



Miskolci Egyetem  
Kerpely Antal Anyagtudományok és  
Technológiák Doktori Iskola  
Kémiai Intézet  
A Doktori Iskola vezetője:  
Prof. Dr. Mertinger Valéria

---



**DIAGNOSZTIKAI ELJÁRÁSOK SORÁN  
ALKALMAZHATÓ, ALKÁLIFÖLDFÉMEKSEL ÉS  
ÁTMENETI FÉMEKSEL ADALÉKOLT MÁGNESEZHETŐ  
FERRITEK SZINTÉZISE ÉS JELLEMZÉSE**

PhD értekezés

*Készítette:*

**Állné Ilosvai Mária Ágnes**

*okleveles anyagmérnök*

*Tudományos vezető:*

**Dr. Vanyorek László**

Miskolc, 2026

## Témavezetői ajánlás

*(Állné) Ilosvai Mária Ágnes 2017-ben, anyagmérnök alapképzésének második évében kapcsolódott be a Kémiai Intézetben folyó kutatásokba. Mesterképzését szintén itt végezte, majd PhD hallgatóként folytatta tanulmányait Intézetünkben. Példaértékű szorgalmának és lelkiismeretes munkájának köszönhetően, 2022 tavaszától már tudományos segédmunkatársként vesz részt oktatási és kutatási projekteken. BSc-s tanulmányai során mágneses nanorészecskék előállításával és tesztelésével foglalkozott, eközben elsajátította mindazokat a szintézis eljárásokat és mérési módszereket, amelyeknek köszönhetően olyan szép eredményeket ért el, amelyek intézményi TDK dolgozatokban kerültek bemutatásra. Alap- és mesterképzése során három dolgozat született, amelyekkel a kari fordulón harmadik, majd később első helyezést ért el. Az OTDK-n is részt vett, ahol egy alkalommal különdíjat kapott, majd 2020-ban első helyezést ért el munkájával.*

*Eredményeiből számos publikáció született, már 13 cikk jelent meg nemzetközileg referált folyóiratokban, melyekben első- vagy társszerzőként szerepelt. Tanulmányai során több magyar és nemzetközi konferencián is részt vett előadói- és/vagy poszter szekcióban. Kutatói munkáját öt alkalommal támogatták, négy alkalommal az Új Nemzeti Kiválósági Program Hallgatói Kutatói Ösztöndíjával (alap- és mesterképzés), egy alkalommal pedig az Egyetemi Kutatói Ösztöndíj Program doktori képzésében. Valamennyi elnyert hallgatói kutatási pályázatát sikerrel zárta. Az egyetem tudománynépszerűsítő, hagyományőrző, közéleti és beiskolázási rendezvényeiben aktívan részt vesz, illetve az Anyag- és Vegyészmérnöki Kar Beiskolázási Bizottságában a Kémiai Intézet képviselője. Oszlopos tagja a Csizmadia Imre Szakkollégiumnak, ahol aktív működésével (legfőképpen a kémia-biológia tudományterületén megvalósuló bemutatók, versenyek, gyárlátogatások, szakmai napok és vetélkedők szervezésével) hatékonyan járul hozzá a vegyészmérnökképzés népszerűsítéséhez.*

---

Dr. Vanyorek László  
habilitált egyetemi docens,  
Anyag- és Vegyészmérnöki Kar,  
Kémiai Intézet

# Tartalomjegyzék

Bevezetés .....	1
I. Irodalmi áttekintés .....	2
1.1. Mágneses tulajdonságú ferrit nanorészecskék.....	3
1.1.1. Ferrit nanorészecskék .....	5
1.2. A mágneses nanorészecskék a diagnosztika területén.....	6
1.2.1. Mágneses nanorészecskék, mint kontrasztanyagok.....	8
1.2.2. Mágneses nanorészecskék felületi funkcionálizálása .....	8
1.3. A mágneses ferrit nanorészecskék előállítása.....	10
1.3.1. Ko-precipitációs szintézis .....	11
1.3.2. Mikrohullámú szintézis .....	13
1.3.3. Szolvotermális szintézis.....	15
II. Célkitűzés .....	19
III. Alkalmazott kísérleti és vizsgálati módszerek.....	21
3.1. Felhasznált anyagok.....	21
3.2. Előállítási módszerek.....	22
3.2.1. A mágneses nanorészecskék felületi funkcionálizálása .....	24
3.3. Vizsgálati módszerek bemutatása.....	26
3.3.1. Méret és morfológia meghatározása elektronmikroszkópia alkalmazásával..	26
3.3.2. A kristályszerkezet vizsgálata területhatárolt elektrondiffrakcióval .....	27
3.3.3. A mintákban található fázisok azonosítása röntgendiffrakciós mérések által	28
3.3.4. Felületi funkciós csoportok jellemzése infravörös spektroszkópiával .....	29
3.3.5. A minták mágneses tulajdonságainak meghatározása vibrációs magnetométerrel .....	30
3.3.6. A minták stabilitásának vizsgálata dinamikus fényszórás méréssel.....	33
3.3.7. A ferrit nanorészecskék toxikológiai vizsgálata .....	34
3.3.8. <i>In vitro</i> és <i>in vivo</i> mágneses rezonancia képalkotás mérések .....	35
IV. Eredmények bemutatása .....	37

4.1. Részecskeméret és morfológia jellemzése.....	37
4.2. A mintákban kialakult fázisok jellemzése .....	44
4.3. A ferritek felületi funkciós csoportjainak azonosítása és zéta-potenciálja .....	47
4.4. Az előállított ferritek mágneses jellemzői .....	51
4.5. Az előállított minták tulajdonságainak összefoglalása .....	54
V. Képződiagnosztika területén (MRI) végzett mérések .....	55
5.1. Mágneses tulajdonságú cink-ferrit nanorészecskék jellemzése.....	55
5.1.1. A cink-ferrit minták <i>in vitro</i> MRI-mérése .....	57
5.1.2. A ZnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> Refl. minta <i>in vivo</i> MRI-mérése .....	58
5.2. Mágneses tulajdonságú mangán-ferrit nanorészecskék jellemzése .....	60
5.2.1. A mangán-ferrit minták <i>in vitro</i> MRI-mérése és toxikológiai vizsgálata.....	64
5.2.2. A mangán-ferrit minták <i>in vivo</i> MRI-mérése .....	66
VI. Összefoglalás .....	68
VII. Új tudományos eredmények .....	70
Summary.....	71
Köszönetnyilvánítás.....	73
Értekezés alapjául szolgáló közlemények .....	74
További, referált folyóiratban megjelent közlemények.....	74
Egyéb közlemények.....	76
Irodalomjegyzék .....	77
Mellékletek .....	89

## Nyilatkozat

Alulírott, Állné Ilosvai Mária Ágnes (születési név: *Ilosvai Mária Ágnes*, születési hely, dátum: *Tiszapéterfalva, Petrovo (Ukrajna)*, 1999.09.08., Anyja neve: *Papp Mária*) ez úton nyilatkozom, hogy a dolgozat elkészítése során a nyelvhelyességi és stilisztikai javításokon kívül nem vettem igénybe a mesterséges intelligencia szolgáltatásait.

---

Állné Ilosvai Mária Ágnes

doktorjelölt

Kerpely Antal

Anyagtudományok- és  
Technológiák Doktori Iskola

## **Bevezetés**

A nanotechnológia napjaink egyik meghatározó tudományterülete, melynek eredményeként új tulajdonságokkal rendelkező nanorészecskék megalkotására van lehetőség. A mágneses nanorészecskék az elmúlt években nagy népszerűségnek örvendenek. Ezek olyan részecskék, melyeknek legalább egy dimenziója 100 nm alatti részecskemérettel rendelkezik, illetve mágneses tér jelenlétében ferro- vagy paramágneses tulajdonságokat mutatnak. A részecskék alakjától és méretétől is függ, hogy éppenséggel melyik tulajdonság dominál. A paramágneses jelleg akár szuperparamágneses tulajdonsággá is válhat. A para- és szuperparamágneses anyagok olyan részecskék, melyek csak külső mágneses tér hatására mutatnak mágneses tulajdonságokat, viszont, ha a teret megszüntetjük elveszítik mágnesezettségüket. Ezen felül a szintetizált részecskék olyan különleges tulajdonságokkal rendelkeznek, mint a biokompatibilitás, költséghatékony szintézismódszerek, nagy kötőerők a részecskék és bevonatok között. A nanorészecskék egyik remek tulajdonsága a funkcionálizálhatóság. Azzal, hogy a részecskék felületén funkciós csoportokat és/vagy bevonatokat alakítunk ki, növelhetjük a részecskék vizes közegben való diszpergálhatóságát, ezáltal a kolloidok stabilitását is. Ezen célra jól alkalmazhatóak az amin-funkcionizált nanorészecskék, melyek tökéletes választásnak bizonyulhatnak a kedvező felületi polaritásuk és vizes közegben való diszpergálhatóságuk miatt. A stabilitás fokozása érdekében a használni kívánt polivinil-pirrolidon (PVP) bevonat megakadályozza a részecskék aggregációját. Kihhasználva a felsorolt tulajdonságokat a mágneses nanorészecskék különböző területeken felhasználhatók, legyen szó katalizátor hordozók gyártásáról, az elektronikában mágneses ellenállások alkalmazásáról, szeparációs eljárásokról (pl. szennyvíz tisztítás mágneses adszorbensekkel, sejtek roncsolását követően DNS megkötés), hulladékkezelés területén (vashulladék szétválogatása) vagy orvosbiológiai alkalmazásokról (pl. mágneses rezonancia képalkotásban – MRI – alkalmazott kontrasztanyagként, mágneses hipertermia, célzott gyógyszer szállítás) stb. Dolgozatomban olyan újfajta mágneses nanorészecskéket mutatok be, melyek felületén amincsoportok találhatóak, különböző szintézismódszerekkel készültek, illetve bevonatokat tartalmaznak. Munkám során szeretném összevetni a létrejött tulajdonságokat és kiválasztani azokat a részecskéket, melyeket MRI-kontrasztanyagként tesztelünk. A tesztelni kívánt részecskék legfőbb kritériuma, hogy vizes közegben jól eloszthatóak, valamint stabil diszperziót képezzenek.

## **I. Irodalmi áttekintés**

A nanotechnológia az elmúlt évtizedekben rendkívül fontos és kutatott területté vált, melynek alapjait Richard P. Feynman amerikai fizikus és Nobel-díjas tette le 1959. december 29-én az Amerikai Fizikai Társaság éves ülésén. Tudományos előadást tartott „Van elég hely alul” címmel a Kaliforniai Műszaki Intézetben (Caltech) és felvázolta azt a víziót, hogy „gépek segítségével kisebb gépeket lehetne építeni, egészen molekuláris szintig” [1]. 1974-ben Norio Taniguchi japán tudós volt az első, aki használta és definiálta a „nanotechnológia” kifejezést. Definíció szerint a nanotechnológiát úgy írta le, mint valamit, ami „főként anyagok egy atom vagy egy molekula általi feldolgozását, szétválasztását, összevonását és deformálását jelenti” [2]. Ezt követően az 1980-90s években kezdett el fejlődni ez a tudományterület.

Az Egyesült Államok Nemzeti Nanotechnológiai Kezdeményezése (NNI) a nanotechnológiát a következőképpen határozta meg: „A nanotechnológia az anyag nano skálájú megértését jelenti, körülbelül 1 és 100 nanométer közötti méretekben, ahol az egyedi tulajdonságok új alkalmazásokat tesznek lehetővé” [3]. Ebből következik, hogy a „nanotechnológia” szó két értelmezéssel is bír, egyrészt ez a terület foglalkozik az anyagok nanoméretű struktúrájával, alakjával és méretével, másodrészt magába foglalja az itt megjelenő tulajdonságokat, mivel nanoskálán az anyagokban fellépő tulajdonságok eltérnek a makroszkopikus tartományban lévőtől [4,5]. A részecskék kis méretük és a felületi tulajdonságaik, mint például a nagy fajlagos felület, funkcionalizálhatóság, szabályos szerkezet, optikai tulajdonságok megváltoztatja a molekuláris kölcsönhatásokat [5–7].

A fellelhető nanoanyagok közül a nanorészecskéket előszeretettel használják biológiai alkalmazásokban, mint például mágneses rezonancia képalkotás [8], rákellenes hőkezelés [9], gyógyszeradagolás [10] vagy makromolekulák (pl. dezoxiribonukleinsav – DNS) [11] izolálása. A nanorészecskéknél számos típusa ismert attól függően, hogy milyen anyagból épülnek fel, milyen a szerkezetük, illetve hol alkalmazzák őket. Anyagi összetétel szerint megkülönböztetünk fém-, fém-oxid-, kerámia-, polimer- és szénalapú nanorészecskéket [12–14]. Szerkezeti felépítés szerint lehetnek egyszerű gömb alakú, mag-héj nanorészecskék, de lehetnek nanocsövek, nanohuzalok [15,16]; alkalmazási terület szerint mágneses-, antibakteriális-, fotokatalitikus-, gyógyszerhordozós és katalízisben hasznosított nanorészecskék is [17–21].

## 1.1. Mágneses tulajdonságú ferrit nanorészecskék

Az elmúlt években számos publikáció jelent meg a mágneses tulajdonságokkal rendelkező nanorészecskék alkalmazásáról, melyek vas-oxid, ferrit vagy mag-héj részecskék lehetnek [22–24]. Napjainkban a mágneses nanorészecskéket széles körben alkalmazzák az innovatív biomedicinában és a nanotechnológiában, ahol az elmúlt években drasztikusan növekedett a publikációk száma. Az első publikáció 1994-ben jelent meg, mely a mágneses nanorészecskék szintézisével és jellemzésével foglalkozott [25], mára a Scienedirect felületén 360 647 találatot kapunk a „Magnetic Nanoparticle” kulcsszavakra [26].

A természetben számos formában léteznek mágneses vas-oxidok, legelterjedtebb formája a magnetit ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), a maghemit ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) és a hematit ( $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ). A magnetit fekete vas-oxidként, mágnesvasércként, vas(II)-ferritként vagy Herkules-kőként is ismert, mely az átmenetifém-oxidok közül a legerősebb mágneses tulajdonságokat mutatja. A maghemit a talajokban a magnetit mállási termékeként vagy más vas-oxidok hevítésének termékeként fordul elő. A magnetit és a maghemit szerkezete kis mértékben eltérő egymástól. Az oxigénatomok a rácsban köbös formában helyezkednek el. A magnetit inverz spinell-szerkezettel rendelkezik, amelyben a Fe(III) ionok véletlenszerűen oszlanak el az oktaédes és tetraédes helyek között, a Fe(II) ionok pedig oktaédes helyeken találhatóak. A maghemit szerkezete hiányos, mivel Fe-vakanciákat tartalmaz, mely különböző kristályszimmetriákat eredményez [27–29].

A hematit vöröses színű, rendkívül stabil környezeti körülmények között, és gyakran más vas-oxidok átalakulásának végterméke. A maghemit a hematithoz képest metastabil (nem egyensúlyi szerkezet), és a magnetittel folytonos szilárd oldatokat képez. A hematitban az oxigénionok hexagonális, míg a Fe(III) ionok oktaédes helyeket foglalnak el [27].

Az említett vas-oxidok tulajdonságait tekintve a magnetit rendelkezik a legnagyobb telítési mágnessétséggel ( $M_s \approx 95 \text{ Am}^2/\text{kg}$ ), melyet a maghemit követ  $\approx 70 \text{ Am}^2/\text{kg}$   $M_s$  értékkel. Fontos kiemelni, hogy mágneses tulajdonság egyértelműen méretfüggő, mivel a magnetit és a maghemit szobahőmérsékleten, 6 nm és 10 nm alatt szuperparamágneses tulajdonságokat mutat. A hematit elenyésző telítési mágnessétséggel ( $M_s \approx 0,3 \text{ Am}^2/\text{kg}$ ) és ferromágneses tulajdonsággal rendelkezik [29].

A vas-oxid, kiemelten a magnetit nanorészecskék kiváló mágneses tulajdonságaikon felül biokompatibilitásuk, magas mágneses szuszeptibilitásuk, kémiai stabilitásuk, alacsony toxicitásuk és költséghatékony előállításuk miatt is nélkülözhetetlen anyagok. Ahogyan korábban is említettem, nanoskálán a magnetit nanorészecskék szuperparamágneses tulajdonságokat mutatnak, melyek egyetlen mágneses doménből állnak, így magas mágneses szuszeptibilitást, nagy felületet és könnyű mágneses elválasztást mutatnak [30]. Az említett tulajdonságok miatt a magnetit nanorészecskék alkalmasak katalízis [31], rákterápia [32,33], optikai érzékelés [34,35], képalkotás [36,37], környezeti kármentesítés, szennyvíztisztítás [38], biomedicina (bioszenzorok, hipertermia, diagnosztika) [39,40] területén.

A ferrit részecskék a vas-oxid nanorészecskék egyik fajtája, melyek méretfüggő fizikai- és kémiai tulajdonságokkal rendelkeznek. A részecskék tulajdonságai a kémiai összetétel megváltoztatásával (különböző fémionok, például  $Mn^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$  hozzáadásával) és a szintézis módszerének finomhangolásával vagy megváltoztatásával széles tartományban szabályozhatók. A ferritek jó kémiai stabilitással és korrózióállósággal, valamint jó hőállósággal rendelkeznek. Különleges anyagok, mivel felületük módosítható, mivel felülete nagy mennyiségben hidroxil (-OH) csoportokat tartalmaz, amelyek lehetővé teszik a funkciós-csoportok vagy ligandumok (szerves savak, polimerek) kapcsolódását [5]. A funkciós csoportokkal és ligandumokkal, mint szerves savakkal, polimerekkel való felületi módosítás megakadályozza a részecskék aggregációját, mellyel stabilizálhatók a részecskék, ezen felül lehetőséget biztosít további felületi módosításokra más szervetlen és szerves anyagokkal, vagy terápiás szerek, gyógyszerek kapcsolásával. A vas-oxid nanorészecskék aggregáció elleni stabilizálására például cetil-trimetil-ammónium-bromidot (CTAB), alkil-benzolszulfonátot (ABS), hosszú szénláncú tiolokat, valamint olajsavat, illetve oktadecilént alkalmaznak [41]. Chelike és munkatársai például magnetit nanorészecskéket szintetizáltak, melyet amin-csoportokkal láttak el, majd szervetlen molekulát, Schiff-bázisú ciklotrifoszfazént (daganatellenes, antibakteriális és gombaölő hatású anyag) kapcsoltak hozzá. Munkájuk során különböző fémionokkal képzett komplexeket is vizsgálták, illetve szerkezetvizsgálati és analitikai műszerekkel jellemezték a minták szerkezeti és mágneses tulajdonságait. Bebizonyították azt, hogy a Schiff-bázissal módosított nanorészecskék jelentős daganatellenes aktivitást mutattak, és a készített részecskék hatékonyan képesek elpusztítani a rákos sejteket [42].

Xie és munkatársai tanulmányukban monodiszperz (9 nm)  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanorészecskéket készítettek, melyeket dopamin-polietilén-glikol (DPA-PEG) ligandummal vontak be. A dopamin erős koordinációs kötéssel kapcsolódik a vas-oxid felszínéhez, míg PEG hidrofíll láncokat tartalmaz, melyek biztosítják a részecskék stabilitását. Az előállított részecskék elhanyagolható aggregációt mutattak *in vitro*, laboratóriumi körülmények között [43].

A ferritek tömbfázisban ferromágneses tulajdonságúak („A ferromágnesesség a mágneses rendeződés egy formája, amelyben az atomok mágneses momentumai a kicserélődési kölcsönhatások miatt párhuzamosan rendeződnek, ami spontán mágnesezettséghez vezet még külső mágneses tér hiányában is.”) [44]. Nanoméretű tartományban a ferritek méretfüggő mágneses viselkedést, enyhe ferro-, para- vagy szuperparamágneses tulajdonságokat mutatnak. A szuperparamágneses anyagok külső mágneses tér hiányában nem mutatnak maradék mágnesezettséget, azonban erősen mágneseződnek, amikor mágneses térbe kerülnek [45]. Ezen tulajdonságok miatt a paramágneses tulajdonságú ferrit nanorészecskék alkalmazhatók a biomedicina (MRI-kontrasztanyag, mágneses hipertermia, célzott gyógyszer szállítás), mágneses szeparációs eljárások és katalízis területein.

