставящи системи на биоактивни съединения, Ръководител на проекта: доц. д-р Маргарита Попова, 2016-2019.