

Compozite nanoparticule metalice – silice mezoporoasă funcționalizată pentru aplicații medicale

Alin-Gabriel Gheorghe

Îndrumători: Prof. dr. ing. Daniela Cristina Berger, Prof. dr. ing. Cristian Matei,

Dr. ing. Mihaela Deaconu

Rezumat

Compozitele de tip nanoparticule (NP) metalice – silice funcționalizată pot fi utilizate în domeniul biomedical deoarece sunt biocompatibile, prezintă porozitate ridicată având capacitatea de a găzdui și transporta substanțe bioactive, activitate antibacteriană datorită NP metalice de Ag și Au și sunt ușor de funcționalizat prin legarea de suprafața silicei a diverselor grupări organice care pot interacționa cu receptori prezenți în celule. Scopul acestei lucrări a fost obținerea unor compozite metal-silice cu proprietăți optime în vederea utilizării acestora în designul unui imunotest rapid, dar și pentru alte aplicații biomedicale. Pentru îndeplinirea scopului acestui studiu, s-au sintetizat și caracterizat coloizi de aur și argint, precum și nanoparticule bimetalice AgAu, care apoi au fost utilizați pentru obținerea unor compozite de tip NP metalice – silice prin două metode. S-a studiat influența naturii grupărilor funcționale și a metodei de încorporare a NP metalice în vederea optimizării încorporării NP bimetalice în silice mezoporoasă funcționalizată astfel încât compozitele rezultate să aibă proprietăți corespunzătoare pentru designul de imunoteste rapide.

Cuvinte cheie: silice mezoporoasă, grupări funcționale, coloizi metalici, compozite metal-silice

1. Introducere

Nanoparticulele (NP) de aur sunt ușor de sintetizat în mediu apos, iar datorită proprietăților acestora, precum biocompatibilitatea, toxicitatea redusă și ușurința cu care suprafața acestora poate fi funcționalizată, pot fi utilizate în variate aplicații biomedicale, precum administrarea substanțelor terapeutice, în imagistică, analize biologice sau în dezvoltarea de biosenzori, inclusiv imunoteste rapide [1-3]. De suprafața nanoparticulelor de aur se pot lega covalent compuși farmaceutici activi, iar datorită dimensiunilor reduse, acestea pot penetra peretele celular și pot elibera substanțele biologice active în interiorul celulelor. De asemenea, datorită rezonanței plasmonice de suprafață, manifestată când asupra NP ajunge radiație luminoasă cu lungime de undă ce variază în domeniul 500-550 nm, nanoparticulele de aur pot fi utilizate în fototerapie [1].

Nanoparticulele de argint prezintă efect antibacterian și sunt depuse pe instrumente chirurgicale, încorporate în pansamente sau produse cosmetice. Totuși, acestea pot fi citotoxice, fiind necesare măsuri suplimentare pentru a diminua efectele negative la nivel celular [4,5]. Multe studii au demonstrat că activitatea antibacteriană a NP de Ag este dependentă de dimensiunea acestora, o dimensiune mai mică determinând o activitate antibacteriană mai bună [6].

Silicea mezoporoasă funcționalizată prin legarea de suprafața silicei a diferite grupări organice sau prin modificarea acesteia cu nanoparticule anorganice prezintă interes pentru cercetarea biomedicală datorită numeroaselor aplicații în care poate fi utilizată, precum administrarea țintită a medicamentelor, imagistică, fototerapie, radioterapie și în ingineria tisulară [7-9]. Proprietățile unice ale acestor nanomateriale care le fac adecvate pentru utilizarea lor în terapie și diagnostic sunt: structura rețelei de pori, volumul mare al porilor, biocompatibilitate bună și funcționalizarea cu ușurință a suprafeței și astfel posibilitatea de a modula interacțiile fie cu substanțele bioactive în cazul în care sunt utilizate drept

transportori, fie cu țesutul biologic, în cazul aplicațiilor de tip imagistică sau eliberare țintită de medicamente [7].

Folosind silice mezoporoasă impregnată cu nanoparticule de metale nobile, se pot realiza imunoteste rapide pentru identificarea unor biomarkeri (precum proteine) din probe biologice [10]. Compozitele de tip silice-metal se aglomerează în benzile testului, în funcție de prezența speciei de identificat (Fig. 1). Astfel, se pot realiza analize rapide pentru o diversitate mare de specii biochimice, inclusiv virusuri, fără alte echipamente costisitoare, limitările constând numai în disponibilitatea anticorpilor.

Încorporarea de NP de aur sau puncte cuantice de carbon în structuri poroase, de exemplu în silicea mezoporoasă dendritică cu pori mari (diametrul mediu al porilor > 30 nm) prezintă numeroase avantaje precum: capacitate mare de încărcare cu nanoparticule, reducerea agregării, uniformitate bună, posibilitatea de funcționalizare a suprafeței cu grupări carboxil sau aminice pentru atașarea eficientă a anticorpilor [11].