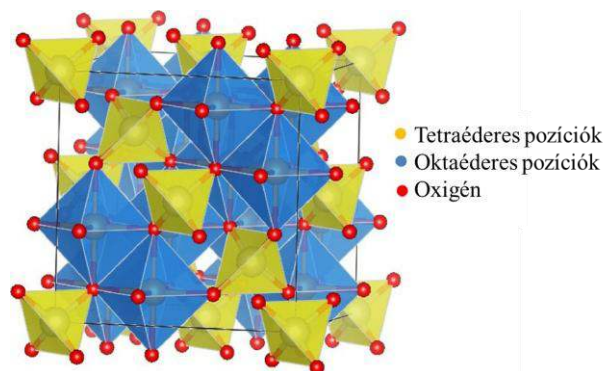
### 1.1.1. Ferrit nanorészecskék

Munkám során spinell szerkezetű ferrit nanorészecskéket állítottam elő. Ezek olyan mágneses fém-oxidok, amelyek a vas mellett egyéb fémionokat, például kobaltot, mangánt, nikkelt vagy cinket tartalmaz, illetve ezek kombinációjából állnak.

A spinell ferritek általános molekulaképlete a következő (1. egyenlet):



ahol  $\text{M}^{2+}$  és a  $\text{Fe}^{3+}$  két- és háromértékű kationok, amelyek az  $\text{O}^{2-}$  ionok által alkotott FCC-rács (felületen középpontos kockarács) tetraédes és oktaédes intersticiális pozícióit foglalják el (1. ábra) [46–48].



1. ábra: A spinell-ferrit rácsszerkezete, amely az FCC rács tetraéderez és oktaéderez helyeit mutatja be [49]

A ferritekben a kationok eloszlását a következő képlettel lehet leírni (2. egyenlet):

$$(M^{2+})_{(1-x)}(Fe^{3+})_x[(M^{2+})_x(Fe^{3+})_{(2-x)}]O_4, \quad (2)$$

ahol a  $[ ]$  zárójelben lévő ionok az oktaéderez, míg a zárójelen kívüli ionok a tetraéderez helyeket foglalják el, az  $x$  az úgynevezett inverziós fokot jelöli (a tetraéderez koordináció  $Fe^{3+}$  kationok által elfoglalt hányadaként definiálva). Ha a fenti képletet vizsgáljuk, akkor a következő lehetőségek állnak fent, amelyek befolyásolhatják a nanoanyagok kémiai és fizikai tulajdonságait [50,51]:

- $x = 0$  – normál spinell, ha minden  $Fe^{3+}$  ion az oktaéderez helyen van,
- $x = 1$  – inverz spinell, ha minden  $Fe^{3+}$  ion a tetraéderez helyen van,
- $0 < x < 1$  – vegyes spinell.

Egyetlen ferrit cellában 64 tetraéderez és 32 oktaéderez pozíció található, melyek közül csak 8 tetraéderez és 24 oktaéderez helyet foglalnak el kationok. Például a ferrit nanorészecskék mágneses tulajdonságai közvetlenül arányosak a spinell szerkezet oktaéderez és tetraéderez helyein található kationok típusával és eloszlásával. Mivel a mágneses elektron spinje minden rácsponton belül párhuzamos, és két alrácspont között ellenkező irányba mutatnak (antiparallel), a nanorészecskék nettó mágneses momentuma a két pont közötti különbség lesz [50].

## 1.2. A mágneses nanorészecskék a diagnosztika területén

Munkám során a diagnosztika területével foglalkoztam, azon belül a mágneses rezonancia képalkotásnál (MRI) használt kontrasztanyag fejlesztéssel.

A mágneses rezonancia képalkotás (MRI) egy hatékony diagnosztikai módszer, amelyet széles körben alkalmaznak az elváltozások kimutatására és prognózisára, a sugárkezelés tervezésére és a kezelés utáni nyomon követésre. Ez a technika a lágy szövetek nagy felbontású képalkotását teszi lehetővé, ami számos klinikai alkalmazáshoz elengedhetetlen [52].

Napjainkban a rákos megbetegedések világszerte komoly népegészségügyi problémát jelentenek. Az Európai Unió rákos megbetegedésekről szóló statisztikái (az Európai Unióban 2024-ben végzett statisztika alapján) azt mutatják, hogy 2021-ben ezek a betegségek voltak a leggyakoribb halált okozó esetek, mely az összes haláleset 21,6 %-a. A statisztikai adatok azt is kimutatták, hogy az uniós országok közül Magyarországon és Horvátországban jegyezték fel a legmagasabb halálozási adatokat, mivel mindkét országban meghaladta a 300 esetet 100 000 lakosra vetítve [53]. A nagyszámú halálozási adatok is azt mutatják, hogy fontos orvosi biológiai területről van szó.

Az MRI alapjait az 1940-es években rakták le, amikor Felix Bloch azt mondta, hogy az atommagok olyan tulajdonságokkal rendelkeznek, amelyek lehetővé teszik számukra, hogy apró mágnesekként viselkedjenek. Azt feltételezte, hogy egy tengelye körül forgó, töltéssel rendelkező részecske mágneses mezővel vagy mágneses dipólusmomentummal rendelkezik. Ezt az elméletet kísérletileg igazolták, és az 1960-as években bevezették a mag-mágneses rezonancia spektrométereket, melynek klinikai alkalmazása csak a 70-es évek végén kezdődött el [54].

Raymond Damadian azt feltételezte, hogy a daganatos szövetek tulajdonságai eltérnek az egészséges szövetétől és 1974-ben elkészítette egy patkány daganatának képét. Az első emberi vizsgálat 1977-ben történt meg egy önkéntes jóvoltából. Idővel az MRI a statikus tárgyak képalkotásától a mozgó tárgyak, köztük a szív képalkotásáig fejlődött légzés-mozgás monitorozására szolgáló „navigátorok” segítségével. Ez lehetővé tette a szív jó minőségű anatómiai képalkotását, majd később a funkcionális képalkotáshoz és a szívizom szövetének jellemzéséhez vezetett [54].

A mágneses rezonancia képalkotás a test szöveteiben jelenlevő vízben megtalálható hidrogén atommagok viselkedésén alapul, amelyeket mágneses térben rádiófrekvenciás hullámokkal gerjesztenek, majd detektálnak [55]. A hidrogénatom a leghasznosabb MRI-forrás, mivel ez a leggyakoribb elem a szervezetben. A mágneses mezőn kívül a

hidrogénatomok magjai véletlenszerűen helyezkednek el, és nulla nettó mágnesezettséget biztosítanak. A protonok egy erős, stabil külső mágneses térben ( $B_0$ ) precesszálnak (forognak) egy meghatározott frekvenciával (Larmor-frekvencia), viszont csak akkor gerjeszthetők, ha a bejuttatott rádiófrekvenciás (RF) impulzus frekvenciája pontosan megegyezik ezzel a forgási gyakorisággal. A rezonancia bekövetkezésekor a longitudinális (hosszanti) mágnességi vektor átbillen a transzverzális (keresztirányú) síkba, létrehozva a detektálható MR-jelet.

### *1.2.1. Mágneses nanorészecskék, mint kontrasztanyagok*

A mágneses rezonancia képalkotásban korábban Gd-kelet komplexeket alkalmaztak kontrasztanyagként. Manapság az említett komplexeket egyre inkább a vas-oxid alapú mágneses nanorészecskék váltják fel a klinikai alkalmazásokban. A Gd-alapú kontrasztanyagok használata a szervezetben toxicitási problémákat vethet fel a szabad Gd-ionok váratlan felszabadulása miatt. A vas-oxid alapú mágneses nanorészecskék, különösen azok, melyek szuperparamágneses tulajdonságokkal rendelkeznek (pl. magnetit, a maghemit és különböző ferrit nanorészecskék), biokompatibilitásuk miatt jól használhatók MRI-kontrasztanyagként a fent említett Gd-komplex helyett. Problémák azonban felmerülhetnek a mágneses vas-oxid kontrasztanyagok esetében is. Ezen kontrasztanyagok a szabad vasionok kioldódása miatt is kockázatos lehet, mely vastúlterhelést okozhat, ami a reaktív oxigénfajták (ROS) fokozott termelődését eredményezheti a Fenton és Haber-Weiss reakciókon keresztül, ami intracelluláris károsodást válthat ki [56]. A kereskedelmi forgalomban kapható, gyakran használt vas-oxid kontrasztanyagoknál nemkívánatos mellékhatásokról számoltak be, többek között helyi fájdalomról, túlérzékenységről, anafilaxiás sokkról és értágulatról. Az említett egészségügyi kockázatok és mellékhatások miatt a ferumoxid (Feridex, Endorem) és a ferukarbotran (Ciavist, Resovist) kontrasztanyagokat 2008-ban és 2009-ben kivonták a forgalomból [57,58]. A magnetit és maghemit alapú kontrasztanyagok esetében a cél az, hogy az MRI-vizsgálatok során a lehető legalacsonyabb dózissal biztosítsák a sikeres képalkotást.

### *1.2.2. Mágneses nanorészecskék felületi funkcionalizálása*

A mágneses nanorészecskék, mint említettem a vasionok kioldódása miatt egészségügyi problémákat okozhatnak a szervezetben. A fellépő toxicitás jelentősen csökkenthető a

felületen biokompatibilis rétegek (pl. PEG, kitozán, poroszkék vagy poli(vinil-pirrolidon)) alkalmazásával. Például a PEG ismétlődő etilén-éter egységekből áll, alkalmazásával mind a gyógyszeradagolás, mind a képződés területén növelni lehet a részecskék keringési idejét a szervezetben. Ez azért fontos, mivel egy gyógyszeradagoló eszköznek elég hosszú ideig jelen kell lennie a keringésben ahhoz, hogy elérje a kívánt célszövetet. Az aggregáció a passzívált felületek miatt csökken, valamint a PEG-láncok csökkentik a fehérjékre és a kismolekuláris kölcsönhatásokra jellemző töltésalapú vonzást (a PEG réteg kvázi leárnyékolja a részecskék felületét, így elrejtve a nanorészecske saját töltését) [59].

A toxicitás csökkentésének egy másik módja a komplexképző szerek használata, amelyek kémiai ellenállóvá teszik a részecskék felületét. Előszeretettel használják az etiléndiamin-tetraecetsavat (EDTA) a nanorészecskék felületére, mivel stabil komplexet alkot és megakadályozza a szabad vasionok felszabadulását. Például Magdalena és munkatársai koprecipitációs módszerrel állították elő a nanorészecskéket, mely módszer nagyfokú homogenitást eredményezett a nanoszerkezet alakjában és méretében. Az eljárás során  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanorészecskéket szintetizáltak vas(III)-klorid-hexahidrát ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) és vas(II)-klorid-tetrahidrát ( $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) prekursorokból, melyhez ammónium-hidroxidot adtak, majd az EDTA oldatot és négy-négy szintézist végeztek a  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  és  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -EDTA nanorészecskék esetében (inert atmoszféra, 25 °C; nitrogén atmoszféra, 25°C; inert atmoszféra, reflux, 90°C; nitrogén atmoszféra reflux, 90°C). Az eredmények azt mutatták, hogy a szintézis során az inert atmoszféra alapvető fontosságú a magnetit oxidációjának megakadályozása érdekében, továbbá a röntgendiffrakciós elemzések kimutatták, hogy a hőmérséklet befolyásolja a kristálméretet, mivel magasabb hőmérsékleten a növekedési szakasz kedvezőbb [60].

A polivinil-pirrolidon (PVP), közismert nevén polividon vagy povidon, egy vízdoldékony polimer, amelyet N-vinil-pirrolidon monomerekből állítanak elő. Por alakban könnyű, higroszkópos anyag, amely saját tömegének akár 40%-át is képes felszívni. Oldatban kiváló nedvesítő tulajdonságú, és könnyen összefüggő filmréteget képez, aminek köszönhetően előszeretettel alkalmazzák bevonatként vagy bevonatképző adalékanyagként [61].

A PVP egy sokoldalú anyag, amelyet korábban vérplazma-pótlóként is alkalmaztak traumás sérültek ellátására. Számos gyógyszer-tablettában kötőanyagként használják, szájon át történő adagolás során nem szívódik fel a szervezetben. Jóddal alkotott komplexe a povidon-jód, amely kiváló fertőtlenítő hatású. Ezt a komplexet széles körben alkalmazzák különböző oldatokban, kenőcsökben, kúpokban, folyékony szappanokban és sebészeti

bemosakodókban, de leginkább a Betadine és Pyodine név alatt ismert. Emellett alkalmazzák pleurodézis során is (a mellhártyalemezek összetapasztása krónikus folyadékgyülem esetén). Ebben a folyamatban a povidon-jód a talkummal megegyező hatékonyságú és biztonságú, azonban könnyebb hozzáférhetősége és alacsonyabb költsége miatt előnyösebb választást jelent. A gyógyszertechnológiában a hatóanyagok oldhatóságának fokozására használják folyékony és félfolyékony készítményekben (szirupok, lágyszorvos kapszulák), valamint az újrakristályosodás gátlására is kiválóan alkalmas [61].

Egy ígéretes komplexképző szer a kálium-hexacianoferrát, amely kémiaiilag inert komplexet képez Fe(II)- és más kétértékű fém-ionokkal, melyekkel kémiaiilag stabil átmenetifém-hexacianoferrát komplexeket képez. A poroszkék, más néven vas(III)-vas(II)-cianid ( $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$ ), egy biokompatibilis komplex, mely széles körben alkalmazható mind a nanomedicinában, mind a képalkotó diagnosztikában. A poroszkék bevonat nem csak maghemit nanorészecskéken, hanem átmenetifém-ferriteken ( $M\text{Fe}_2\text{O}_4$ , ahol  $M$ : Cu(II), Mn(II), Co(II), Zn(II) stb.) is megvalósítható, amelyek spinell típusú mágneses fémoxidok, és jól alkalmazhatók T2 (negatív) MRI-kontrasztanyagként [56,62]

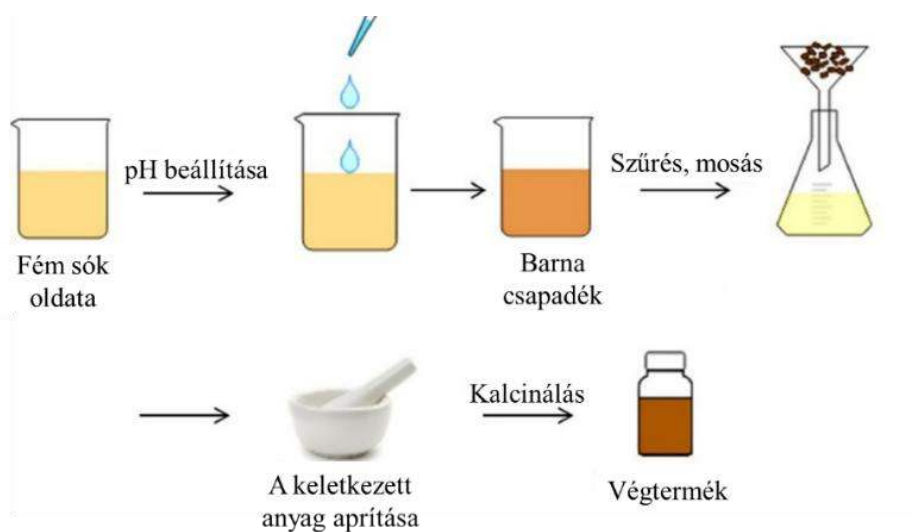
Munkám során amin-funkcionalizált, mágneses tulajdonságokkal rendelkező nanorészecskéket állítok elő, majd a legjobbnak vélt nanorészecskéket MRI-kontrasztanyagként tesztelem.

### 1.3. A mágneses ferrit nanorészecskék előállítás

Napjainkban különböző eljárásokat alkalmaznak a mágneses tulajdonságú ferritek előállítására, beleértve a roncsolásos szilárd fázisú [63], a ko-precipitációs [64], a szol-gél [65], hidrotermális [66], mikroemulziós [67], szolvotermális [68], szonokémiai [69], elektrokémiai [70] stb. eljárásokat. A felsorolt szintézismódszerek közül vannak olyanok, melyeket gyakran alkalmaznak, ám nincs olyan univerzális módszer, amit használnak a ferrit részecskék előállítására, mivel mindegyik szintézismódszernek megvannak az előnyei és a hátrányai is. Fontos azt is kiemelni, hogy a mágneses ferritek morfológiáját, részecskeméretét, szerkezetét és tulajdonságait erősen befolyásolják az alkalmazott előállítási módszerek mellett az alkalmazott körülmények is (pl: hőmérséklet, nyomás, alkalmazott pH stb.) [49,71–73]. Irodalomkutatásom során azokat az eljárásokat mutatom be, melyeket a doktori képzésem során is alkalmaztam.

### 1.3.1. Ko-precipitációs szintézis

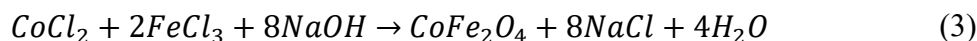
A legszélesebb körben alkalmazott előállítási módszer a ko-precipitációs eljárás. Ezen módszer alkalmazásával nagy tisztaságú és nagy mennyiségű mágneses nanorészecskéket lehet előállítani. A folyamat során a megfelelő anyagokat kimérik, oldatot készítenek belőle, és lépésről lépésre egy lúgoldatot tartalmazó lombikba öntik (az oldat pH-ja miatt is lényeges ez a lépés), ahol folyamatosan keverik az elegyet (2. ábra) [49,74,75]. A folyamatot szűrés és mosás követi, majd kalcinálás, mely eredményeképpen létrejön a kívánt nanorészecske.



2. ábra: A spinell ferritek szintézisének folyamatábrája ko-precipitációs módszernél [32]

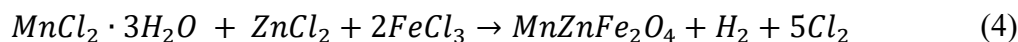
Az irodalomban számos ferrit nanorészecskét szintetizáltak ko-precipitációs módszerrel. Például Chattharika és munkatársai ko-precipitációs eljárással állítottak elő mágneses tulajdonságokkal rendelkező magnézium-ferrit nanorészecskéket, melyeket kongóvörös adszorpciójában teszteltek. A folyamat során magnézium-nitrát-hexahidrátot ( $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) és vas(III)-nitrát-nonahidrátot ( $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ) használtak prekursorként, a lúgos kémhatást a nátrium-acetát ( $\text{CH}_3\text{COONa}$ ) biztosította. A keveréket  $200^\circ\text{C}$ -on, 12 órán keresztül refluxáltatták, melyre azért volt szükség, hogy a teljes kémiai reakció végbemenjen és a megfelelő kristályszerkezet kialakuljon. A módszer alkalmazásával az említett részecskék magas hőmérsékletű égetés nélkül is előállíthatók voltak. Az előállított részecskék körülbelül 70-80 nm közötti átlagos részecskemérettel rendelkeztek és összehasonlítva más tanulmányokkal alkalmasak voltak nanoadszorbensként többszöri felhasználásban is a kongóvörös eltávolítására [75].

Vishwas és munkatársai ko-precipitációs módszerrel készítettek kobalt-ferrit nanorészecskéket fotokatalízis céljára. Klorid oldatokat használtak prekursoroként (vas(III)-klorid-hexahidrát –  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  és kobalt(II)-klorid-hexahidrát –  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ), mely a  $\text{Fe}^{3+}$  és a  $\text{Co}^{2+}$  ionokat biztosította, a kicsapáshoz szükséges lúg nátrium-hidroxid (NaOH) volt. A teljes reakciót a 3. egyenlet mutatja be:



A kicsapást követően 4 órán át, 500 °C-on kalcinálták, mely jobb kristályszerkezetet, valamint kis krisztallitméretet (16-22 nm között) eredményezett, viszont aggregátumok keletkeztek, melyek mérete 35 és 50 nm közötti volt [76].