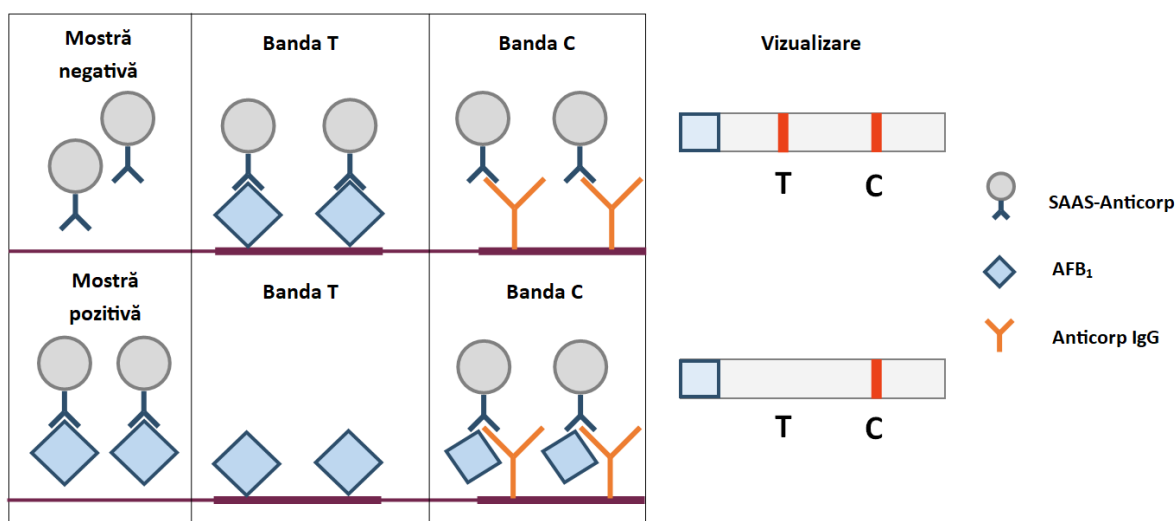


Figura 1. Principiul de funcționare al unui imunotest rapid cu composite silice-nanoparticule metalice (SAAS – silice mezoporoasă funcționalizată) [10].

2. Obiectivele cercetării

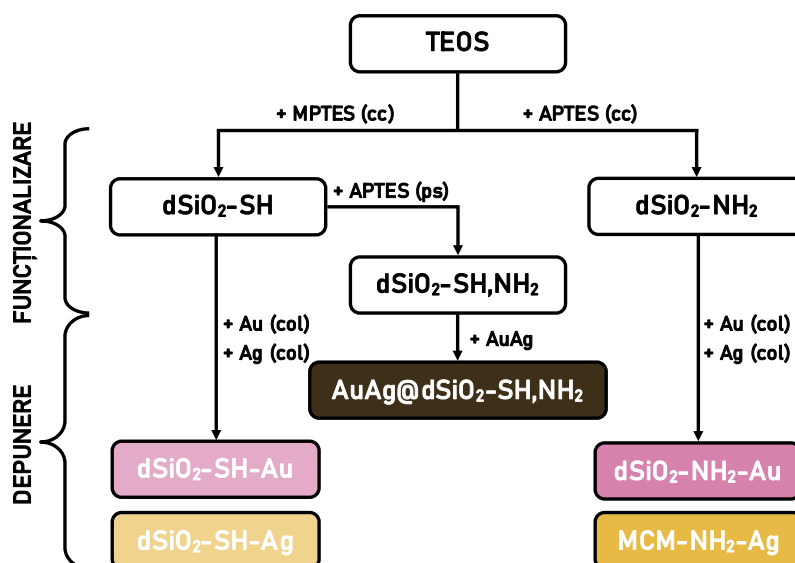
Scopul cercetării a fost obținerea unor composite metal-silice cu proprietăți optime în vederea utilizării acestora în designul unui imunotest rapid. Pentru îndeplinirea scopului cercetării, au fost avute în vedere următoarele obiective: (i) sinteza și caracterizarea unor nanoparticule monometalice de aur și argint, precum și a unor nanoparticule bimetalice AgAu; (ii) sinteza și caracterizarea silicei mezoporoase funcționalizate cu pori de diferite dimensiuni; (iii) optimizarea încorporării NP monometalice/bimetalice în silice mezoporoasă funcționalizată.

3. Metode experimentale

Prima etapă în obținerea compozitelor de tip nanoparticule bimetalice-silice a fost sinteza suportului de silice mezoporoasă dendritică, acest tip de silice a fost aleasă pentru diametrul mare al porilor și a volumului total de pori ridicat [11]. Suprafața silicei mezoporoase trebuie funcționalizată cu grupări organice pentru ca încorporarea NP bimetalice AuAg să fie eficientă rezultând composite nanoparticule metalice – silice mezoporoasă.

În schema 1 se prezintă etapele studiului efectuat. Astfel, s-au sintetizat coloizi de Ag, respectiv de Au în mediu apos, care au fost încorporați în diferite tipuri de silice mezoporoasă funcționalizată obținută prin metoda sol-gel. S-a ales metoda optimă de încorporare și tipul de grupări organice care trebuie grefate pe suprafața silicei. Următoarea etapă a constat în obținerea nanoparticulelor bimetalice, care apoi au fost depuse prin două metode în porii

silicei dendritice funcționalizate. În continuare se prezintă detalii cu privire la obținerea și caracterizarea NP sintetizate.



Schema 1. Etape în obținerea nanomaterialelor (unde dSiO₂ – silice dendritică, APTES – 3-aminopropiltrietoxisilan, MPTES – 3-mercaptopropiltrietoxisilan)

a) Obținerea nanoparticulelor de Ag și Au

Nanoparticulele de argint (AgNP) s-au sintetizat prin metoda reducerii azotatului de argint (AgNO₃) cu borohidru de sodiu (NaBH₄) în prezență de polivinilpirolidonă (PVP) drept stabilizator. Peste 10 mL soluție apoasă de AgNO₃ 0,005 M și 10 mL soluție de PVP 0,05 M s-au adăugat 4 mL soluție apoasă de NaBH₄ 0,05 M. Amestecul de reacție s-a menținut sub agitare magnetică la 80°C, timp de 30 minute.