Shatti és társai munkájuk során MnZn-ferrit ( $\text{MnZnFe}_2\text{O}_4$ ) nanorészecskéket készítettek ko-precipitációs módszerrel. Prekursoroként vas(III)-kloridot ( $\text{FeCl}_3$ ), cink-kloridot ( $\text{ZnCl}_2$ ) és mangán(II)-kloridot ( $\text{MnCl}_2$ ), lúgforrásként nátrium-hidroxidot (NaOH) használtak, melyet cseppenként adagoltak a sók oldatához. Ezt követően a mágneses keverőt 80 °C-on, állandó hőmérsékleten 2 órán át kevertették, a keletkezett csapadékot egy főzőpohárban ülepítették, ezután mosás és szárítás következett. A teljes reakciót a 4. egyenlet szemlélteti:



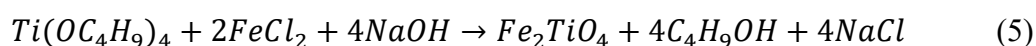
A készített mintát két különböző hőmérsékleten (600 °C, 900 °C) kalcinálták. Az elkészített minták kristályszerkezetét és felületi tulajdonságait röntgendiffrakciós méréssel (XRD), Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópiával (FT-IR), mezőemissziós elektronmikroszkópiával (FESEM), valamint a mágneses tulajdonságait vibrációs magnetométerrel (VSM) határozták meg. Az előállított részecskék átlagos mérete 19-38 nm között adódott, és az FESEM vizsgálatokból kiderült, hogy a minták gömb alakúak, szűk méreteloszlással. Az elkészített minták mágneses vizsgálata alig mutatott maradék koercivitást és mágnesezettséget, így a részecskék szuperparamágneses tulajdonságokkal rendelkeztek [77].

A ko-precipitációs szintézis módszer hátránya azonban, hogy a részecskék mérete és morfológiája nem feltétlenül szabályozható, a kapott részecskék hajlamosak voltak az aggregációra, és a folyamat általában magas hőmérsékletű kalcinálást követően eredményezhet tökéletes kristályszerkezetet [78,79].

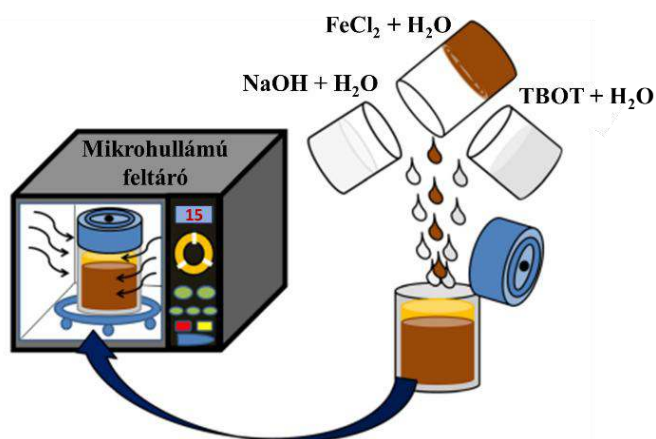
### 1.3.2. Mikrohullámú szintézis

A mikrohullámú szintézissel hatékonyabban és gyorsabban, akár percek alatt állítható elő nagy mennyiségű nanorészecske. A hagyományos, ko-precipitációs eljárással összehasonlítva a mikrohullám használata biztosítja a hő egyenletes eloszlását az oldatban, míg a hagyományos módszerekben a melegítés általában heterogén és a reakcióedény falára összpontosul. A homogén fűtésnek köszönhetően kis méreteloszlású és szabályozott fizikai-kémiai tulajdonságokkal rendelkező részecskéket lehet előállítani [80].

A nanorészecskék mikrohullámú szintézise az elmúlt években dinamikusán fejlődött a fentebb említett tulajdonságoknak köszönhetően. Például Abhishek és munkatársai titán-ferrit nanorészecskéket szintetizáltak 15 perces mikrohullámú szintézissel, 800 W teljesítményen. A részecskék előállításához vas-kloridot ( $\text{FeCl}_2$ ) és titán-n-butoxidot (TBOT vagy  $\text{Ti}(\text{OC}_4\text{H}_9)_4$ ) használtak, melyek a vas- és a titánforrást biztosították, lúgként nátrium-hidroxidot ( $\text{NaOH}$ ) alkalmaztak. A reakció egy többlépéses folyamat, ahol első körben a TBOT reagál a vízmolekulákkal, mely titán-hidroxidra és butanolra bomlik. Az  $\text{NaOH}$  hatására a  $\text{Fe}^{2+}$ -ionok kicsapódnak vas-hidroxidot képezve, majd a mikrohullámú hevítés hatására kialakul a kristályos oxid fázis. A bruttó reakció a következő 5. egyenlet:



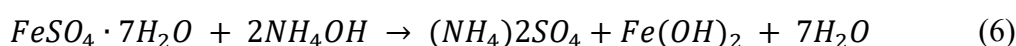
A titán-n-butoxidot (TBOT) különböző térfogatok mellett (0,5; 1; 3 ml) alkalmazták, valamint további három mintát is készítettek 2ml TBOT térfogat mellett 10, 15 és 20 perces szintézisidővel (3. ábra) [81].



3. ábra: A titán-ferrit nanorészecskék szintézisének sematikus ábrája [81]

Eredményül 31 és 35 nm közötti mérettel rendelkező részecskéket kaptak, melyek mágneses tulajdonságokkal is rendelkeztek. Megállapították, hogy a szintézisidő változtatásával javítható a részecskék mágneses tulajdonságai (10 percnél 4,49 Am<sup>2</sup>/kg; 25 percnél 20,64 Am<sup>2</sup>/kg volt mágneses szaturáció (M<sub>s</sub>)) [81].

Kalyani és társai két különböző hőmérsékleten, nevezetesen 45 és 85 °C-on szintetizált vas-oxid nanorészecskéket vas(II)-szulfát heptahidrát (FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O) és ammónium-hidroxiid (NH<sub>4</sub>OH) felhasználásával, Elga víz jelenlétében (14 MΩ·cm fajlagos ellenállású). A FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O és az NH<sub>4</sub>OH vizes oldatait 1:1 térfogat arányban keverték össze, és 30 percig mikrohullámú besugárzásnak vetették alá, állandó mágneses keverés mellett, 600 fordulat/perc sebességgel. A teljes reakció a következőképpen zajlott le (6. egyenlet):



A reakció végpontját a fekete csapadék képződése jelezte, melyet mágneses dekantálással és centrifugálással választottak el. A 45 és 85 °C-on szintetizált vas-oxid nanorészecskék átlagos mérete 10 és 13,8 nm volt, és a nanorészecskék szobahőmérsékleten szuperparamágneses viselkedést mutattak. A 45 °C-on szintetizált nanorészecske telítési mágnesezettségi értéke 67 emu/g, míg a 85 °C-on előállított részecskéknek 72 emu/g volt. Eredményeink azt mutatták, hogy a ferrit nanorészecskék mérete a mikrohullámú reaktorban a reakcióhőmérséklet szabályozásával változtatható, és magasabb hőmérséklet alkalmazásával nagyobb részecskeméretet, ezzel nagyobb telítési mágnesezettséget lehet elérni [82].

Melo és munkatársai kombinálták a mikrohullámú módszert a hidrotermális szintézissel és így állítottak elő mágneses tulajdonságú ferrit nanorészecskéket. Prekursoroként kobalt(II)-nitrát-hexahidrátot (Co(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O), nikkell(II)-nitrát-hexahidrátot (Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O), cink-nitrát-hexahidrátot (Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O), réz(II)-nitrát-hexahidrátot Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·2,5H<sub>2</sub>O kombináltak egyenként vas(III)-nitrát-nonahidráttal (Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O) a különböző ferritek előállításához. A készített 0,05 mol/L koncentrációjú vizes oldatot egy teflon edénybe helyezték, és ammóniával körülbelül pH=13-ra állították. Az így kapott oldatot hőkezelésnek vetették alá egy módosított mikrohullámú sütőben, ultrahangos keverővel. A hidrotermális reakciót 2,45 GHz-es mikrohullámú sugárzás alatt 40 percig végezték, a szintetizált részecskéket leszűrték, mosták, majd szobahőmérsékleten szárították. A szárítást követően a mintát 900 °C-on 4 órán át alumínium-oxid (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) tégelyekben, oxigén

atmoszférán hőkezelték. A módszerrel előállított részecskék közül a  $\text{Co}_{1,0}\text{Fe}_{2,0}\text{O}_4$ ,  $\text{Ni}_{0,9}\text{Fe}_{2,1}\text{O}_4$  és  $\text{Cu}_{1,1}\text{Fe}_{1,9}\text{O}_4$  ferromágneses, míg a  $\text{Zn}_{1,1}\text{Fe}_{1,9}\text{O}_4$  paramágneses tulajdonságokkal rendelkeztek. A Co-, Ni- és Zn-ferritek esetében monofázisos spinell ferriteket kaptak, míg a Cu-ferrit nem alkotott tiszta fázist. Bebizonyították, hogy ezzel a kombinált módszerrel tiszta spinell fázisú nanorészecskéket is elő lehet állítani [83].

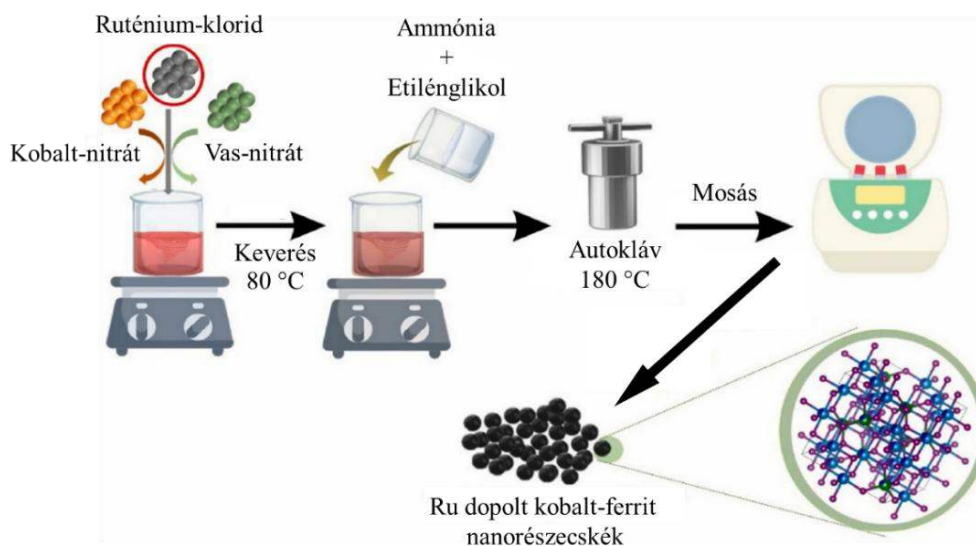
Zeynep és munkatársai tanulmányukban  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  nanorészecskéket szintetizáltak mikrohullámú módszerrel. A folyamat során nikkelnitrátot, a vas(III)-nitrátot és a karbamidot sztöchiometrikus arányban használtak és 10 percig, 800 W teljesítményen mikrohullámú sugárzásnak vetették alá, illetve különböző hőmérsékleten (300–800 °C között) hőkezelést végeztek, hogy szabályozzák a részecskék növekedését és megakadályozzák az aggregációt. A röntgendiffrakciós elemzések eredményei szerint az átlagos részecskeméretük 4–85 nm közötti tartományba estek (300–800 °C hőmérsékleteken). A mikrohullámú szintézis után alkalmazott 500 °C-on végzett hőkezelés teljesen eltávolította a maradék szerves anyagot a mintából és a nanorészecskék jó kristályossággal és mágneses tulajdonságokkal rendelkeztek. Eredményeikből levonható az a következtetés, hogy önmagában a mikrohullámú szintézis nem elegendő a tökéletes tisztaságú  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  nanorészecskék szintéziséhez, szükséges egy kalcinálási lépést is bevezetni [84].

### 1.3.3. Szolvotermális szintézis

A szolvotermális (vagy hidrotermális) szintézis magas nyomást és hőmérsékletet alkalmaz a részecskék előállításához. A szintézishez teflonbélésű (PTFE) autoklávot használnak, amelybe az anyagot meghatározott időre és hőmérsékletre (~12–20 óra 200 °C-on) szárítószekrénybe helyezik [85,86]. Ezzel az eljárással szabályozható részecskéket lehet előállítani, ami magasabb kristályosságú, ezáltal növelheti az anyag mágneses tulajdonságait, így katalizátorokban, elektronikában és orvosi biológiai alkalmazásokban használható [87,88].

Az irodalomban számos publikáció fellelhető a szolvotermális szintézissel előállított ferritekről. Például Amala és munkatársai ruténiummal adalékolt kobalt-ferrit nanorészecskéket szintetizáltak szolvotermális szintézissel (4. ábra). A folyamat során ruténium(III)-klorid ( $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ), valamint kobalt- és vas-nitrát ( $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  és  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ) sókat oldottak fel desztillált vízben, majd a kicsapást ammónia és etilén-

glikol keverékével végezték. A kapott reakcióelegyet 180 °C-ra, 12 órára egy teflonnal (PTFE) bélelt autoklávba helyezték, majd mosták és szárították. A minták közel gömb alakú, 20-40 nm közötti részecskemérettel rendelkeztek, kristallitméretük röntgendiffrakciós vizsgálatok alapján 18-32 nm közé tehető. Megállapították, hogy a ruténium beépült a kobalt-ferrit rácsokba, valamint tapasztalták a részecskék mágneses tulajdonságainak és optikai tulajdonságainak javulását [89].

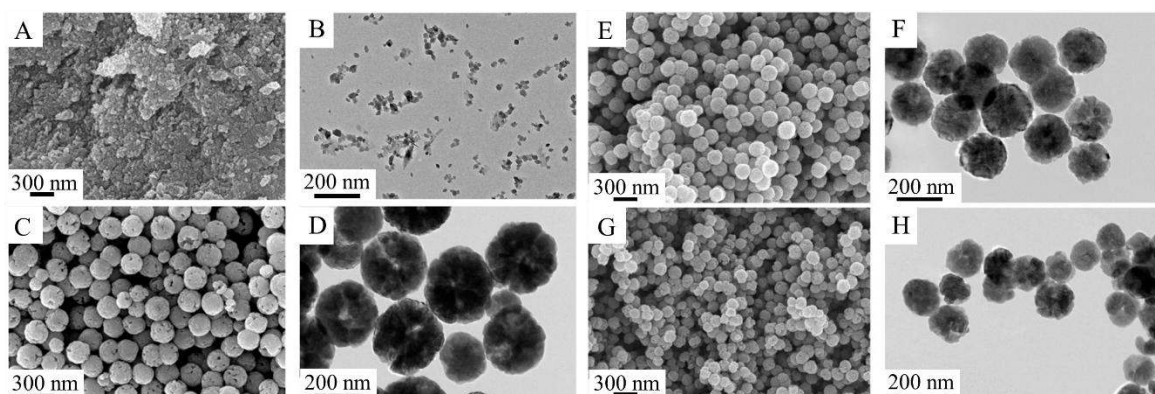


4. ábra: Ruténiummal adalékolt kobalt-ferrit nanorészecskék szolvotermális szintézise [89]

Liang és munkatársai vas-klorid felhasználásával  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanorészecskéket szintetizáltak vas(III)-klorid-hexahidrát ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) és polietilén-glikol ( $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ , 99%) keverékéből szolvotermális módszerrel etilén-glikolt (EG) és dietilén-glikolt (DEG) tartalmazó kevert oldószerekben. Lúgforrásként nátrium-acetátot ( $\text{CH}_3\text{COONa}$ ) használtak. Az elegyet egy 50 ml-s autoklávba helyezték 200 °C-ra, 4 órára. Megfigyelték, hogy az oldószer összetétele jelentős hatással volt a részecskék morfológiájára és a részecskeméretére. A tiszta DEG használata esetén a nanorészecskék szabálytalan alakúak voltak, és körülbelül 30–40 nm átmérővel rendelkeztek. Az etilén-glikol (EG) arányának növelése egyenletesebb, gömb alakú nanorészecskéket eredményezett, amelyek mérete 30 és 90 nm között mozgott [90]. Ezenkívül a szintetizált  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanorészecskéket szennyvíztisztítás céljából alkalmazták. Az eredmények azt mutatták, hogy a részecskék alkalmazásával, 7 nap alatt az ammónia-, nitrogén és a teljes foszfor eltávolítási aránya 93,48%, 100% és 84,62% volt [90].

Laila és munkatársai magnézium-whithlockit nanorészecskéket [WH:  $\text{Ca}_{18}\text{Mg}_2(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_{12}$ ] szintetizáltak szolvotermális módszerrel 4,5 óra alatt. Az előállítás során klorid oldatokból indultak ki, majd nátrium-hidroxiddal (NaOH) a pH-t 5,5-re állították, ami fehér csapadék képződését eredményezte. A kapott keveréket mágneses keverővel 1 órán át szobahőmérsékleten keverték, majd a szilárd anyag egy részét leszűrték, mosták és szárították, a maradék keveréket teflonnal (PTFE) bélelt rozsdamentes acél autoklávban lezárták és 4,5 órán át 190 °C-on hevítették. Az így kapott szilárd mintát mosás és szárítás után nWH jelöléssel látták el. Az előállított részecskék gyulladáscsökkentő tulajdonságokat mutattak, mivel csökkentették a gyulladással kapcsolatos markerek termelődését (NO, TNF- $\alpha$  és IL-6), ami arra enged következtetni, hogy a kompozit alkalmazható lehet gyógyszerfejlesztésre. Továbbá ígéretes rákellenes aktivitást mutattak azáltal, hogy gátolták az MDA-MB-231 emlőráksejtek osztódását [91].

Yuan és munkatársai három különböző reakcióidőt alkalmaztak kobalt-ferrit részecskék szintetizálására [92]. Munkájuk során vas(III)-klorid-hexahidrátot ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) és kobalt(II)-klorid-hexahidrátot ( $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) használtak prekursoroként etilén-glikolos közegben, lúg forrásként karbamidot használtak (magas hőmérsékleten hidrolizál, így ammónia ( $\text{NH}_3$ ), valamint szén-dioxid ( $\text{CO}_2$ ) keletkezik). A részecskék stabilizálásához és az aggregáció megakadályozásához polivinil-pirrolidont (PVP) alkalmaztak. Kezdetben 4 órás reakcióidőt használtak és eredményül szétesett, „törött” részecskéket kaptak (5/A-B. ábra).



5. ábra: A kobalt-ferrit pásztázó elektronmikroszkópos (SEM) és transzmissziós elektronmikroszkópos (TEM) felvételei különböző reakcióidők esetén [92]

SEM képek: (a) 4 óra, (c) 8 óra, (e) 12 óra, (g) 16 óra

TEM képek: (b) 4 óra, (d) 8 óra, (f) 12 óra, (h) 16 óra

A reakcióidő növelésével a kisebb nanorészecskék összetömörültek, és nagyobb részecskéket képeztek, aggregálódtak, amelyek felületi energiája csökkent. Az *5/C-D. ábrán* a 8 órás szintézisidővel előállított kobalt-ferrit gömbök láthatók, melyek nagyszámú kristályokból épültek fel és átlagos méretük 250 nm. Az is látható, hogy ezek a részecskék üreges szerkezetet alkottak, melynek oka egyrészt a karbamid bomlása során keletkezett CO<sub>2</sub>, másrészt a fellépő Ostwald-érés, ahol a reakcióidő növekedésével a kisebb szemcsék feloldódnak, majd nagyobb részecskékkal való találkozásukkor energetikailag kedvezőbb helyet találnak, és beépülnek a rácsba.

A 12 órás reakcióidő alatt a kobalt-ferrit üreges szerkezete szinte teljesen eltűnik (*5/E-F. ábra*), és gömb alakú részecskék keletkeznek, melyek körülbelül 150–200 nm átmérőjűek. Amikor a reakcióidőt 16 órára növelték (*5/G-H. ábra*) látható, hogy a kobalt-ferrit gömbök felülete feltörik, és méretük tovább csökken, elérve a körülbelül 100–150 nm részecskeméretet. A jelenség oka a magas hőmérséklet és a részecskék közötti elektromos és mágneses tér taszítása, mely hatására az aggregátumok elválnak, csökkentve a kobalt-ferritek részecskeméretét [92].

## **II. Célkitűzés**

A doktori kutatásaim olyan átmenetifém-ferrit alapú MRI-kontrasztanyagok fejlesztését célozza, amelyek nem rendelkeznek toxikus hatással és hosszú ideig eltarthatók minőségromlás nélkül. Ennek érdekében az amin funkcionizált mágneses nanorészecskék előállítására alkalmas, poliol közegű szintézis módszereket három különböző kísérleti technika alkalmazásával valósítottam meg. Előállítottam átmentifém tartalmú spinell szerkezeteket, ezek kadmium-ferrit, nikkel-ferrit, cink-ferrit, kobalt-ferrit és mangán-ferrit nanorészecskék voltak, de szintetizáltam egy alkáliföldfém tartalmú mintát, magnézium-ferritet is. Az előállított mágneses nanorészecskék tulajdonságainak jellemzésére olyan korszerű szerkezetvizsgálati és analitikai módszereket választottam, mint a nagyfelbontású transzmissziós elektronmikroszkópia (HRTEM), röntgendiffraktometria (XRD), területhatárolt elektrondiffrakció (SAED), Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia (FTIR), részecskeméretmeghatározás dinamikus fényszórásméréssel (DLS), lézer-Doppler elektroforézis (zéta-potenciál mérés), továbbá vibrációs magnetométeres (VSM) vizsgálatok. A fenti vizsgálatok során nyert információk alapján kiválasztott ferritek kerültek felhasználásra az MRI-kontrasztanyagok előállításakor.

Főbb szempontok voltak a megfelelő terméktisztaság, kis részecskeméret, kolloidális stabilitás és a mágneses tulajdonságok. A kísérleti kontrasztanyagok esetében, természetesen kulcsfontosságú az is, hogy azok ne rendelkezzenek mérgező hatással az élő szervezetre. A ferrit nanorészecskék toxikus hatásának csökkentése céljából szükséges megakadályozni a nehézfém ionok kioldódását, ennek érdekében olyan komplexképzőt választottam, amelynek segítségével egy kémiai inerte és biokompatibilis réteg alakítható ki a mágneses nanorészecskék felületén. A poroszkék néven ismert, vas(III)-hexacianoferrát(II) komplex egészségügyi alkalmazását annak köszönheti, hogy kivételes kémiai stabilitása miatt nem mérgező. A hosszú idejű eltarthatóság érdekében egyre elterjedtebb a szilárd formájú, újraoldható/diszpergálható injekciók alkalmazása és fejlesztése. A mágneses nanorészecskék esetében is ideális megoldásnak tűnt számomra az, hogy olyan polimermátrixba ágyazott, liofilizálással beszárított kontrasztanyagokat állítsak elő, amelyek esetében maga a szilárd hordozó egyben a stabilizátor szerepét is betölti. A vízdoldható polimer esetében elvárás volt a biokompatibilitás mellett, a nanorészecskék vizes kolloid formájában történő sztérikus stabilizálása. A MRI-kontrasztanyagok esetében a kolloidális stabilitás nagyon fontos a hosszú keringési idő biztosítása céljából, annak

érdekében, hogy a leképezni kívánt szövetekben megfelelő ideig jelen legyen a vizsgálat során.

Az előállított kontrasztanyagok MRI-diagnosztikában történő tesztelésére a Semmelweis Egyetem, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézetében került sor kisállat kísérletek során. Az emberi vesesejteken (HEK293) történő toxikológiai vizsgálatok elvégzésére szintén a Semmelweis Egyetemet kértük fel.

### III. Alkalmazott kísérleti és vizsgálati módszerek

Kutatómunkám során mágneses nanorészecskék előállításával foglalkoztam, szám szerint 18 mintát készítettem különböző előállítási módszerekkel. Ebben a fejezetben ismertetem a kísérleteim során felhasznált anyagokat, a mágneses nanorészecskék előállítási folyamatait, illetve a jellemzésükhöz alkalmazott módszereket.

#### 3.1. Felhasznált anyagok

Kísérleteim során az 1. táblázatban foglaltam össze a mágneses nanorészecskék előállításához használt vegyszereket:

1. táblázat: Felhasznált anyagok

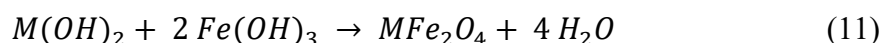
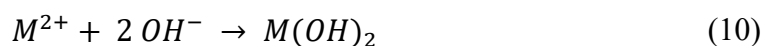
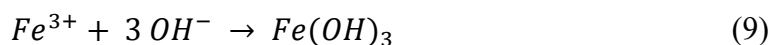
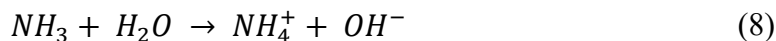
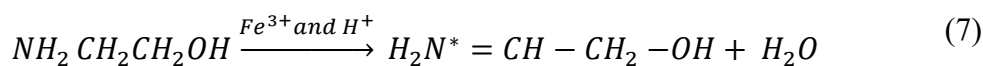
Elnevezés	Képlet	Gyártó
<b>Magnézium(II)-nitrát-hexahidrát</b>	$Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	ThermoFisher Scientific Kft.
<b>Mangán(II)-nitrát-hexahidrát</b>	$Mn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	ThermoFisher Scientific Kft.
<b>Kobalt(II)-nitrát-hexahidrát</b>	$Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	ThermoFisher Scientific Kft.
<b>Nikkel(II)-nitrát-hexahidrát</b>	$Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	VWR International Kft.
<b>Cink(II)-nitrát-hexahidrát</b>	$Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	VWR International Kft.
<b>Kadmium-nitrát-tetrahidrát</b>	$Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	ThermoFisher Scientific Kft.
<b>Vas(III)-nitrát-nonahidrát</b>	$Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$	VWR International Kft.
<b>Etilén-glikol (EG)</b>	$HOCH_2CH_2OH$	VWR International Kft.
<b>Etanol-amin (EA)</b>	$NH_2CH_2OH$	Merck Kft.
<b>Nátrium-acetát</b>	$CH_3COONa$	ThermoFisher Scientific Kft.
<b>Polivinil-pirrolidon K30 (PVP K30)</b>	$(C_6H_9NO)_n$	Thermo Fisher Scientific Kft.
<b>Kálium-hexaciano-ferrát(III)</b>	$K_3[Fe(CN)_6]$	VWR International Kft.

### 3.2. Előállítási módszerek

Munkám során három előállítási módszerrel szintetizáltam mágneses nanorészecskéket:

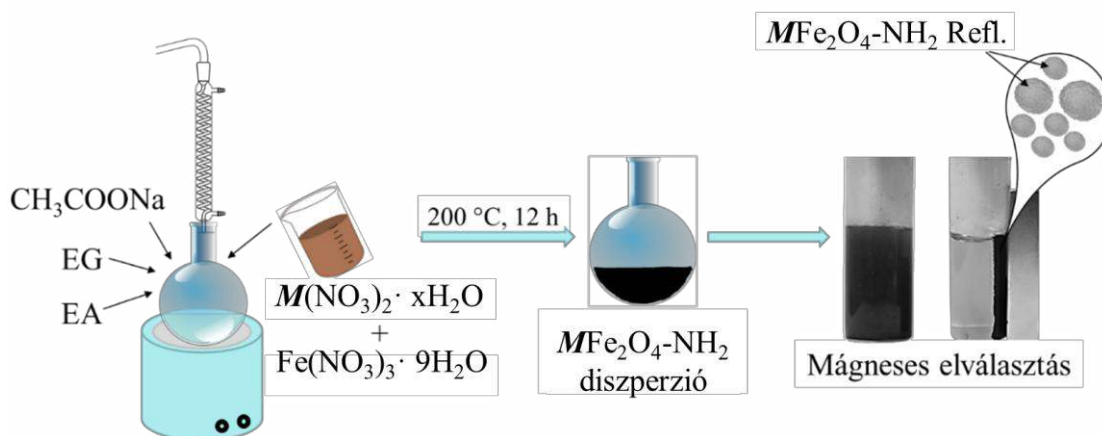
- magas hőmérsékletű ko-precipitációs (jelölés: Refl.),
- mikrohullámú (jelölés: Mh.),
- szolvotermális (jelölés: St.) szintézis.

A magas hőmérsékletű *ko-precipitációs* eljárás során a fém-hidroxiid részecskék leválasztásához szükséges lúgos környezetet az ammónia biztosítja, amely az etanol-amin bomlása során szabadul fel. A hagyományos ko-precipitációtól annyiban különbözik ez a módszer, hogy kellően magas hőmérsékleten (200 °C) bekövetkezik a hidroxiidok dehidratációja, melynek eredményeként kialakul a ferrit szerkezet a következő reakciósémának megfelelően [56] (7-11. egyenlet):



A *ko-precipitációs* szintézis során az irodalomban is fellelhető szintézismódszert alkalmaztam [75]. Első lépésként, egy gömblombikban (6. ábra) 150 mmol  $CH_3COONa$ -ot oldottam fel 100 ml etilén-glikolban, majd az elegyet fűtőkosárban, refluxáltatás mellett 100 °C-on, 15 percig kevertetem. Ezt követően kimértem a nitrát-sókat egy külön főzőpohárba: 10 mmol  $M(NO_3)_2 \cdot xH_2O$  (ahol  $M$ :  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ) és 20 mmol  $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ , amihez 50 ml etilén-glikolt adtam. A készített nátrium-acetát és a két prekursor oldatát összeöntöttem és 30 percig kevertetem. Az idő lejártá után 35 ml etanol-amint adtam a keverékhez, mellyel az amin-funkciós csoportokat alakítottam ki a részecskék felületén, majd 200 °C-on, 12 órán keresztül kevertetem. Ezt követően a mintát mágneses elválasztással eltávolítottam a reakcióközegtől és desztillált vízzel többször átmostam a

szennyező melléktermékek, mint az ammónium-nitrát, nátrium-nitrát, el nem reagált fém-prekursorok stb., eltávolítása érdekében. A készített mintákra a későbbiekben  $MFe_2O_4-NH_2$  Refl. (ahol  $M$ :  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ) jelöléssel fogok hivatkozni.



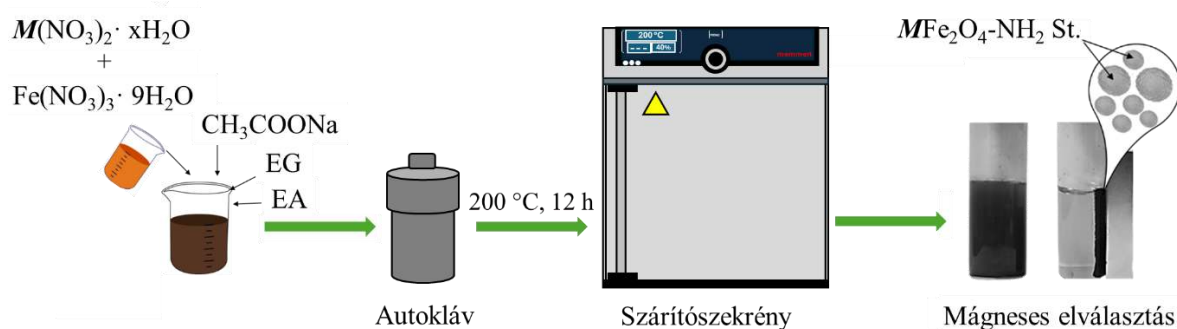
6. ábra: Az amin-funkcionalizált részecskék általános előállítása ko-precipitációs módszerrel

A mikrohullámú szintézis során egy főzőpohárba 75 mmol nátrium-acetátot oldottam fel 50 ml etilén-glikolban. Az elegyet ultrahangos fürdőben diszpergáltattam, majd kimértem a megfelelő mennyiségű nitrát-sókat: 5 mmol  $M(NO_3)_2 \cdot xH_2O$  (ahol  $M$ :  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ) + 10 mmol  $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ , amihez 25 ml etilén-glikolt adtam. A készített oldatokat összeöntöttem, majd 17,5 ml etanol-amint adtam a keverékhez. A kész elegyet mikrohullámú feltáróba helyeztem 4 percre, 30 ml-s adagonként. Ezt követően a mintát szintén mostam desztillált vízzel, mágneses elválasztást alkalmaztam a nemkívánatos melléktermékek eltávolítása érdekében (7. ábra). A készített mintákra a későbbiekben  $MFe_2O_4-NH_2$  Mh. (ahol  $M$ :  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ) jelöléssel fogok hivatkozni.



7. ábra: Az amin-funkcionalizált részecskék általános előállítása mikrohullámú szintézissel

A szolvotermális eljárás során egy főzőpohárba 2 mmol  $M(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (ahol  $M$ :  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ) és 4 mmol  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  diszpergáltam 50 ml etilén-glikolban. Az oldathoz intenzív kevertetés mellett 10 mmol  $\text{CH}_3\text{COONa}$ -ot adtam, majd az amin csoportok kialakítása végett 10 ml etanol-amint öntöttem az elegybe. A homogenizálás után teflonnal (PTFE) bélelt acél autoklávba helyeztem az oldatot 12 órára,  $200^\circ\text{C}$  hőmérsékletre (8. ábra). Másnap az oldatot desztillált vízzel mostam, mágneses elválasztás mellett. A készített mintákra a későbbiekben  $M\text{Fe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  St. (ahol  $M$ :  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ) jelöléssel fogok hivatkozni.



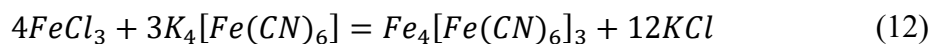
8. ábra: Az amin-funkcionalizált részecskék általános előállítása szolvotermális módszerrel

### 3.2.1. A mágneses nanorészecskék felületi funkcionálizálása

Az MRI-kontrasztanyagokkal szemben alapvető követelmény a nanorészecskék kis részecskemérete mellett a kolloid rendszer tartós stabilitása és az aggregáció megakadályozása. A hosszú távú stabilitás biztosítható a mágneses nanorészecskék vízben oldódó polimerbe ágyazásával (pl. polivinil-pirrolidon K30 – PVP K30), amely szárítás követően könnyen feloldódik vizes közegben és sztérikusán stabilizálja a nanorészecskéket. Jó alternatíva lehet felületmódosító anyagok alkalmazása, mint például a kálium-hexaciano-ferráttól ( $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ) képződő poroszkék (Prussian Blue – PB), mely bevonatot képez a részecskék felületén, ezzel megakadályozva a részecskék aggregációját.

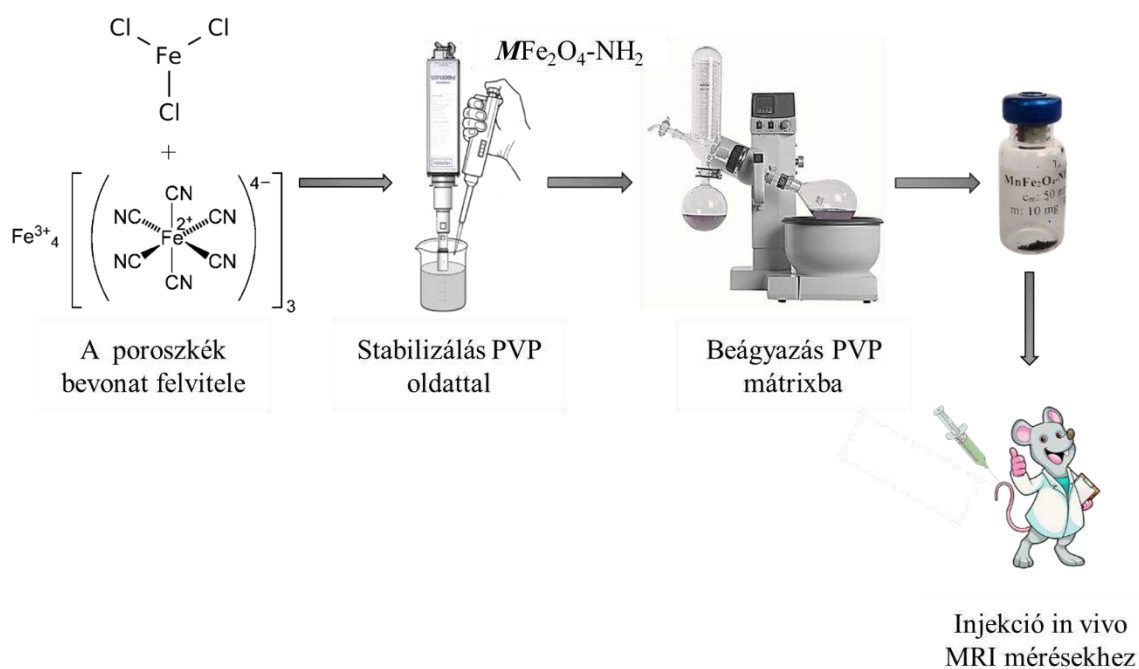
A mágneses nanorészecskék stabilizálására először 100 mg  $M\text{Fe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  (ahol  $M$ :  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ) nanorészecskét tartalmazó vizes kolloidot adtam 0,1 mmol kálium-hexaciano-ferrátot tartalmazó, 50 ml térfogatú vizes oldathoz ultrahangos kezelés (szonikálás, Hielscher UIP1000hdT ultrahangos készülék) közben. Három percnyi

szonikálást követően 0,1 mmol vas(III)-klorid 10 ml-es oldatát ferrit-kolloidhoz adtam folyamatos ultrahangos kezelés mellett. A fenti lépéseket követően a mangán-ferrit nanorészecskék felületén poroszkék ( $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$ ) réteg alakult ki az alábbi reakcióegyenlet szerint (12. egyenlet):



Ezt követően a mágneses tulajdonságú nanorészecskéket egy mágnes segítségével szétválasztottam, majd desztillált vízzel többször mostam.

A mágneses fázist ultrahangos homogenizátor segítségével 1,80 g polivinil-pirolidont tartalmazó, 100 ml-es oldatban diszpergáltam újra. A mangán-ferritet és PVP polimert tartalmazó diszperzióból a vizet rotációs vákuumbepárlóval távolítottam el, majd a szilárd fázist 80 °C-on, egy éjszakán át szárítottam (9. ábra). A szárítást követően a készített minta szilárd formában hosszú ideig eltartható, illetve mivel nem vizes kolloidként tároljuk, így aggregáció sem lép fel.



9. ábra: A kiválasztott mágneses nanorészecskék beágyazása PVP mátrixba

### 3.3. Vizsgálati módszerek bemutatása

A mágneses nanorészecskék pontos kémiai és fázisösszetételének, méreteloszlásának, morfológiájának, kolloidkémiai tulajdonságainak, valamint mágneses jellemzőinek ismerete kulcsfontosságú annak megértéséhez, hogy az egyes előállított anyagok milyen viselkedést mutatnak MRI-kontrasztanyagként történő alkalmazás során. Ennek érdekében elektronmikroszkópiát, területhatárolt elektrondiffrakciót, röntgendiffraktometriát, infravörös spektroszkópiát, magnetometriai vizsgálatokat és dinamikus fényszórás-mérést alkalmaztunk.