Nanoparticulele de aur (AuNP) s-au obținut prin reducerea acidului tetraclorauric (HAuCl₄) cu citrat trisodic în soluție apoasă. În 20 mL soluție apoasă de acid tetraclorauric 0,001 M s-au adăugat 2 mL soluție citrat de sodiu 1%. Amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C, timp de 30 minute, sub agitare magnetică energică.

b) Obținerea nanoparticulelor bimetalice AgAu

Nanoparticulele bimetalice AgAu s-au sintetizat printr-o metodă raportată în literatură [12], în mediu organic, la care s-au variat parametrii de reacție. Astfel, 4 mmoli AgNO₃ s-au dizolvat în 20 mL oleilamină prin încălzire la 100°C. Peste amestecul de reacție, s-au adăugat 0,2 mmoli HAuCl₄ dizolvat în 5 mL octadecenă și 1 mL oleilamină. Amestecul de reacție s-a menținut la 120°C, timp de 75 minute. Nanoparticulele s-au separat din mediul de reacție prin centrifugare și au fost spălate de trei ori cu etanol. NP de AgAu s-au dispersat apoi în 15 mL cloroform și au fost păstrate la 4°C [10]. Pentru a obține NP de AgAu cu raport diferit între Ag și Au, s-a modificat raportul molar dintre reactanți, precum și timpul de reacție a fost redus de la 75 minute la 1h.

c) Obținerea silicei dendritice prin co-condensare (dSiO₂-SH)

Silicea dendritică funcționalizată cu grupări mercaptopropil s-a obținut prin co-codensarea tetraetil ortosilicatului și 3-mercaptopropiltrietoxisilan (MPTES) prin tehnica sol-gel. Astfel, în 25 mL apă s-au dizolvat 0,082 g trietanolamină (TEA), sub agitare magnetică, la 80°C. Apoi, o soluție formată din 0,161 g salicilat de sodiu (NaSal), 0,3665 g bromură de cetiltrimetilamoniu (CTAB) și 5 mL apă a fost adăugată peste soluția de TEA. După o oră, 4,8 mL amestec de tetraetil ortosilicat (TEOS) și 3-mercaptopropiltrietoxisilan (MPTES), în raport molar 1 : 0,1, a fost adăugat în amestecul de reacție. Amestecul de reacție a fost menținut la 80°C, timp de 3h. Silicea dendritică funcționalizată cu grupări tiolice, denumită

$\text{dSiO}_2\text{-SH}$, a fost separată prin centrifugare. Îndepărtarea surfactanctului din silica $\text{dSiO}_2\text{-SH}$ s-a făcut prin extracție la reflux, în soluție etanolică de acid clorhidric 50%.

d) Obținerea silicei mezoporoase funcționalizată cu grupări aminopropil (MCM-NH_2)

S-a preparat, de asemenea, o silice mezoporoasă de tip MCM-41 prin metoda sol-gel, utilizând TEOS drept precursor de silice, clorură de cetiltrimetilamoniu (CTAC) ca agent de direcționare a structurii, și pentru a asigura mediu ușor bazic s-a folosit TEA în acord cu o metodă raportată în literatură [13]. Amestecul de reacție s-a menținut la 80°C , timp de 4 h. Amestecul de reacție s-a turnat în etanol, iar particulele de silice au fost separate prin centrifugare. Acestea au fost spălate cu apă și etanol din abundență. Silica de tip MCM-41 a fost purificată prin extracție în soluție etanolică de clorură de amoniu cu concentrația 7 g/L.

Funcționalizarea suprafeței silicei MCM-41 cu grupări 3-aminopropil s-a efectuat prin metoda post-sinteză prin condensarea grupărilor silanol de pe suprafața silicei pure de tip MCM-41 și 3-aminopropiltrietoxisilanului (APTES), în toluen, la reflux, într-un raport molar MCM-41 : APTES de 1 : 0,1. Produsul de reacție a fost separat prin centrifugare. Silica funcționalizată cu grupări aminopropil a fost denumită MCM-NH_2 .

e) Obținerea silicei mezoporoase dublu funcționalizată cu grupări tiol și amino

Silica $\text{dSiO}_2\text{-SH}$ a fost funcționalizată prin metoda post-sinteză cu grupări aminopropil prin folosirea organosilanului APTES, la reflux, în toluen. Nanoparticulele astfel obținute au fost notate $\text{dSiO}_2\text{-SH,NH}_2$.

f) Obținerea compozitelor nanoparticule metalice – silice mezoporoasă

Coloizii de Ag și Au au fost depuși pe suporturile MCM-NH_2 , respectiv $\text{dSiO}_2\text{-SH}$ prin impregnare, sub agitare magnetică, timp de 3h. Apoi nanoparticulele au fost separate prin filtrare și au fost spălate cu apă de două ori. NP bimetalice au fost încorporate în silica dendritică cu dublă funcționalizare prin două metode: (1) contactare la temperatura camerei, sub agitare magnetică și apoi separarea nanoparticulelor rezultate prin centrifugare, urmată de spălare cu alcool etilic și (2) impregnare urmată de evaporarea solventului.

4. Rezultate și discuții

a) Caracterizare coloizilor metalici

Coloizii metalici de argint și aur au fost caracterizați prin spectroscopie UV-vis și granulometrie prin împrăștierea dinamică a luminii în vederea determinării poziției plasmonului de suprafață și respectiv a diametrului hidrodinamic mediu al NP metalice precum și a distribuției după dimensiuni a acestora.

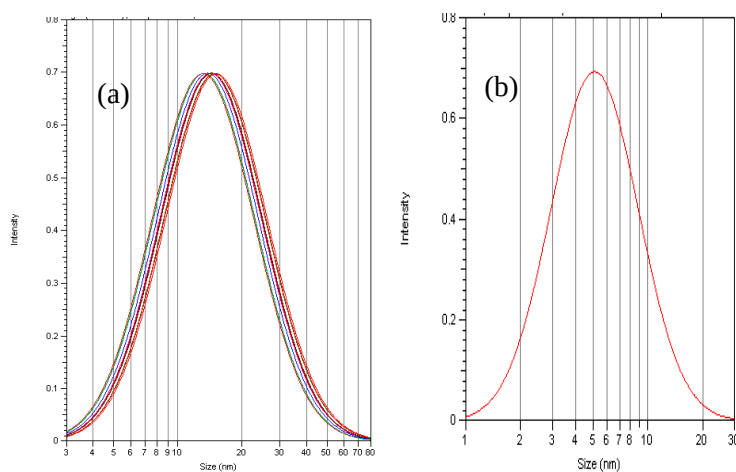


Figura 2. Analiza granulometrică a coloizilor de Ag (a), respectiv de Au (b)

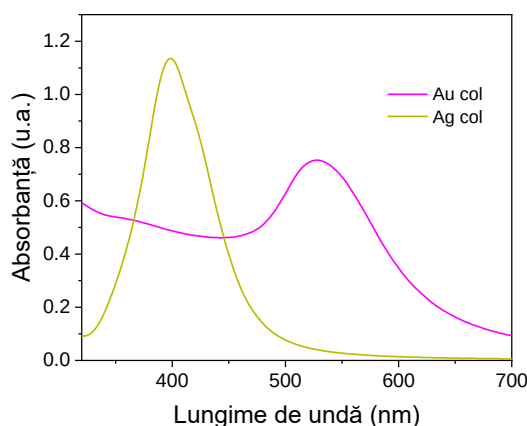


Figura 3. Spectrul UV-vis al coloizilor de Ag și Au

Din analiza granulometrică, s-a observat că diametrul hidrodinamic mediu al NP de Ag a fost de $15,7 \pm 7,4$ nm (Fig. 2a), iar cel al NP de Au de 5 nm (Fig. 2b). Prin înregistrarea spectrelor în UV-vis pentru coloizii monometalici (Fig. 3), s-a observat poziția maximelor de absorbție la 398 nm pentru NP de Ag, respectiv 530 nm pentru coloidul de Au. Pe baza poziției maximului de absorbție se poate trage concluzia că NP de Ag sunt sferice, având un diametru de 5-10 nm [14].

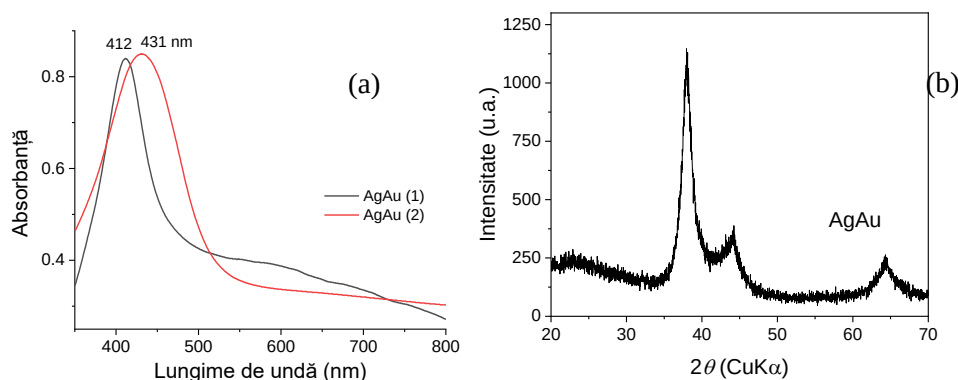


Figura 4. Spectrele UV-vis ale NP bimetalice AgAu dispersate în cloroform (a) și difractograma (b) nanoparticulelor bimetalice de AgAu

NP bimetalice au fost caracterizate prin spectroscopie UV-vis și prin difracție de raze X. Maximele de absorbție ale coloizilor de AgAu au fost observate la lungimile de undă 412 nm, respectiv 431 nm (Fig. 4a). Deplasarea plasmonului spre lungimi de undă mai mari se datorează unei proporții mai mari de Au în nanoparticulele bimetalice [12]. Difracția de raze X a evidențiat formarea nanoparticulelor bimetalice AgAu cu simetrie cubică (Fig. 4b).

b) Caracterizarea suporturilor de silice funcționalizată

Probele de silice funcționalizate au fost investigate prin spectroscopie FTIR pentru a evidenția prezența grupărilor organice legate de suprafața silicei, analiză termogravimetrică (TG) pentru a determina conținutul acestora, izoterme de adsorbție-desorbție a azotului înregistrate la 77 K, iar pentru determinarea morfologiei, acestea au fost caracterizate prin microscopie electronică de baleiaj (SEM).