#### *3.3.1. Méret és morfológia meghatározása elektronmikroszkópia alkalmazásával*

A nanorészecskék méretének, alakjának és morfológiájának vizsgálata a transzmissziós elektronmikroszkóppal történt. A transzmissziós elektronmikroszkóp (TEM) egyik előnye, hogy az anyagok atomi szerkezetét is megvizsgálhatjuk a nagy felbontásának köszönhetően. Alkalmazásával a nanostruktúrák háromdimenziós leképezésére, illetve a kristályorientációk feltérképezésére is van lehetőség. A transzmissziós elektronmikroszkóp elektron sugárral működik, valamint vákuumra van szükség a mérés elvégzéséhez. A mikroszkópon különböző detektorokat lehet elhelyezni, melyek alkalmassá teszik sokféle anyagtulajdonság vizsgálatára. A mikroszkóp legfontosabb eleme a mintaasztal és a goniométer, melyek feladata a minták nanométeres mozgatása és azok megfelelő szögben való döntése. Mintaelőkészítésnél fontos, hogy igen vékony, az elektronsugár számára átlátszó minta készítése, melyek néhány 10 nanométernél nem vastagabbak. A minta alatt található az objektív lencse, mely a mintán áthaladó és elhajló elektronokból készít képet, melyet egy fluoreszcens ernyőn tesznek láthatóvá. Az ernyőn minden elektron becsapódása egy felvillanása jár, melyek egy képet alkotnak [93]. Elektronmikroszkóppal az anyagok szerkezetének vizsgálata nagy felbontású képalkotással (HRTEM) is lehetséges [93].

A ferrit minták részecskeméretének, morfológiájának és kristályos fázisainak jellemzésére nagyfelbontású transzmissziós elektronmikroszkópot (HRTEM) alkalmaztunk, mely nagy nagyításban vizsgál olyan mintaterületet, ahol a minta elég vékony (pl. <20 nm) és vastagsága nem is változik jelentősen. A HRTEM vizsgálathoz Talos F200X G2 elektronmikroszkópot használtunk egy nagy teljesítményű téremissziós elektronágyúval (X-

FEG gyorsító feszültség 20-200 kV). Az elektronágyú egy cirkónium-oxiddal ( $ZrO_2$ ) bevont volfrám tű, amely nagy áramsűrűséget és stabil nyalábot biztosít. A sugárnyalábot fókuszálni szükséges, mely elektromágneses lencsékkel történik, ami inhomogén mágneses teret kelt a lencse tengelyvonalaiban, melyen átvezetik az elektronokat. A csatornában vákuum van, így csak a mágneses térből ható Lorentz-erő ( $F_L$ ) hat az elektronokra (13. egyenlet) [93]:

$$\vec{F}_L = -e (\vec{v} \times \vec{B}) \quad (13)$$

ahol:  $e$  – elektron töltése,  $v$  – sebességvektor,  $B$  – mágneses indukció.

A HRTEM vizsgálat előtt a ferrit részecskék vizes diszperzióját felcseppentik szénhártyával rendelkező mintartó rézrács (gyártó: Ted Pella Inc., 4595 Redding, CA 96003, USA). felületére, majd rászárítják.

### 3.3.2. A kristályszerkezet vizsgálata területhatárolt elektrondiffrakcióval

Az SAED, más néven területhatárolt elektrondiffrakció során az anyagok kristályszerkezetének vizsgálatát lehet elvégezni. A kísérleteket általában transzmissziós üzemmódban végzik. Ebben a műszerben az elektronokat elektrosztatikus potenciál segítségével gyorsítják azért, hogy rendelkezzenek a szükséges energiával és meghatározzák hullámhosszukat, mielőtt kölcsönhatásba lépnének a vizsgálandó anyaggal. A kristályos szilárd anyag periodikus szerkezete diffrakciós rácsként viselkedik, kiszámítható módon szórva az elektronokat [94]. A mérés során az objektív lencse képsíkján kiválasztható egy mintaterület egy apertúrával, mely az elektronsugarak számára áthatolhatatlan lemezből készül, viszont található rajta egy lyuk, ahol a sugárnyalábot engedi át. Ezzel a módszerrel a kiválasztott mintaterület diffrakcióját lehet vizsgálni, így jön létre a SAED kép, ahol a minta kristályszerkezetéről, orientációjáról és fázisairól lehet információt kapni [93].

A képalkotáshoz és a területhatárolt elektrondiffrakció (SAED) mérésekhez egy SmartCam digitális keresőkamerát (Ceta 16 Mpixel, 4k x 4k CMOS kamera) használtunk egy nagy látószögű HAADF (High Angle Annular Dark Field) detektorral.

### 3.3.3. A mintákban található fázisok azonosítása röntgendiffrakciós mérések által

A röntgendiffrakciós (XRD) mérések a kristályos anyagok fázisazonosítására, kristályszerkezetének meghatározására, valamint a rácsparaméterek kiszámítására széles körben alkalmazott módszer [95]. A mérések során röntgensugarat használnak. A módszer alapja, hogy a monokromatikus röntgensugárzás kölcsönhatásba lép az anyag periodikusan rendezett kristálysíkjaival, melyből diffrakció jön létre akkor, ha teljesül a Bragg-egyenlet (14. egyenlet):

$$n\lambda = 2d\sin \theta, \quad (14)$$

ahol:  $n$  – az interferenciarend,  $\lambda$  – a röntgensugár hullámhossza,  $d$  – a diffrakciót létrehozó kristálysíkok távolsága és  $\theta$  – a beesési/diffrakciós szög [93].

A mérés eredménye egy diffrakciós mintázat (reflexiók), mely az adott kristályfázisra jellemző, úgynevezett „ujjlenyomatként” szolgál. Az intenzitáseloszlás, a csúcsok helyzete és alakja információt ad a kristálytani szerkezetéről, a kristallitmétről és a kristályhibákról. Az XRD vizsgálatok segítségével jól azonosíthatók a spinell ferritek jellegzetes reflexiói. A por röntgendiffrakciós méréseknél megméri a sugarak diffrakciós szögét és intenzitását, és összehasonlítják a kapott diffrakciós mintázatot a referencia-adatbázisban tárolt diffrakciós adatokkal [95]. A mérések kiértékelésénél Rietveld-finomítást alkalmaznak, amely elengedhetetlen a ferrit nanorészecskék belső szerkezetének pontos feltárásához. A módszer lényege, hogy a kapott diffraktogramot (csúcsok pozíciói, alakja, intenzitása) egy előzetesen megadott fizikai és szerkezeti modellhez viszonyítja. A nanokristályok elemzésében a Rietveld-finomítás komplexebb képet nyújt a szerkezetéről, beleértve a kristályméretet is [96].

A rácsparaméter meghatározása köbös spinell ferriteknél különösen egyszerű, mivel az összetett Miller-indexek ( $h - x$ ,  $k - y$ ,  $l - z$ ) segítségével közvetlenül számítható (15. egyenlet):

$$a = d\sqrt{h^2 + k^2 + l^2} \quad (15)$$

A kristályfázisok azonosítását és mennyiségi meghatározását Bruker Discovery diffraktométerrel (Cu-K $\alpha$  forrás, 40 kV és 40 mA) végeztük, párhuzamos

nyalábgeometriában (Göbel tükör) Vantec detektorral, pordiffrakciós fájlok (PDF) felhasználásával. A mérés során kapott diffraktogramok alapján a kristályos fázisok azonosítása Bruker DiffracPlus EVA szoftverben lettek elvégezve, ICDD PDF2 (2005) adatbázis felhasználásával, keresés-illesztés módszerével. A mennyiségi összetételt a Bruker TOPAS4 szoftverrel lett meghatározva Rietveld-finomítás alkalmazásával. Az azonosított fázisok krisztallográfiai adatait az ICSD és az AMCSD adatbázisokból nyertük. Az átlagos krisztallitméret meghatározása a Scherrer-egyenlet elvén alapult [97], melyet a megfelelő reflexiók félértékszélessége (FWHM) és az illesztett profilok Lorentz-komponensének szélessége alapján határozta meg a szoftver.

### 3.3.4. Felületi funkciós csoportok jellemzése infravörös spektroszkópiával

A felületen található funkció csoportok azonosítására, valamint a kötések rezgési sávjainak meghatározására Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópiát (FTIR) alkalmaznak [98]. A FTIR készülékek általában egy fényutasok, így a háttér és minta spektrumát egymás után kell felvenni. A készülék segítségével mindhárom halmazállapotot (folyadék, gáz és szilárd) vizsgálni lehet. A ferrit nanorészecskéket szilárd halmazállapotban vizsgálják [99].

A ferrit nanoanyagok elemzésénél a spektrum két fő régióba osztható: rácsrezgések ( $800\text{ cm}^{-1}$  alatt) és funkciós csoportok ( $800\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$  között). A  $800\text{ cm}^{-1}$  alatti tartomány mutatja meg a spinell fázis sikeres kialakulását, illetve rávilágít a kationok preferált elhelyezkedésére (tetraéderes sáv  $550\text{--}700\text{ cm}^{-1}$  és oktaéderes sáv  $380\text{--}450\text{ cm}^{-1}$ ).  $800\text{ cm}^{-1}$  tartomány felett kapunk információt a felületi kémiáról. A  $3100\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$  közötti O-H vegyértékrezgések igazolják a nanorészecskék felületi aktivitását és a hidrofil jellegét, az  $1100\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$  tartományban lévő sávok jelzik a felületi funkcionálizálás sikerességét [100–102].

A mérésekhez Bruker Vertex 70 infravörös spektrométert használtunk. A mintaelőkészítés és a mérés többlépcsős folyamat. A szilárd anyagok spektrumait általánosságban káliumbromid pasztillákban veszik fel. A káliumbromid nagy nyomáson átlátszó tablettává préselhető, a kimért mennyiségű KBr-t achát mozsárban finom por állagúvá törik, majd nagy nyomásnak köszönhetően a pasztilla áttetsző, homogén és infra-áteresztő mintát eredményez [99]. A mintaelőkészítés során először a háttérrel készítettük el, mely  $250\text{ mg}$  spektroszkópiai minőségű káliumbromidot tartalmazott, melyet egy présgéppel  $100\text{ kN}$  terheléssel (kb.  $10\text{ t}$  nyomóerővel) préseltünk össze, ezt követően mértük le az FTIR készülékkel. A háttér felvételére azért volt szükség, hogy az esetleges szennyezőket ki tudjuk zárni a mérés során.

A második lépés a minta elkészítése volt, ahol a 250 mg kálium-bromidhoz 15 mg ferrit nanorészecske mintát mértünk ki, majd porítottuk achát mozsárban és szintén présgéppel ( $F = 100$  kN) pasztillát készítettünk, ezt követően végeztük el a mérést. Kiértékelésnél a mért abszorbancia értékeket ábrázoltuk a hullámszám függvényében.

### 3.3.5. A minták mágneses tulajdonságainak meghatározása vibrációs magnetométerrel

A minták mágneses tulajdonságainak feltérképezésére vibrációs magnetométert alkalmaznak (VSM). A ferrit nanorészecskék kutatásában elengedhetetlen a VSM használata [103]. A műszer működésének alapja az elektromágneses indukció elve, amelyet Michael Faraday írt le. Ez a módszer lehetővé teszi a minta mágneses momentumának rendkívül érzékeny mérését. A VSM mérőműszer általában három fő rendszerből áll [104]:

1. Elektromágneses rendszer – egyenletes mágneses mezőt generál.
2. Minta vibrációs rendszer – a mintát állandó frekvencián rezegteti (a minta statikus mágneses tulajdonságát időben változó elektromos jellé alakítja).
3. Jelérzékelő rendszer – méri a vibráló mágneses minta által generált indukált feszültséget.

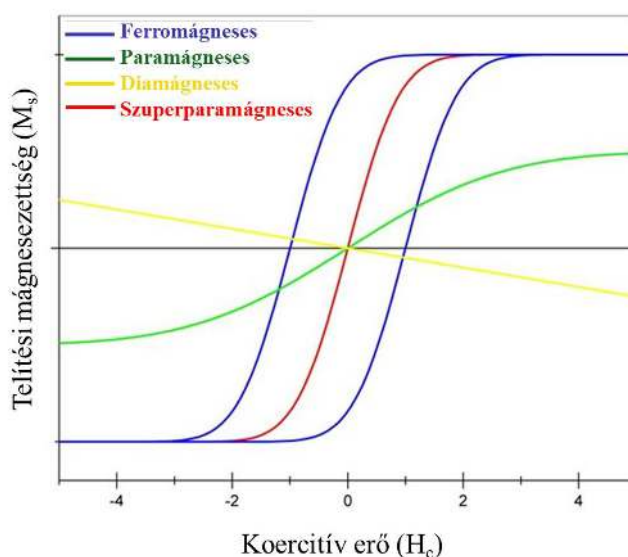
A mérés eredményeként kapott görbe átfogó elemzésével meghatározható a telítési mágnesezettség ( $M_S$ ), a koercitív erő ( $H_C$ ), a remanens mágnesezettség ( $M_R$ ) és a Curie hőmérséklet ( $T_C$ ) [104].

A szuperparamágneses részecskék mágnesezettségét a külső tér függvényében,  $T > T_B$  hőmérsékleten ( $T_B$ -blokkolási hőmérséklet), a klasszikus Langevin-függvény (16. egyenlet) írja le [105]:

$$L(x) = \coth(x) - \frac{1}{x}, \text{ ahol } x = \frac{mH}{k_B T} \quad (16)$$

Ebben a modellben az  $m$  – a részecske teljes mágneses momentuma, a  $H$  – a külső mágneses tér, a  $k_B$  – a Boltzmann-állandó és a  $T$  – a hőmérséklet. Ideális esetben, ha a mérést a blokkolási hőmérséklet felett ( $T > T_B$ ) végzik a szuperparamágneses anyagok hiszterézis görbéje teljesen S-alakú, szimmetrikus az origóra, és az  $M$  tengelyt az origóban metszi (10.

ábra, piros). A legfontosabb jellemzője a gyakorlatilag zárt hiszterézis hurok, ami a koercitív erő ( $H_C$ ) és a remanens mágnesezettség ( $M_R$ ) elhanyagolható (közel nulla) értékét jelzi [106].



10. ábra: Az anyagok mágneses tulajdonságaira jellemző görbék [107]

Az anyagokat mágneses viselkedésük alapján lágy vagy kemény mágneses anyagokra osztható. A lágy mágneses anyagok mágneses mezőn kívül nem mutatnak mágneses tulajdonságokat, viszont mágneses mezőben könnyen mágnesezhetők és ha megszüntetik a mágneses teret, akkor demagnetizálhatók. A legtöbb lágy mágnes mágneses mezője megegyezik vagy alacsonyabb értéket mutat, mint a Föld mágneses mezeje (kb. 40 A/m). A lágy ferritek rendkívül alacsony remanenciával ( $M_r$ ) és koercitivitással ( $H_c$ ) rendelkeznek, leggyakrabban MnZn és NiZn ferriteket használnak a mágneses árnyékolástechnikában nagy mágneses permeabilitásuknak és kedvező elektromos szigetelő tulajdonságaiknak köszönhetően [108,109]. Ide sorolhatók azok az anyagok, melyek szuperparamágneses tulajdonságokkal rendelkeznek.

Ferromágneses anyagoknál a hiszterézis görbén nagy koercitív erő ( $H_C$ ) és nem nulla remanens mágnesezettség ( $M_R$ ) figyelhető meg, mely nyitott hiszterézis görbét eredményez (10. ábra, kék). A kemény ferritek magas  $M_r$  és  $H_c$  értékekkel rendelkeznek, és mágneses tér hiányában is erősen mágneses tulajdonságokat mutatnak. Állandó mágnesek készítésére használják, ide tartoznak a bárium- és stroncium-ferritek [109]. Ferromágneses tulajdonságú nanorészecskéknél az Arctan-függvényen alapuló közelítést alkalmazzák (17. egyenlet),

mely a koercitív erő és a telítési mágnesezettség paramétereivel írja le a hiszterézis görbét [110]. A ferromágneses anyagok Arctan-függvénye a következőképpen írható le:

$$M(H) = \frac{2 \cdot M_s}{\pi} \arctan\left(\frac{H \pm H_c}{H_c} \tan\left(\frac{\pi \cdot M_r}{2 \cdot M_s}\right)\right) \quad (17)$$

ahol:  $M_s$  – a telítési mágnesezettség,  $M_r$  – a remanens (visszamaradó) mágnesezettség,  $H_c$  – a koercitív erő és a  $\pm$  előjel – a hiszterézis két ágát (felmágnesezés és lemágnesezés) jelöli.

A ferrit nanorészecskék mágneses jellemzését a Debreceni Egyetem által fejlesztett rezgőmintás magnetométerrel (VSM) végeztük, amely vízhűtéses Weiss típusú elektromágnesre épült. A pormintákból a mérésekhez pellettek készültek, tömegük 20 mg volt. A minták vizsgálatánál a mágnesezettséget ( $M$ ) a mágneses tér ( $H$ ) függvényében mérték szobahőmérsékleten 10 000 Oe (795 800 A/m) térerősségig.

Dolgozatomban az SI mértékegység rendszernek megfelelően ábrázoltuk a diagramokat. Az irodalomban az esetek túlnyomó többségében a CGS (centiméter–gramm–szekundum) mértékegységrendszernek megfelelő  $emu/g$  jelölést alkalmazzák a mágnesezettség mértékegységeként, a Nemzetközi Mértékegységrendszerben (SI) szabványos mértékegysége az amper-négyzetméter per kilogramm ( $A \cdot m^2/kg$ ). Annak érdekében, hogy összehasonlíthassuk az általam előállított mágneses anyagok fent részletezett jellemzőit a nemzetközi irodalomban fellelt értékekkel, szükség volt átváltásra, amely a 18-20. egyenlet segítségével valósult meg:

$$1 \text{ emu/g} = 1 \text{ A} \cdot \text{m}^2/\text{kg} \quad (18)$$

Az Oe (Oersted) – a mágneses térerősség ( $H$ ) hagyományos mértékegysége, SI mértékegysége amper per méter ( $A/m$ ).

$$1 \text{ Oe} = \frac{10^3}{4\pi} \text{ A/m} \approx 79,58 \text{ A/m} \quad (19)$$

$$1 \text{ A/m} = 0.0125663706 \text{ Oe} \quad (20)$$

### 3.3.6. A minták stabilitásának vizsgálata dinamikus fényszórás méréssel

A zéta-potenciál alapvetően egy olyan mérhető mennyiség, amely tükrözi a kolloid részecskék felületén kialakuló elektromos töltés állapotát folyadék fázisban [111]. A zéta-potenciál nem az atomi felület töltése (felületi potenciál), hanem egy dinamikus határfelületen mérhető potenciál értéke [112].

A nanorészecskék kolloidstabilitásának jellemzésére lézer-Doppler elektroforézist alkalmaznak. Segítségével a szuszpenzióban lévő részecskék vagy oldatban lévő makromolekulák elektroforetikus mobilitásának meghatározását teszi lehetővé. Ez a módszer az elektroforézist, azaz a töltéssel rendelkező részecskék elektromos térben történő mozgását kombinálja a lézer-Doppler sebességméréssel, amely a részecskéken szóródó lézerfény Doppler-eltolódásának mérésén alapul. A lézer-Doppler megközelítés abban különbözik az elektroforézis más típusaitól, hogy a részecskék sebességét folyamatosan mérik, ahelyett, hogy egy adott időintervallum alatti elmozdulás méréseéből következtetnének [113]. Az elektroforézis-módszer során a zéta-potenciált úgy határozzák meg, hogy finom részecskéket elektromos térbe helyeznek, majd egy megfelelő mikroszkópos technika segítségével megméri azok mobilitását ( $v_e$ ). A mobilitás és a határfelületi zéta-potenciál közötti kapcsolatot a Smoluchowski-egyenlet (21. egyenlet) segítségével határozzák meg:

$$v_e = \frac{4\pi\epsilon_0\epsilon_r\zeta}{6\pi\mu}(1 + \kappa r) \quad (21)$$

ahol  $\epsilon_0$  és  $\epsilon_r$  – a közeg relatív dielektromos állandója, illetve a vákuum permittivitása,  $\mu$  – az oldat viszkozitása,  $r$  – a részecske sugara,  $\kappa = (2n_0z^2e^2/\epsilon_r\epsilon_0k_B T)^{1/2}$  pedig a Debye–Hückel paraméter. Ebben a kifejezésben  $n_0$  – az elektrolit koncentrációja,  $z$  – az ion vegyértéke,  $e$  – az elektron töltése,  $k_B$  – a Boltzmann-állandó,  $T$  – az abszolút hőmérséklet [114].