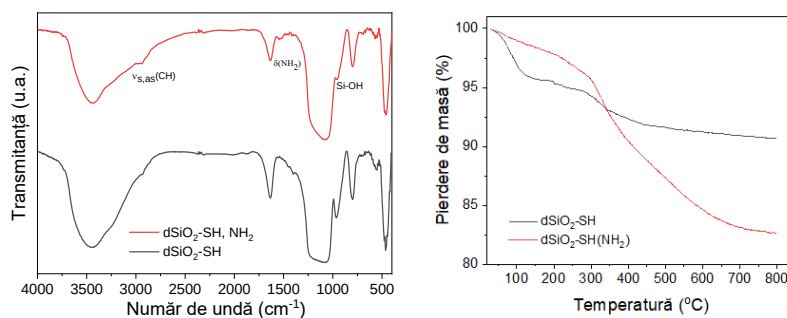


Figura 5. Spectrele FTIR (imaginea din stânga) și analiza termogravimetrică (imaginea din dreapta) ale probelor dSiO₂-SH și dSiO₂-SH,NH₂

În spectrul FTIR al probei cu funcționalizare dublă (Fig. 5, curba roșie) se observă banda de deformare specifică grupării amino la 1520 cm⁻¹, vibrațiile de întindere specifice ale legăturilor C-H din domeniul 2850-2950 cm⁻¹ mai intense decât în cazul spectrului probei dSiO₂-SH (Fig. 5, curba neagră) și banda specifică grupărilor silanol de la 952 cm⁻¹ mai puțin intensă ca urmare a utilizării unei părți din aceste grupări în reacția de condensare cu APTES (Fig. 5-imaginea din stânga). Din pierderile de masă determinate din analiza termogravimetrică s-au calculat raporturile molare dintre silice, grupări funcționale: SiO₂/grupări SH=1/0,083 pentru suportul dSiO₂-SH, respectiv SiO₂ : grupări SH : grupări NH₂ = 1 : 0,083 : 0,106 pentru materialul dSiO₂-SH,NH₂.

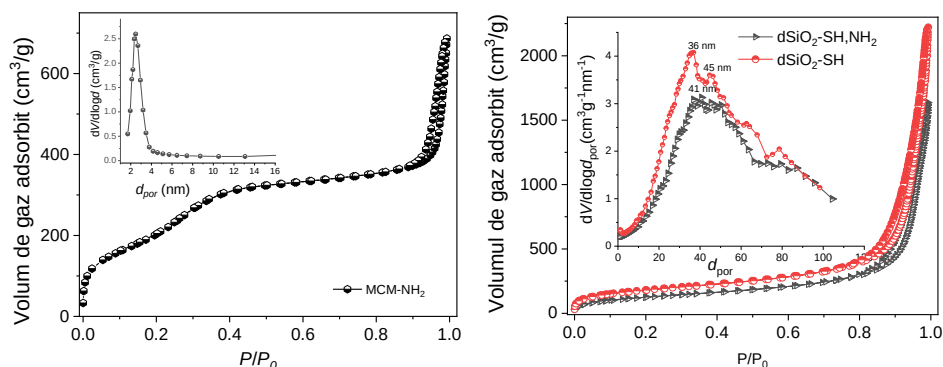


Figura 6. Izotermele de adsorbție - desorbție ale probelor MCM-NH₂ (stânga) și respectiv dSiO₂-SH și dSiO₂-SH, NH₂ (dreapta). Inserate distribuțiile după dimensiuni a porilor pentru probele de silice funcționalizate respective

Izotermele de adsorbție-desorbție a azotului înregistrate la temperatura azotului lichid (Fig. 6) sunt caracteristice materialelor mezoporoase. Din izotermele de adsorbție-desorbție au fost determinați parametrii texturali (Tabelul 1) ai suporturilor de silice mezoporoasă funcționalizată. Suprafața specifică s-a obținut prin metoda Brunauer-Emmett-Teller (BET) în domeniul presiunilor relative, P/P_0 , 0-0.25, volumul total al porilor înregistrat la $P/P_0=0,99$ și diametrul mediu al porilor calculat cu modelul Barrett Joyner Halenda din curba de adsorbție a izotermei. Se poate observa că prin legarea grupărilor aminopropil de silice dSiO₂-SH, porozitatea scade (suprafața specifică și volumul total al porilor se micșorează). De asemenea, se observă o distribuție mai îngustă de dimensiuni a porilor. Silicea dendritică prezintă diametre ale porilor de 36-45 nm, în timp ce silicea MCM-41 are pori mici, cu distribuție îngustă de dimensiuni (Fig. 6).

Tabelul 1. Parametrii texturali pentru probele de silice funcționalizate

Proba	S_{BET} (m ² /g)	V_{por} (cm ³ /g)	d_{por} (nm)
dSiO ₂ -SH	656	3,41	41,0
dSiO ₂ -SH,NH ₂	464	2,51	36,0
MCM-NH ₂	735	1,05	2,26

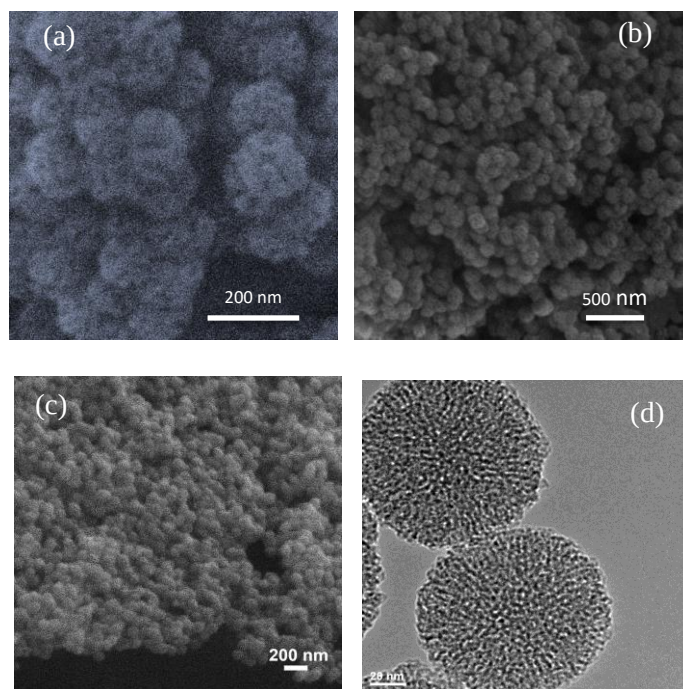


Figura 7. Imagini SEM pentru particulele dSiO₂-SH (a, b) și imagine SEM (3) și TEM (4) pentru proba MCM-NH₂

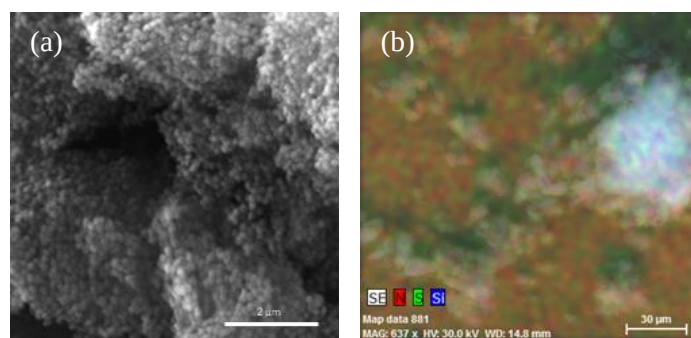


Figura 8. Imaginea SEM a probei dSiO₂-SH (a) și analiza EDX a suprafeței acesteia (b)

Prin SEM s-a observat că suporturile de silice funcționalizate cu grupări organice prezintă particule sferice de dimensiuni uniforme, cu diametrul de aproximativ 200 nm în cazul silicei dendritice (Fig. 7a,b) și în jur de 100 nm în cazul probei MCM-NH₂ (Fig. 7c). De asemenea, proba MCM-NH₂ a fost caracterizată și prin microscopie electronică în transmisie (TEM) observându-se nu numai forma și dimensiunea nanoparticulelor, dar rețeaua de pori (Fig. 7d). Funcționalizarea cu grupări aminopropil a silicei dSiO₂-SH nu a modificat morfologia silicei cu dublă funcționalizare, așa cum analiza SEM a demonstrat (Fig. 8a). Cartografierea elementală prin analiza cu raze X cu dispersia energiei a confirmat distribuția uniformă a grupărilor funcționale (Fig. 8b).

c) Caracterizarea materialelor compozite nanoparticule metalice – silice

Materialele compozite nanoparticule metalice-silice funcționalizată au fost caracterizate prin difracție de raze X, izoterme de adsorbție-desorbție a azotului și prin microscopie electronică. Din difractogramele de raze X se poate observa prezența nanoparticulelor de Au pe suportul dSiO₂-SH sau a celor de Ag pe NP de silice de tip MCM-NH₂. Din analiza de difracție a compozitului de silice funcționalizată-NP bimetalice se poate observa că acestea au un grad de cristalinitate mai ridicat, ceea ce înseamnă că s-au aglomerat și sunt preponderent pe suprafața silicei.

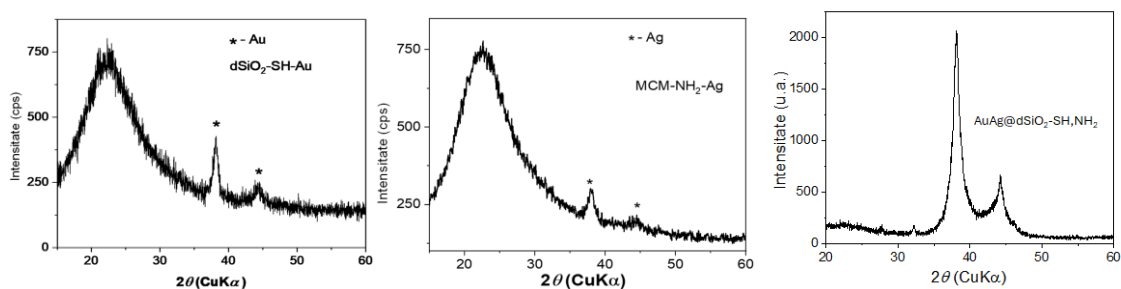


Figura 9. Difractogramele de raze X ale compozitelor dSiO₂-SH-Au, MCM-NH₂-Ag și a NP bimetalice depuse pe dSiO₂-SH,NH₂