Jellemzően millivoltban (mV) fejezik ki, és a nettó felületi töltés, valamint a rendszeren belüli elektrosztatikus kölcsönhatások nagyságának közvetett mértékeként szolgál [115]. A zéta-potenciál közvetlenül befolyásolja a vonzó van der Waals-erők és a taszító elektrosztatikus erők közötti egyensúlyt. A magas zéta-potenciál értékek (legyenek pozitívak vagy negatívak) erős elektrosztatikus taszítást jeleznek a hasonló töltésű részecskék között, ami megakadályozza az aggregációt és stabil diszperziót tart fenn. A mérések során, ha alacsony zéta-potenciál értékeket mérünk, akkor az arra utal, hogy a vonzó erők dominálnak,

növelve a részecskék koagulációjának vagy flokkulációjának valószínűségét, ami rontja a kolloid stabilitást. A stabilitási küszöböt jellemzően  $\pm 30$  mV-nak határozzák meg; az ezen a küszöbön kívül eső zéta-potenciállal rendelkező rendszereket általában stabilnak tekintik, míg az alatta lévők hajlamosak a flokkulációra [115].

A minták zéta-potenciál méréséhez egy Litesizer 500 készüléket (Anton Paar, Hamburg, Németország) használtunk. A DLS (dinamikus fényszórás) méréseket  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on végeztük automatikus üzemmódban (visszaszórásos detektor esetén  $175^{\circ}$ -ra rögzítve; oldalsó szórásnál  $90^{\circ}$ -os detektorszög; elülső szórásnál  $15^{\circ}$ -os detektorszögben)  $633\text{ nm}$ -es He-Ne lézerrel. Minden mintából  $10\text{ mg}$ -t mértünk ki, majd  $2\text{ ml}$  desztillált vízben diszpergáltuk. A kapott elegyet egy U-alakú küvettákban (típus: Omega Cuvette N° 250682, Anton Paar, Hamburg, Németország) mértük desztillált vizes közegben. A minták pH-ja  $6-7$  között volt.

### 3.3.7. A ferrit nanorészecskék toxikológiai vizsgálata

A toxikológiai vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézetében dolgozó munkatársak végezték. A toxikológiai vizsgálatok során emberi embrionális vese sejteket (HEK293; ATCC, Manassas, VA) használtak Dulbecco módosított Eagle-táptalajban (DMEM, Lonza), amely  $10\%$  borjúsérum mellett  $50\text{ U/ml}$  penicillint és  $50\text{ }\mu\text{g/ml}$  sztreptomocint tartalmazott. A sejtek inkubálása  $\text{CO}_2$ -inkubátorban történt  $5\text{ V/V}\%$  páratartalom mellett,  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on. A toxikológiai mérésekhez a sejteket  $10\text{ }000$  sejt/üreg sűrűséggel alkalmazták,  $96$  lyukú mikrotiter lemezt (Greiner Bio-One, ref. 655076) használva, ahol  $24$  órán át inkubálták azokat.

A vizsgálat a PVP-vel bevont mangán-ferritet  $1\text{ mg/ml}$  és  $0,01\text{ mg/ml}$  közötti ferritkoncentrációban adták a sejtekhez. Pozitív kontrollként vizet, negatív kontrollként DMEM táptalajt használtak.  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on,  $5\%$  párasított  $\text{CO}_2$  inkubátorban  $24$  órás inkubálás után a DMEM táptalajt átcserélték átlátszó táptalajra. A  $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  nanorészecskék toxikológiai értékeléséhez tízszeres hígításban Alamar Blue-t (Invitrogen) adtak hozzá, és a sejteket  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on  $2$  órán át inkubálták.

A fluoreszcencia intenzitását Varioskan Lux multimódusú mikrolemez-leolvasóval (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) szobahőmérsékleten,  $570\text{ nm}$  gerjesztési hullámhosszon és  $590\text{ nm}$  emissziós hullámhosszon detektálták. Minden üreg esetében

három párhuzamos mérést végeztek. Az eredményeket relatív fluoreszcencia egységekben (RFU) szemléltették.

### 3.3.8. *In vitro* és *in vivo* mágneses rezonancia képalkotás mérések

Az MRI-mérések a PVP-vel bevont  $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  és a  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  mintáknál lettek elvégezve szintén a Semmelweis Egyetem bevonásával. *In vitro* mérésekhez egy Medison NanoScan PET/MR készüléket alkalmaztak (Mediso, Budapest, Magyarország), amely 3 T mágneses térrel, 600 mT/m gradiens teljesítménnyel rendelkezik, mely *in vitro* minták esetén 72 mm, *in vivo* (egérben) mérésnél 42 mm átmérőjű térfogatadó/fogadó tekerccsel van felszerelve.

Az *in vitro* vizsgálatok során öt különböző mangán-ferrit koncentráción (0,01, 0,02, 0,05, 0,1 és 0,2 mg/ml) lett elvégezve a mérés, a mintákat 2 ml-es Eppendorf-csővekbe töltötték, és egy egyedileg tervezett mintatartóban helyezték a készülékbe. Az összes FSE (Fast Spin Echo – a képalkotásnál egyetlen gerjesztő impulzust követően több egymást követő „visszhangot” mér meg, mellyel kiváló képminőség érhető el) mérés ugyanazzal a geometriai paraméterrel lett elvégezve. Egy koronális szeletet 4 mm-es szeletvastagsággal, 50 mm-es látómezővel és 0,36 mm-es síkfelbontással vizsgáltak.

Az *in vivo* méréseket izofluránnal altatott (10 hetes nőstény BalbC) egereken végezték (5% altatásra, majd 1,5–2% az altatás megfelelő szintjének fenntartására, Arrane, Baxter, Newbury, Egyesült Királyság). A kontrasztanyagból néhány ml-t fecskendeztünk be az állat farokvénájába. A ferrit nanorészecske bioeloszlásának jellemzésére három különböző időpontban (injekció előtt, 15 perccel és 1 nappal az injekció után) végeztek vizsgálatot.

A képalkotást 7 koronális szeleten végeztük. A különböző időpontokban rögzített képek jelintenzitását vizuálisan hasonlítottuk össze annak meghatározására, hogy melyik szerv halmozza fel a ferrit nanorészecskéket. Az injekció beadása előtt, valamint 8 perccel a beadást követően elvégzett mérések esetében voxel alapú kivonás is alkalmazható volt, mivel a két mérés között az egér mozdulatlan maradt és folyamatos altatás alatt állt.

***Etikai nyilatkozatok és állatkísérletek jóváhagyása:*** Az *in vivo* mérésekhez  $n = 2$  nőstény, 10 hetes BalbC egeret használtak. Az *in vivo* MRI-méréseknél izofluránt alkalmaztak az altatáshoz (5 % altatáshoz, 1,5–2% az altatás fenntartásához). Minden eljárást az ARRIVE

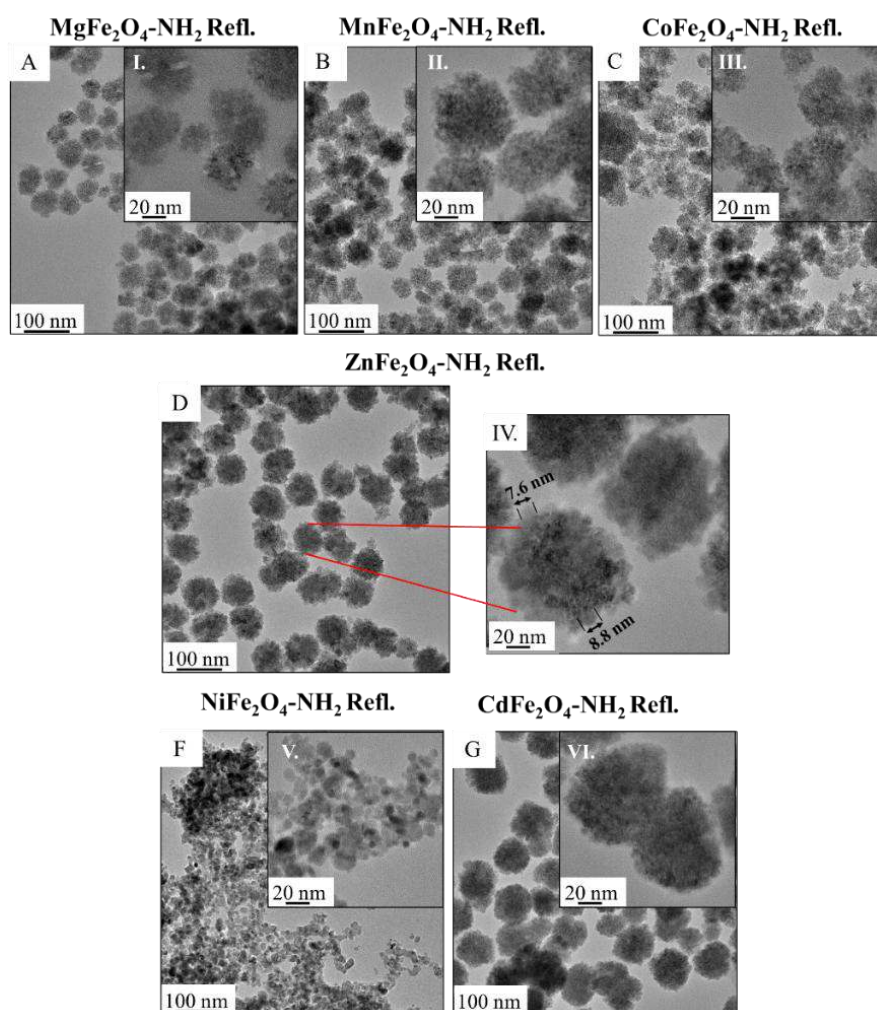
(PLoS Bio 8(6), e1000412, 2010) és az Európai Közösségek Tanácsa (86/609/EGK) által meghatározott irányelveknek megfelelően lett végrehajtva. A vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Munkahelyi Állatjóléti Bizottsága hagyta jóvá (PE/EA/01319-4/2023). Megerősítjük, hogy minden kísérlet a vonatkozó irányelveknek és előírásoknak megfelelően lettek elvégezve.

## IV. Eredmények bemutatása

Munkám során 18 nanorészecske-mintát állítottam elő, 3 különböző szintézismódszerrel. A következő fejezetekben az előállított nanorészecskék jellemzését fogom bemutatni.

### 4.1. Részecskeméret és morfológia jellemzése

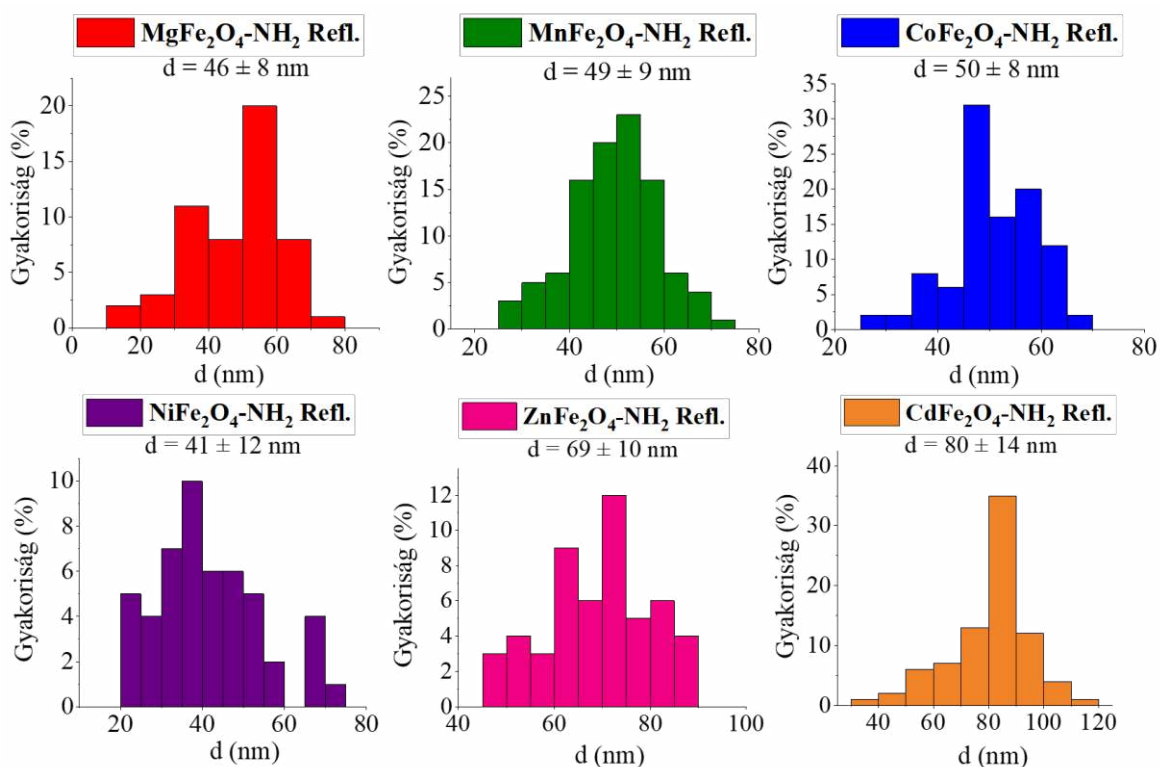
Munkám során a három különböző módszerrel előállított mágneses nanorészecskék morfológiájának és méreteloszlásának jellemzésére nagyfelbontású transzmissziós elektronmikroszkópiás (HRTEM) vizsgálatok történtek. Először a ko-precipitációs (Refl.) módszerrel előállított részecskéket jellemeztük. A HRTEM-felvételekből látható, hogy gömb morfológiával rendelkező ferrit nanorészecskéket kaptunk mind a hat minta esetében (11. ábra).



11. ábra: A ko-precipitációs módszerrel előállított nanorészecskék HRTEM felvételei

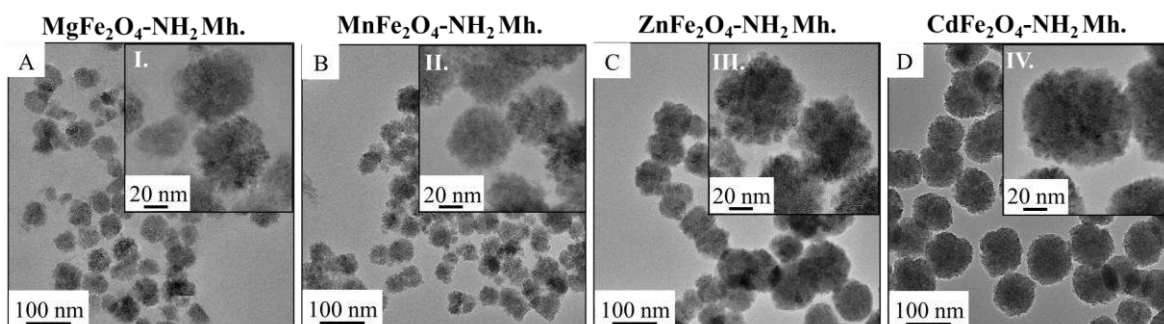
A HRTEM felvételeken az is látható, hogy a részecskék aggregátumokat képeztek a szintézis során (11/I-VI. ábra). A gömb alakú aggregátumok néhány nanométerrel (7-9 nm) rendelkező kristallitokból épülnek fel. Az említett kristallitméretet a röntgendiffrakciós (XRD) mérések is alátámasztották (11/IV. ábra). A 11/D, IV. ábrán a  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. minta egyedi, kis mérettel rendelkező részecskeátmérőjét szemléltettük.

A készített felvételekről ImageJ képelemző program felhasználásával, a TEM képeken található scalebar (méretskála) alkalmazásával mértük le a gömb alakú aggregátumok méretét és a kapott eredményekből hisztogramokat készítettünk (12. ábra). Az aggregátumok átlagos mérete a magnézium-, a mangán- és a kobalt-ferrit esetében nagyon hasonló volt ( $\text{MgFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl.:  $46 \pm 8$  nm;  $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl.:  $49 \pm 9$  nm;  $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl.:  $50 \pm 8$  nm). A nikkelferrit minták esetében  $41 \pm 12$  nm átlagos átmérőt határoztunk meg. A cink- és kadmium-ferrit ( $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. és  $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl.) esetében volt a legnagyobb az aggregátumok mérete, átlagosan  $69 \pm 10$  nm és  $80 \pm 14$  nm méretet kaptunk.



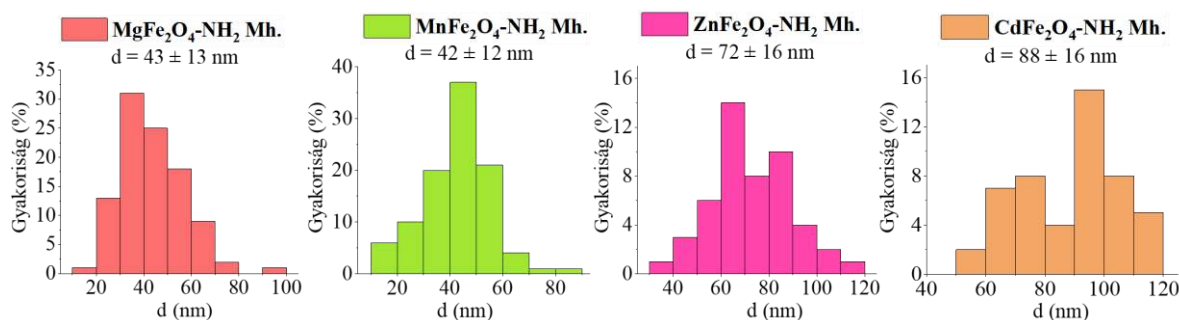
12. ábra: A ko-precipitációs módszerrel előállított nanorészecskék gömbszerű aggregátumainak részecskeméret-eloszlása

A mikrohullámú szintézissel (Mh.) előállított amin-funkcionalizált mágneses nanorészecskék esetében is készítettünk TEM képeket. A felvételeken megfigyelhető, hogy a részecskék közel gömbszerű aggregátumokat képeztek (13/A-D. ábra), melyekben a primer részecskék mérete 8-15 nm közé tehető, mely az XRD mérésekkel is bizonyított.



13. ábra: A mikrohullámú módszerrel előállított nanorészecskék HRTEM felvételei

A mikrohullámú minták HRTEM felvételein is méret-elemzést végeztünk (14. ábra). A magnézium- és mangán-ferrit aggregátumoknál hasonló átlagos méretet kaptunk (MgFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> Mh.: 43 ± 13 nm; MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> Mh.: 42 ± 12 nm), a cink- és kadmium-ferrit mintáknál kaptuk a legnagyobb méretű aggregátumokat (ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> Mh.: 72 ± 16 nm; CdFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> Mh.: 88 ± 16 nm).