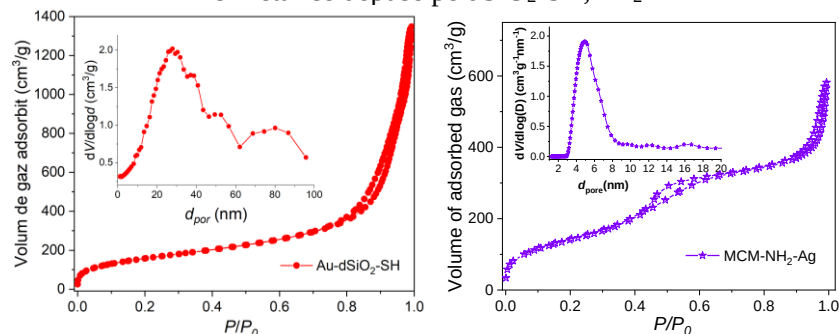


Figura 10. Izoterme de adsorbție – desorbție a azotului pentru compozitele dSiO₂-SH-Au și MCM-NH₂-Ag

Prin înregistrarea izotermelor de adsorbție-desorbție a azotului (Fig. 10) s-a observat o ușoară scădere a porozității compozitelor, ceea ce conduce la concluzia că NP metalice sunt fixate pe grupările funcționale în interiorul porilor. O reducere mai semnificativă a porozității a avut loc în cazul încorporării NP bimetalice.

Tabelul 2. Parametrii texturali ai compozitelor dSiO₂-SH-Au, MCM-NH₂-Ag și dSiO₂-SH-NH₂-AgAu

Proba	S _{BET} (m ² /g)	V _{por} (cm ³ /g)	d _{por} (nm)
dSiO ₂ -SH-Au	578	1,58	27,8
MCM-NH ₂ -Ag	595	0,82	2,46/2,78
dSiO ₂ -SH,NH ₂ -AgAu	149	0,80	

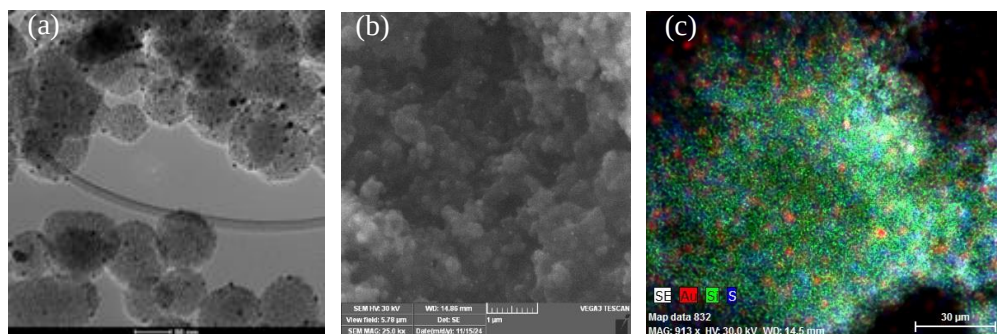


Figura 11. Imeaga TEM a compozitului MCM-NH₂-Ag (a), micrograful SEM pentru compozitul dSiO₂-SH-Au (b) și cartografierea elementală prin analiza EDX a probei dSiO₂-SH-Au (c)

Compozitele NP metalice-silice funcționalizate au fost analizate prin microscopie electronică. Investigarea prin TEM a materialului MCM-NH₂-Ag a demonstrat depunerea NP de Ag pe silica funcționalizată cu grupări aminice. NPs de Ag sunt uniform distribuite, neaglomerate pe suprafața silicei, diametrul acestora fiind în jur de 10 nm. Caracterizarea SEM a compozitului dSiO₂-SH-Au a evidențiat o ușoară aglomerare a NP de silica funcționalizată. Analiza elementală prin EDX a confirmat distribuția uniformă a NP de Au în suportul de silica dendritică funcționalizată cu grupări mercaptopropil (Fig. 11c), precum și rapoartele masice între NP și suport: 2,8%(gr) în cazul Ag, 1,5% pentru Au.

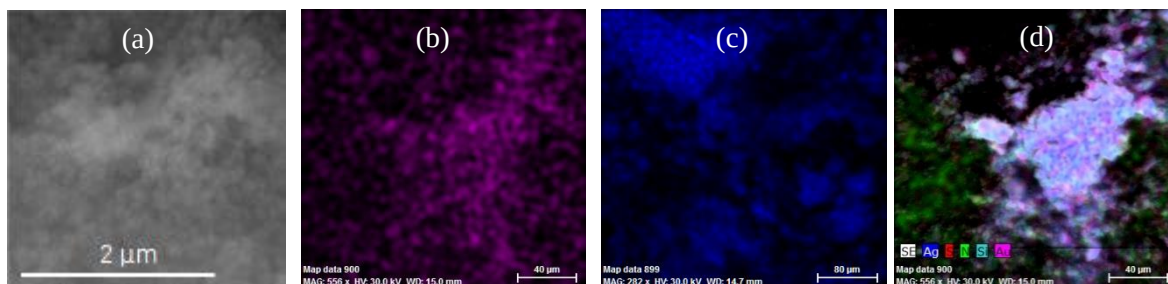


Figura 12. Suprafața analizată prin EDX a compozitului Au,Ag-dSiO₂-SH,NH₂ obținut prin metoda impregnării urmată de evaporarea solventului (a). Distribuția Au (magenta, b) și respectiv a Ag (albastru, c) în cazul compozitului obținut prin această metodă. Suprafața analizată prin EDX a compozitului Au,Ag-dSiO₂-SH,NH₂ obținut prin contactare (d)

Analiza EDX a celor două compozite de tip AgAu-dSiO₂-SH,NH₂ obținute prin cele două metode a arătat distribuția NP bimetalice pe suprafața silicei (Fig. 12). În cazul celei de-a doua metode, se poate observa o aglomerare a NP bimetalice pe suprafața silicei (Fig. 12d).