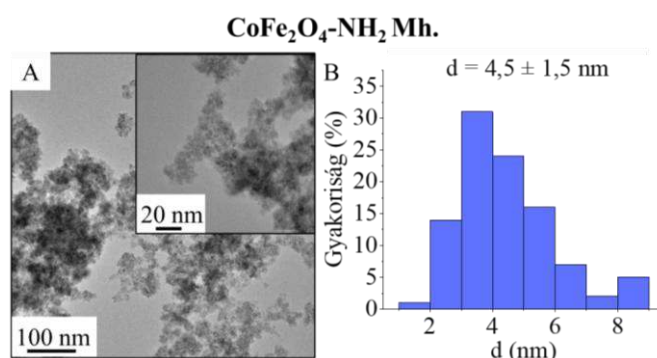


14. ábra: A mikrohullámú módszerrel előállított minták gömbszerű aggregátumainak részecskeméret-eloszlása

A NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> Mh. mintát nem sikerült szintetizálni ezzel a módszerrel, világosbarna csapadék képződött és ismételt kezeléseket után sem alakult ki mágneses komponens a mintában. Ez azzal magyarázható, hogy a szintézis során valószínűleg nem volt egyenletes a mikrohullámú besugárzás, mely megakadályozta a nikkelferrit képződését. Egy másik lehetséges magyarázat a besugárzási idő és a kalcinálási hőmérséklet. Irodalomkutatásomban említettem, hogy Zeynep és munkatársai tanulmányukban NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

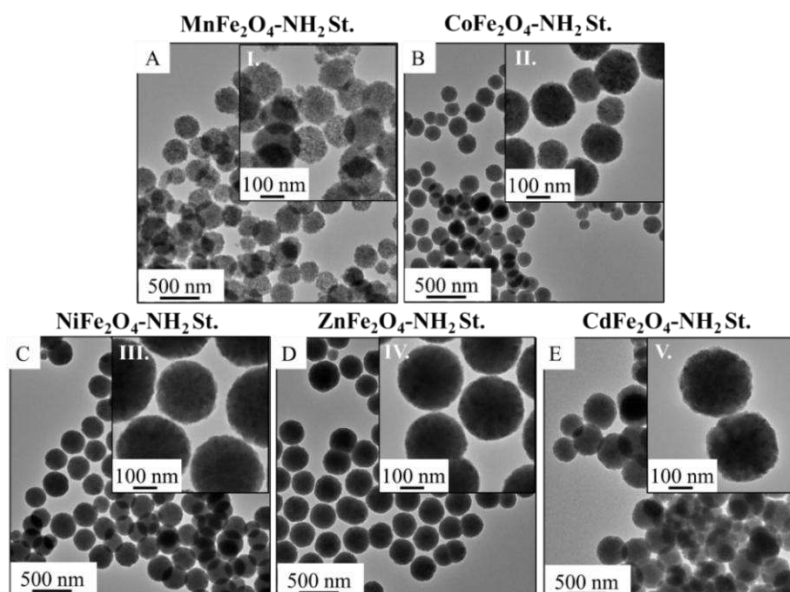
nanorészecskéket szintetizáltak mikrohullámú módszerrel. Következtetésnek levonták, hogy önmagában a mikrohullámú szintézis nem volt elegendő a tökéletes tisztaságú  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  nanorészecskék szintéziséhez [84].

A 15. ábrán látható, hogy a  $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. minta nem tartalmaz aggregátumokat, ami a részecskék monodiszperz jellegét mutatja. Ez azt jelenti, hogy a részecskék egymástól elkülönülve, egyenletesen szóródnak szét a réz grid felületén. A részecskék átlagos átmérője  $4,5 \pm 1,5$  nm volt (15/B. ábra), melyeket az XRD mérések is megerősítettek. Az eltérő morfológia annak köszönhető, hogy a poliálkánok jól adszorbeálódnak a kobalt-ferrit kristallitok felületére, így túl sűrűn fedik le azokat, ami miatt a sztérikus gátlás dominál a vonzóerőkkel (van der Waals erőkkel) szemben. A részecskék egyenként stabilizálódnak az oldatban, és nem tudnak egymáshoz tapadva olyan gömb alakú klasztereket alkotni, mint amelyek a többi minta esetében megfigyelhetők (14. ábra).



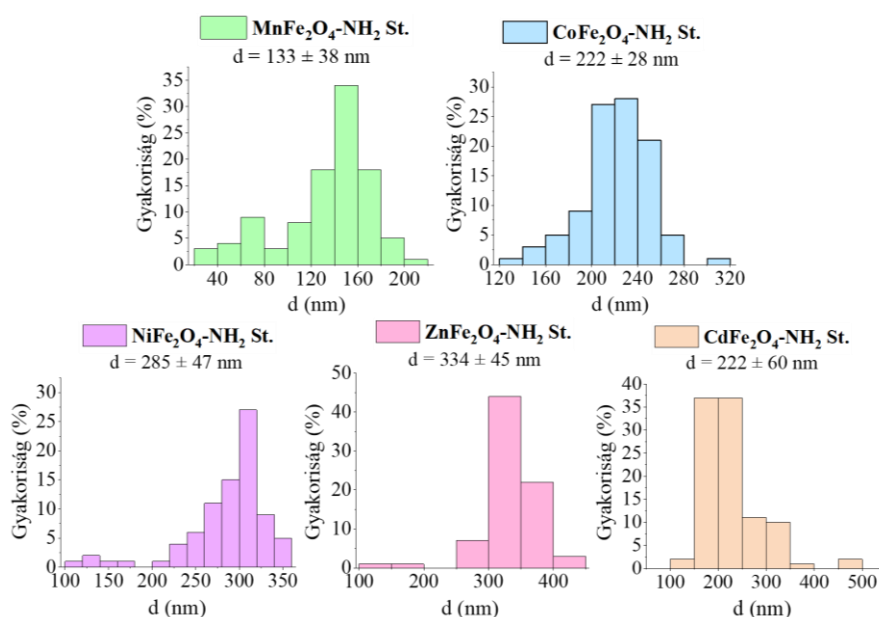
15. ábra: A  $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. minta: A) HRTEM felvétele; B) Részecskeméret-eloszlása

A harmadik módszerrel, azaz a szolvotermális szintézissel (St.) előállított minta HRTEM felvételein jól látható, hogy a részecskék szabályos gömb alakot vettek fel, amelyek kis méretű, 10-20 nm átmérőjű kristallitokból épülnek fel a fentebb bemutatott mintákhoz hasonló módon (16/A-E. ábra). Látható, hogy ezek a részecskék nagyobbak a korábbi szintézismódszerekkel előállított mintákhoz képest. A részecskék megfelelő prezentálásához kisebb felbontás mellett készített TEM felvételeket használtunk (500 nm).



16. ábra: A szolvotermális szintézissel előállított nanorészcsek HRTEM felvételei

A TEM felvételek alapján a szolvotermális módszerrel előállított minták méret analízisét is elvégeztük (17. ábra). A kapott eredményeket összehasonlítva a többi szintézismódszerrel megállapítható, hogy ezzel a módszerrel jóval nagyobb, 100-350 nm közötti aggregátumokat kaptunk. A mangán-ferrit ( $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  St.) mintánál tapasztaltuk a legkisebb részecskeátmérőt, mely 133 nm volt, 38 nm szórással. Ezt követte a kobalt-ferrit ( $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  St.)  $222 \pm 28$  nm, majd a nikkelferrit ( $\text{NiFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  St.)  $285 \pm 47$  nm átlagos részecskeátmérővel.



17. ábra: A szolvotermális módszerrel előállított nanorészcsek részecskeméret-eloszlása

A legnagyobb átmérővel a cink-ferrit ( $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  St.) minta rendelkezett, mely átlagosan 334 nm volt, 45 nm szórással. A kadmium-ferrit minta ( $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  St.)  $222 \pm 60$  nm átlagos átmérővel rendelkezett (17. ábra). A szolvotermális szintézissel előállított magnézium-ferrit ( $\text{MgFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  St.) mintánál az alkalmazott módszer nem bizonyult hatékonynak, mivel a minta többszöri kezelése ellenére sem alakult ki a mágneses fázis. Ennek oka valószínűleg az  $\text{Mg}^{2+}$  ionok nagyfokú hidrolízis-hajlama, amely szolvotermális körülmények között elősegíti a stabilabb  $\text{Mg(OH)}_2$  fázis képződését a spinell szerkezet rovására. Egy másik lehetséges magyarázat a szintézis idő növelése. Shen és munkatársai hozzánk hasonló módon  $\text{MgFe}_2\text{O}_4$  nanorészecskéket állítottak elő magnézium-nitrát-hexahidrát és vas(III)-nitrát-nonahidrát alkalmazásával etilén-glikolos közegben, nátrium-acetát és polietilén-glikol jelenlétében. Az elegyet teflonnal bélelt rozsdamentes acél autoklávba (100 ml űrtartalmú) helyezték, majd az autoklávot  $200^\circ\text{C}$ -on, 22 órán keresztül állandó hőmérsékleten tartották. Eredményül tiszta, gömb alakú ferrit részecskéket kaptak, melynek mérete 200 és 400 nm közé tehető [116]. Elképzelhető, hogy az általunk alkalmazott szintézisidő nem volt elegendő a részecskék kialakulásához.

A szolvotermális szintézissel előállított részecskék mérete a poliol viszkozitásának változásával és az adszorpciós folyamatok módosulásával is magyarázható. A viszkozitás csökkenésével gyorsulnak a diffúziós folyamatok, ezáltal a gócképződés is, a fémionok sokkal gyorsabban jutnak el a már kialakult kristálymagokhoz. A fokozódó anyagáramlás nagyobb szemcseméretet eredményez. Továbbá a szolvotermális körülmények között fellépő nagy nyomás és hőmérséklet drasztikusan növeli a prekursorok és a kisebb krisztallitok oldhatóságát. Ennek okán, az Ostwald érésnek köszönhetően a kisebb, instabilabb részecskék feloldódnak, és a nagyobb, energetikailag stabilabb részecskék felületén kristályosodnak ki. Eredményül kapjuk a 200-300 nm közötti gömb alakú részecskéket, melyek 10-20 nm átmérőjű krisztallitokból épülnek fel [112,113].

A fenti megállapítást megerősítik mások által publikált kísérleti eredmények is, az irodalomkutatásom során említett Yuan és munkatársai kobalt-ferrit részecskéket szintetizáltak három különböző reakcióidőt alkalmazva. Megállapították, hogy magas hőmérséklet alkalmazásával, valamint a részecskék közötti elektromos és mágneses tér taszítása hatással van az agglomerátumok képződésére. Eredményeikre alapozva megállapíthatjuk, hogy minél több ideig és magasabb hőmérsékleten végezzük a szintézist, annál kisebb méretű részecskéket kapunk eredményül [92].

A részecskeméret-meghatározás eredményeit a 2. táblázat tartalmazza, ahol a három különböző módszerrel előállított aggregátumok átlagos részecske-, valamint krisztallit méreteit foglaljuk össze. Az összehasonlító eredményeinkből is látszik, hogy a szolvotermális szintézissel előállított mintáknál nagy részecskeméreteket kaptunk. A mágneses rezonancia képalkotáshoz (MRI) elengedhetetlen, hogy a részecskék kis átmérővel rendelkezzenek, illetve vizes közegben stabil kolloid rendszert alkossanak, így a továbbiakban csak a ko-precipitációs és a mikrohullámú szintézissel előállított mintákat vizsgáljuk.

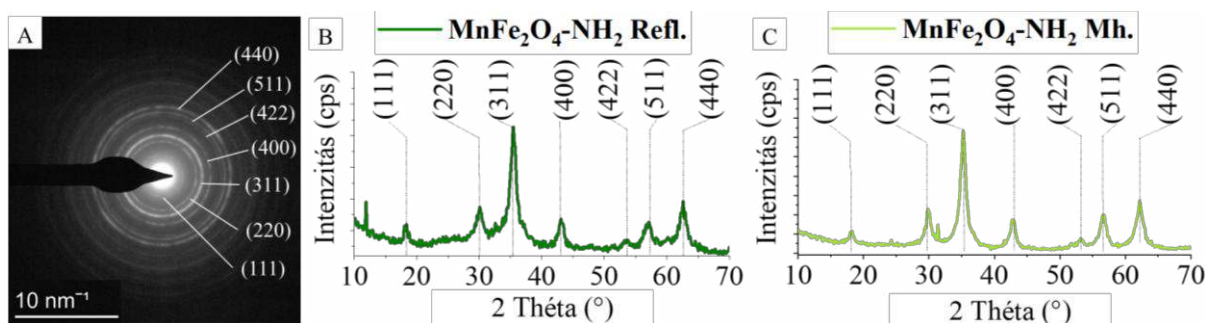
2. táblázat: A szintetizált minták gömbszerű aggregátumainak, valamint az őket alkotó krisztallitok átlagos méretei

Minták	Ko-precipitációs (Refl.)		Mikrohullámú (Mh.)		Szolvotermális (St.)	
	Aggregátum méret (nm)	Krisztallit méret (nm)	Aggregátum méret (nm)	Krisztallit méret (nm)	Aggregátum méret (nm)	Krisztallit méret (nm)
<b>MgFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub></b>	46 ± 8 nm	7 ± 2 nm	43 ± 13 nm	7 ± 1 nm	<i>Nem sikerült szintetizálni!</i>	
<b>MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub></b>	49 ± 9 nm	6 ± 2 nm	42 ± 12 nm	6 ± 1 nm	133 ± 38 nm	7 ± 2 nm
<b>CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub></b>	50 ± 8 nm	4 ± 2 nm	4 ± 1 nm		222 ± 28 nm	13 ± 2 nm
<b>NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub></b>	41 ± 12 nm	6 ± 2 nm	<i>Nem sikerült szintetizálni!</i>		285 ± 47 nm	8 ± 2 nm
<b>ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub></b>	69 ± 10 nm	9 ± 2 nm	72 ± 16 nm	12 ± 2 nm	334 ± 45 nm	12 ± 2 nm
<b>CdFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub></b>	80 ± 14 nm	8 ± 3 nm	88 ± 16 nm	7 ± 2 nm	222 ± 60 nm	10 ± 3 nm

## 4.2. A mintákban kialakult fázisok jellemzése

A részecskeméret és a morfológiai vizsgálatok során kiválasztott mintákon röntgendiffrakciós (XRD) és területhatárolt elektrondiffrakciós (SAED) mérések történtek abból a célból, hogy információt nyerjek a minták pontos fázisösszetételéről. A mérések elvégzésében és kiértékelésében az Alkalmazott Ásványtani Intézeti Tanszék (Miskolci Egyetem, Műszaki Földtudományi Kar) munkatársai voltak segítségünkre.

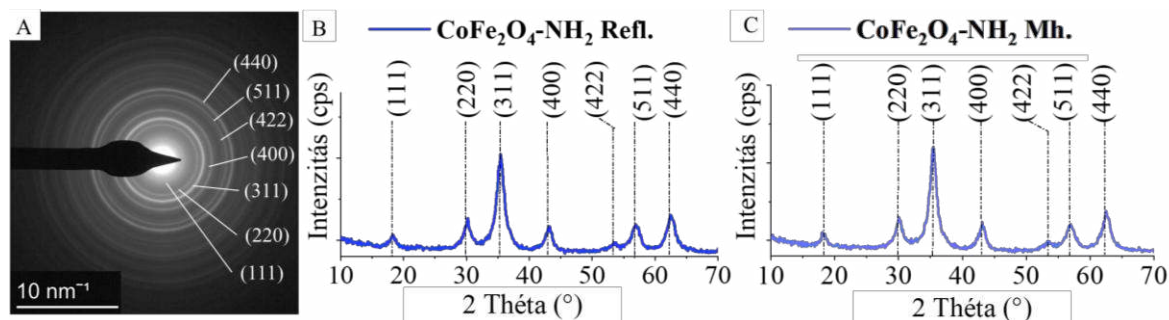
A  $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  minták esetében a nanorészecskéket  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  spinellként azonosítottuk (18/A. ábra). A SAED felvételek alapján meghatározott rácssíktávolság (d) értékeket összehasonlítottuk a röntgendiffrakciós adatbázisokban található d-értékekkel, és ezek egyezést mutattak a mangán-ferritre jellemző rácssíktávolságokkal (PDF 74–2403). A röntgendiffraktogramon (18/B-C. ábra) a reflexiós csúcsok  $18,2^\circ$  (111),  $29,9^\circ$  (220),  $35,2^\circ$  (311),  $42,4^\circ$  (400),  $52,7^\circ$  (422),  $56,4^\circ$  (511) és  $61,6^\circ$  (440) két theta foknál helyezkedtek el, amelyek megegyeznek a mangán-ferrit fázisnak megfelelő csúcsokkal (PDF 74–2403). Elvégezve a fázisazonosítást megállapítható, hogy más fém-oxid fázist nem tartalmaztak a minták, kizárólag mangán-ferritet, ennek értelmében mindkét szintézismódszer tiszta, azaz szennyeződésmentes  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  spinellt eredményezett [56].



18. ábra: A mangán-ferrit SAED képe a Miller-indexekkel (A) és a  $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  nanorészecskék röntgendiffraktogramjai (B)

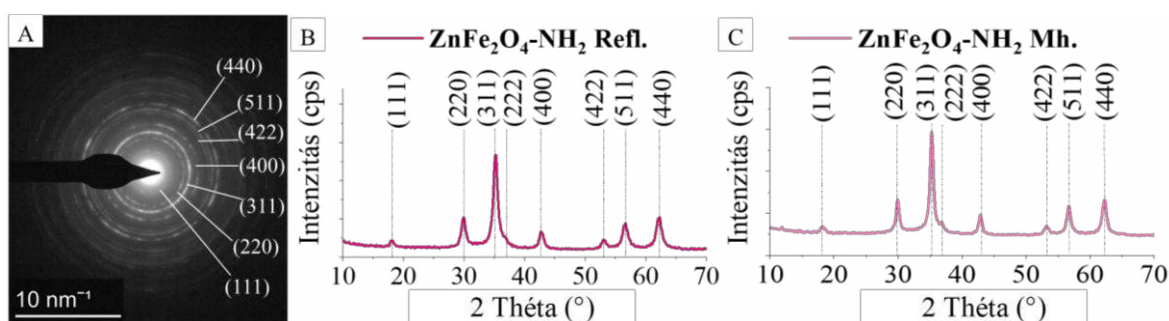
A  $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  mintáknál lemérve a SAED képen a d-rácssíktávolságokat és összehasonlítva az adatbázisban található adatokkal kiváló egyezést tapasztaltunk, ezáltal igazolható a kobalt-ferrit jelenléte a mintában (19/A. ábra). A röntgendiffraktogramon (19/B-C. ábra) a reflexiós csúcsok  $18,3^\circ$  (111),  $30,2^\circ$  (220),  $35,4^\circ$  (311),  $43,2^\circ$  (400),  $53,6^\circ$  (422),  $57^\circ$  (511) és  $62,5^\circ$  (440) két theta foknál helyezkedtek el, amelyek megegyeznek a kobalt-ferrit fázisra jellemző értékekkel a röntgenadatbázis alapján (PDF 70-8729) [117].

Ahogy a mangán-ferrit esetében tapasztaltuk, mindkét poliold alapú szintézismódszer tiszta ferrit fázist eredményezett a kobalt-ferrit előállításánál is.



19. ábra: A kobalt-ferrit SAED képe a Miller-indexekkel (A) és a  $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  nanorészecskék röntgendiffraktogramjai (B)

A  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  minták esetében is elvégeztük a diffrakciós vizsgálatokat. A SAED felvételen mért d-távolság értékeket összevetve az adatbázisokban található d-értékekkel a franklinit (PDF 22-1012) spinell szerkezetet állapítottuk meg (20/A. ábra). A mikrohullámú szintézissel és reflux-kezeléssel előállított  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$  minták esetében ugyanazokat a reflexiókat azonosítottuk a diffraktogramokon (20/B-C. ábra). A reflexiók csúcsokat  $29,9^\circ$  (220),  $35,3^\circ$  (311),  $36,7^\circ$  (222),  $42,9^\circ$  (400),  $53,2^\circ$  (422),  $56,7^\circ$  (511) és  $62,7^\circ$  (440) 2 theta foknál azonosítottuk (PDF 22-1012). Ezen reflexiók mindegyike egyetlen fém-oxid fázisnak, a cink-ferritnek felelt meg, tehát a tiszta  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$  spinell előállítása sikeres volt [118].