5. Concluzii

S-au sintetizat suporturi de silice mezoporoasă funcționalizate cu grupări mercaptopropil și aminopropil în vederea depunerii de nanoparticule mono- și bimetalice. De asemenea, s-au studiat parametrii de reacție în vederea obținerii de nanoparticulelor bimetalice de AuAg. Acestea au fost impregnate în porii unui suport de silice dublu funcționalizate, atât cu grupări mercaptopropil, cât și cu grupări aminopropil, prin două metode.

Compozitele dSiO₂-Au și MCM-Ag au prezentat o distribuție uniformă a NP metalice. Evaluarea activității biologice a acestora compozite a evidențiat activitate antiinflamatoare și antioxidantă, în special a compozitului cu aur, precum și o bună biocompatibilitate.

Ca perspective ale acestui studiu se pot enumera: optimizarea sintezei NP bimetalice, astfel încât compoziția și intensitatea plasmonului de suprafață să fie cea dorită, depunerea acestora pe silicea dublu funcționalizată cât mai uniformă și în final legarea anticorpilor de compozitele silice-NP bimetalice.

6. Bibliografie

- [1] Y.C. Yeh, B. Czeran, V.M. Rotello, Gold nanoparticles: preparation, properties, and applications in bionanotechnology, *Nanoscale* 4 (2012) 1871–1880.
- [2] I. Hammami, N.M. Alabdallah, Amjad Al Joma, M. Kamoun, Gold nanoparticles: Synthesis properties and applications, *Journal of King Saud University–Science* 33 (2021) 101560.
- [3] J.P. Oliveira¹, A.R. Prado, W.J. Keijok, P.W.P. Antunes, E.R. Yapuchura, M.C.C. Guimarães, Impact of conjugation strategies for targeting of antibodies in gold nanoparticles for ultrasensitive detection of 17β-estradiol, *Scientific Reports* 9 (2019) 13859.
- [4] T. Bruna, F. Maldonado-Bravo, P. Jara, N. Caro, (2021). Silver Nanoparticles and Their Antibacterial Applications. *Int. J. Molecular Sci.*, 22 (2021) 7202.
- [5] S. Priyadarshini et al. Phytosynthesis of biohybrid nano-silver anchors enhanced size dependent photocatalytic, antibacterial, anticancer properties and cytocompatibility, *Process Biochem.*, 101 (2021) 59-71.
- [6] H. Lv, S.S. Cui, Q.W. Yang, X.Y. Song, D. Wang, J.L. Hu, et al. AgNPs-incorporated nanofiber mats: relationship between AgNPs size/content, silver release, cytotoxicity, and antibacterial activity *Mater. Sci. Eng., B*, 118 (2021) Article 111331.
- [7] N.B. Fernandes, Y. Nayak, S. Garg, U.Y. Nayak, Multifunctional engineered mesoporous silica/inorganic material hybrid nanoparticles: Theranostic perspectives, *Coordination Chem. Rev.* 478 (2023) 214977.

- [8] S. Yadav, N. Choudhary, V. Sonpal, A.R. Paital, Engineering excitation-independent turn-on fluorescent probe for mercury: Functionalized dendritic silica doped with red-emissive carbon dots towards simultaneous detection and remediation with biosensing application, *Chem. Eng. J.* 471 (2023) 144715.
- [9] A. Lerida-Viso, A. Estepa-Fernandez, A. Garcia-Fernandez, V. Marti-Centelles, R. Martinez-Manez Biosafety of mesoporous silica nanoparticles: towards clinical translation. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 201(2023) 115049.
- [10] T. Lu, L. Daquan, H. Mei, H. Liang și W. Jing, Gold-Silver Alloy Nanoparticle-Incorporated Pitaya-Type Silica Nanohybrids for Sensitive Competitive Lateral Flow Immunoassay, *Anal. Chem.* 95 (2023) 17318-17327.
- [11] F. Gao, C. Lei, Y. Liu, H. Song, Y. Kong, J. Wan, C. Yu, Rational design of dendritic mesoporous silica nanoparticles surface chemistry for quantum dot enrichment and an ultrasensitive lateral flow immunoassay, *ACS Appl. Mater. Interfaces* 13 (2021) 21507–21515
- [12] C. Wang, H. Yin, R. Chan, S. Peng, S. Dai, S. Sun, One-pot synthesis of oleylamine coated AuAg alloy NPs and their catalysis for CO Oxidation. *Chem. Mater.* 21 (2009) 433–435.
- [13] M. Deaconu, A.-M. Prelipcean, A.-M. Brezoiu, R.-A. Mitran, G. Isopencu, C. Matei, D. Berger, Novel collagen-polyphenols-loaded silica composites for topical application, *Pharmaceutics* 15 (2023) 312.
- [14] B. Pietrobon, M. McEachran, V. Kitaev, Synthesis of Size-Controlled Faceted Pentagonal Silver Nanorods with Tunable Plasmonic Properties and Self-Assembly of These Nanorods. *ACS Nano* 3 (2009) 21–26.