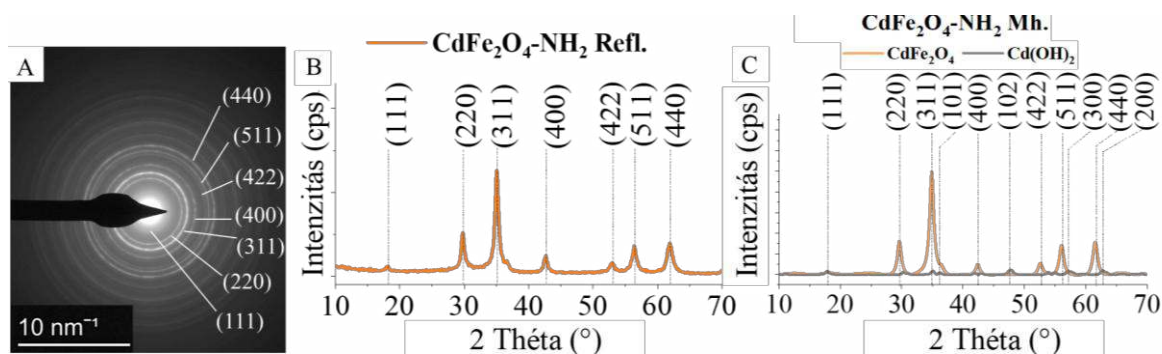


20. ábra: A cink-ferrit SAED képe a Miller-indexekkel (A) és a  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  nanorészecskék röntgendiffraktogramjai (B)

A  $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  mintáknál különbségeket tapasztaltunk a termék tisztaságát illetően a mikrohullámú szintézis vonatkozásában. A ko-precipitációs szintézissel előállított minta ( $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl.) esetében az adatbázis segítségével a kadmium-ferrit (PDF 22-1063)

spinell szerkezetet határoztunk meg (21/A. ábra) [119]. A reflexiós csúcsokat a következő théta szögeknél azonosítottuk: 18,1° (111), 29,8° (220), 35,1° (311), 42,7° (400), 52,9° (422), 56,3° (511), 61,9° (440). Az XRD mérés a kadmium-ferriten kívül egyéb kristályos komponenst nem mutatott, ez alapján megállapítható, hogy szennyeződésmentes a termék.

A mikrohullámú minta esetében viszont nem kaptunk tiszta fázist, a mintában a  $\text{CdFe}_2\text{O}_4$  spinell mellett  $\text{Cd}(\text{OH})_2$  fázis is jelen volt 3,4 %-ban. A kadmium-hidroxid jelenlétét a következő théta szögeknél detektáltuk: 18,1° (111), 34,9° (101), 47,7° (102), 57,1° (300), 62,7° (200). Összevetve eredményeinket a röntgendiffrakciós adatbázisokkal és irodalmi példákkal is megállapítható, hogy az azonosított fázis a  $\text{Cd}(\text{OH})_2$  (PDF 01-073-0969) [120,121].



21. ábra: A kadmium-ferrit SAED képe a Miller-indexekkel (A) és a  $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  nanorészecskék röntgendiffraktogramjai (B)

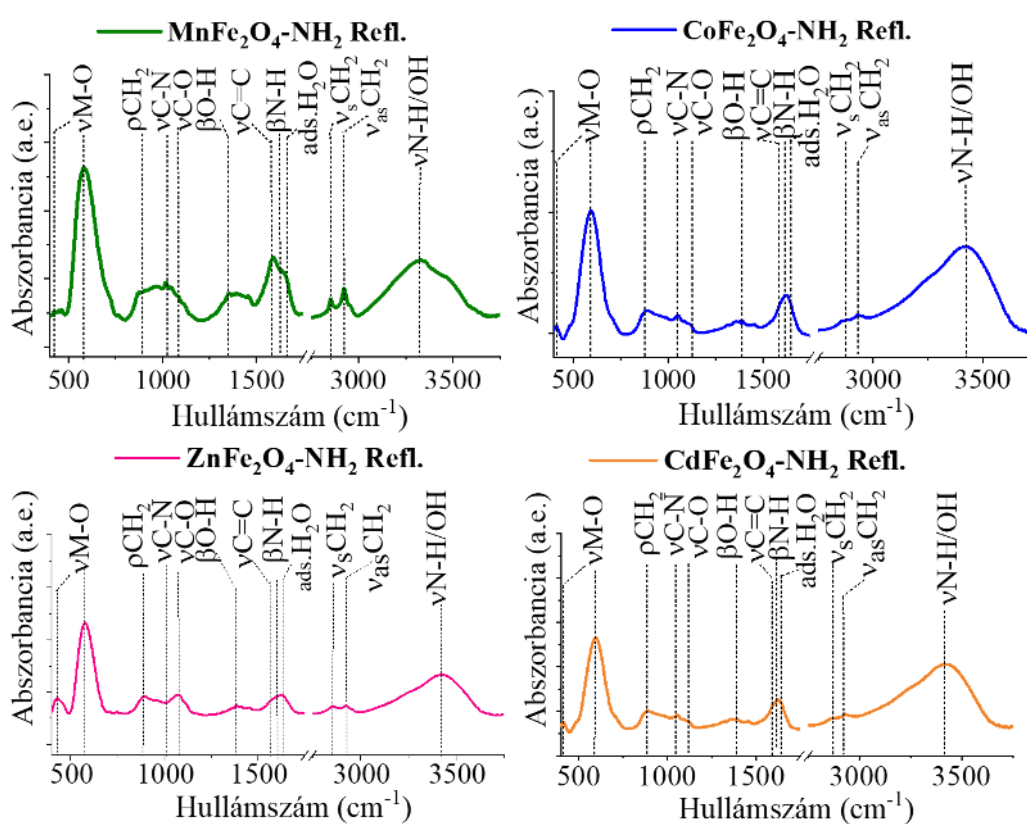
Összevetve az XRD mérések eredményeit, megállapítható, hogy 7 minta esetében kaptam tiszta ferrit fázist, a  $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. esetében a kadmium-ferrit mellett egyéb szennyező fázis is ( $\text{Cd}(\text{OH})_2$ ) jelen volt. A 3. táblázat összefoglaltam a kapott eredményeket:

3. táblázat: A ferrit minták fázisazonosítása

Minták	Ko-precipitációs (Refl.)		Mikrohullámú (Mh.)	
	Kristallit méret (nm)	Azonosított fázisok	Kristallit méret (nm)	Azonosított fázisok
$\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$	$6 \pm 2$ nm	$\text{MnFe}_2\text{O}_4$	$6 \pm 1$ nm	$\text{MnFe}_2\text{O}_4$
$\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$	$4 \pm 2$ nm	$\text{CoFe}_2\text{O}_4$	$4 \pm 1$ nm	$\text{CoFe}_2\text{O}_4$
$\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$	$9 \pm 2$ nm	$\text{ZnFe}_2\text{O}_4$	$12 \pm 2$ nm	$\text{ZnFe}_2\text{O}_4$
$\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$	$8 \pm 3$ nm	$\text{CdFe}_2\text{O}_4$	$7 \pm 2$ nm	$\text{CdFe}_2\text{O}_4$ ; $\text{Cd}(\text{OH})_2$

### 4.3. A ferritek felületi funkciós csoportjainak azonosítása és zéta-potenciálja

Az amin-funkcionalizált ferrit nanorészecskék felületi funkciós csoportjait Fourier-transzformációs infravörös spektroszkóp segítségével azonosítottuk. Az FTIR spektrumok mindegyikén két jellegzetes csúcs volt megfigyelhető  $430\text{ cm}^{-1}$  és  $580\text{ cm}^{-1}$  hullámszámnál (22. ábra). Ezek a csúcsok a fém-oxigén vegyértékrezgéseknek tulajdoníthatók.  $890\text{ cm}^{-1}$  hullámhosszon  $-\text{CH}_2$  vegyértékrezgést is azonosítottunk, mely a ferrit részecskék felületén adszorbeált etilén-glikol és etanol-amin molekulákból származhat.

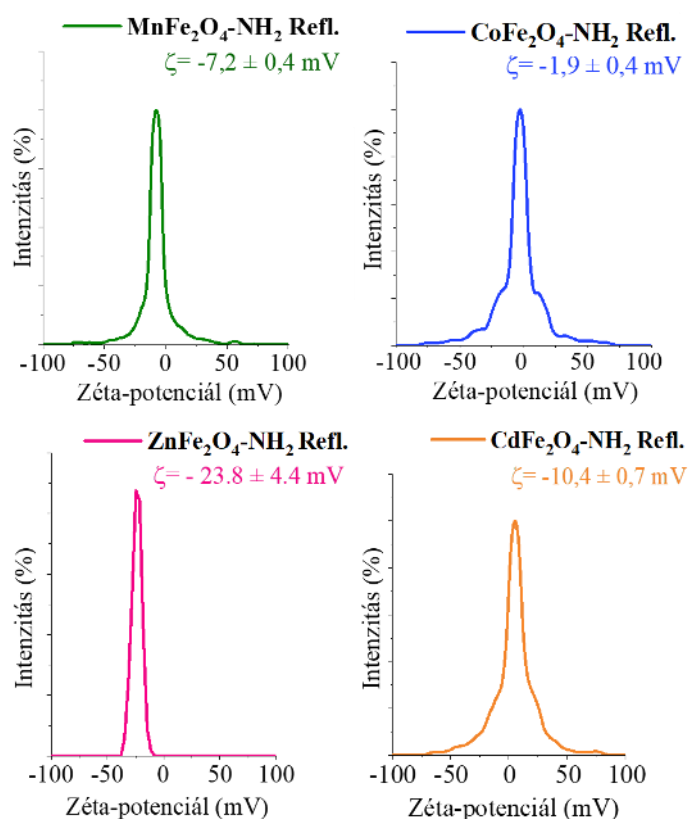


22. ábra: A ko-precipitációs módszerrel előállított ferrit nanorészecskék FTIR spektrumai

Az  $1000$  és  $1100\text{ cm}^{-1}$  közötti hullámszámtartományban a hidroxil- és amin-funciós csoportokhoz tartozó  $\nu\text{C-N}$  és  $\nu\text{C-O}$  vegyértékrezgéseknek megfelelő abszorpciós sávok találhatóak, amelyek jelenléte, szintén a fentebb említett szerves molekulák felületre történő adszorpciójával magyarázható. Az  $1381\text{ cm}^{-1}$  és  $1567\text{ cm}^{-1}$  hullámszám értékeknél látható sávok a hidroxilcsoportok deformációs rezgése és az adszorbeált szerves vegyületek  $\nu\text{C=C}$  rezgésére jellemzőek. Az  $1602\text{ cm}^{-1}$ -nél lévő sáv az adszorbeált etanol-amin molekulákból származó amincsoportok ( $\beta\text{N-H}$ ) jelenlétére utalt, emellett az adszorbeált víz O-H

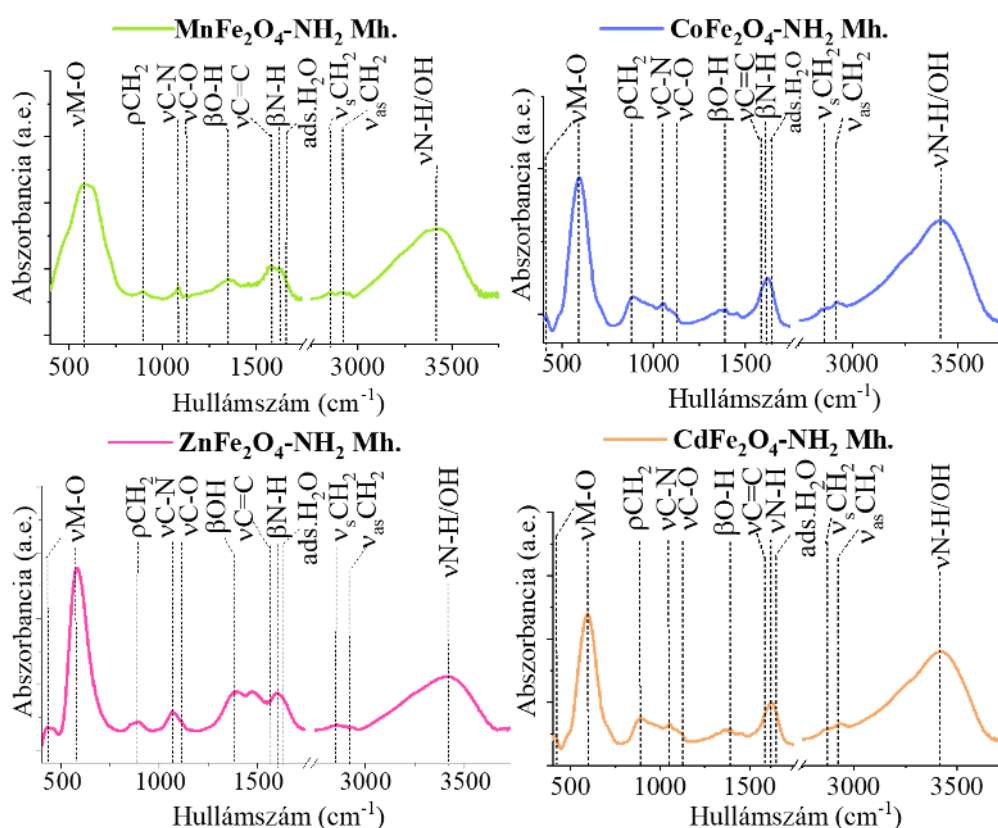
deformációs rezgésének megfelelő sáv  $1628\text{ cm}^{-1}$  értéknél volt megfigyelhető. A C-H kötések szimmetrikus és aszimmetrikus vegyértékrezgései  $2859\text{ cm}^{-1}$  és  $2929\text{ cm}^{-1}$  értéknél eredményeztek abszorpciós sávokat, ami a részecskék felületén adszorbeált szerves molekulákkal magyarázható. Az N-H kötések és a -OH csoportok rezgési sávjai egy széles csúcsban, a  $3000\text{--}3750\text{ cm}^{-1}$  tartományban található meg a spektrumon [118]. Ezek az eredmények azt bizonyítják, hogy a ferrit nanorészecskéket sikeresen funkcionizáltuk.

Ahhoz, hogy bizonyítsuk a minták kolloid stabilitását vizes közegben, zéta-potenciál méréseket végeztük (23. ábra). A  $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. minta elektrokinetikai potenciálja  $-7,2 \pm 0,4\text{ mV}$  volt, míg a  $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. mintánál  $-1,9 \pm 0,4\text{ mV}$  volt. A kapott eredményekből elmondható, hogy a kobalt-ferrit minta pár perc alatt kiülepedett a főzőpohár aljára (1.sz. melléklet, 3. ábra). A  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. minta elektrokinetikai potenciálja  $-23,8 \pm 4,4\text{ mV}$  volt, a  $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. mintának pedig  $-10,4 \pm 0,7\text{ mV}$  volt. A kapott negatív zéta-potenciálok azzal magyarázhatók, hogy a pH 6–7 tartományban a részecskék felületén lévő hidroxilcsoportok (-OH) deprotonálódnak, így a felület negatív töltésűvé válik [122]. A cink-ferrit esetében elmondható, hogy a minta a zéta-potenciál eredmények alapján nagyobb stabilitással rendelkezett a többi ferrithez képest (1.sz. melléklet).



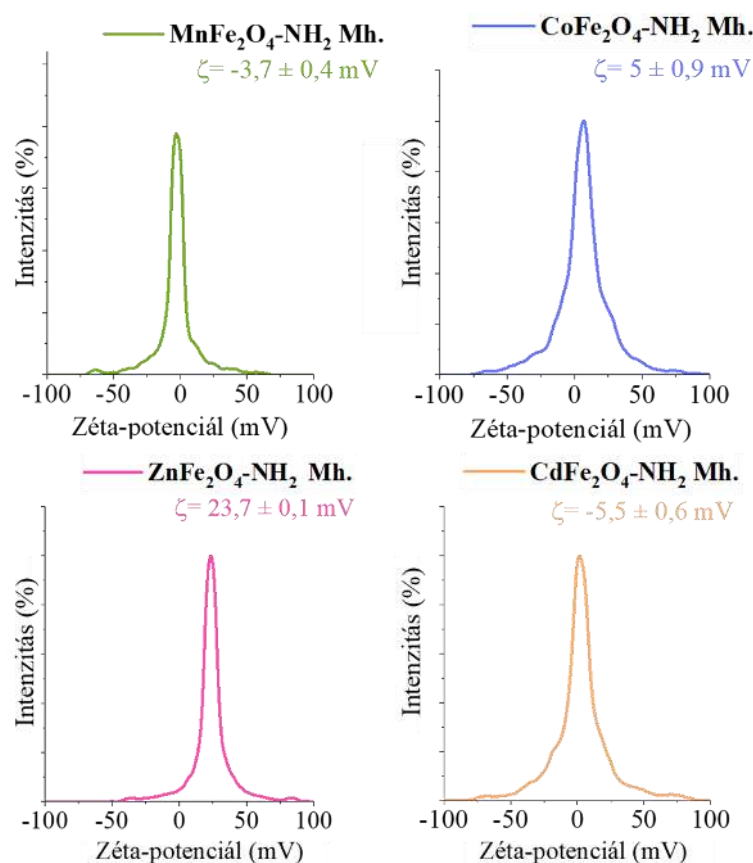
23. ábra: A ko-precipitációs módszerrel előállított ferrit nanorészecskék zéta-potenciáljai

Megvizsgálva a mikrohullámú szintézissel előállított nanorészecskék FTIR spektrumait megfigyelhető, hogy ugyan azok a rezgési sávok találhatóak meg a mintákban, mint a koprecipitációs módszerrel előállított esetében (22. és 24. ábra). Minden minta tartalmaz abszorpciós sávokat  $430\text{ cm}^{-1}$  és  $580\text{ cm}^{-1}$  hullámszámértékeknél, melyek a kialakult fém-oxigén rezgéseket mutatják be. Fontos kiemelni az  $1000$  és  $1100\text{ cm}^{-1}$  közötti hullámszámtartományokat, ahol a hidroxil- és amin-funkciós csoportokhoz tartozó  $\nu\text{C-N}$  és  $\nu\text{C-O}$  vegyértékrezgések abszorpciós sávjai láthatók, amelyek a felhasznált poliolkok, etilén-glikol és etanol-amin molekulákból származnak. Az  $1381\text{ cm}^{-1}$  és  $1567\text{ cm}^{-1}$  hullámszám értékeknél látható sávok a felületi hidroxilcsoportok deformációs rezgéseire, valamint az adszorbeált szerves vegyületek  $\nu\text{C=C}$  vegyértékrezgéseire rendelhetők. Az  $1602\text{ cm}^{-1}$ -nél lévő sáv az amincsoportok,  $1628\text{ cm}^{-1}$  adszorbeált víz (O-H) jelenlétére utalt [118], a C-H kötések szimmetrikus és aszimmetrikus vegyértékrezgése  $2859\text{ cm}^{-1}$  és  $2929\text{ cm}^{-1}$  értéknél eredményeztek abszorpciós sávokat. Az N-H kötések ( $3300\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ ) átfedésben vannak a széles -OH sávval, mely  $3000\text{-}3750\text{ cm}^{-1}$  tartományban található meg a mintákban. A kialakult rezgési sávok megerősítik azt a tényt, hogy a mikrohullámú szintézis során olyan részecskéket sikerült szintetizálni, melyek amin-csoportokkal vannak ellátva.



24. ábra: A mikrohullámú módszerrel előállított ferrit nanorészecskék FTIR spektrumai

A mikrohullámú szintézissel előállított minták zéta-potenciálja összehasonlítva a ko-precipitációs eljárással szintetizált mintákkal elmondható, hogy jelentős különbségeket tapasztaltunk a ferritek stabilitásában (1.sz. melléklet) pH = 6 értéknél, desztillált vizes közegben (23. és 25. ábra). A  $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. minta  $-3,7 \pm 0,4$  mV, míg a  $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. és a  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. mintáknál pozitív zéta-potenciál értékeket kaptunk, ugyan is  $5 \pm 0,9$  mV és  $7,6 \pm 6,8$  mV volt az érték. A pozitív töltés először is az előállítás módjával magyarázható, mivel az befolyásolja a minták töltését, illetve azzal is, hogy az aminok többsége protonált állapotban van jelen, így a protonált  $-\text{NH}_3^+$  csoportok pozitív felületi töltést eredményeznek pH 6-7 tartományban [123]. A  $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. mintának  $-5,5 \pm 0,6$  mV volt a zéta-potenciálja eltolódást mutat a pozitívabb tartomány felé a ko-precipitációs szintézismódszerrel ( $-10,4 \pm 0,7$  mV) előállított mintához képest.

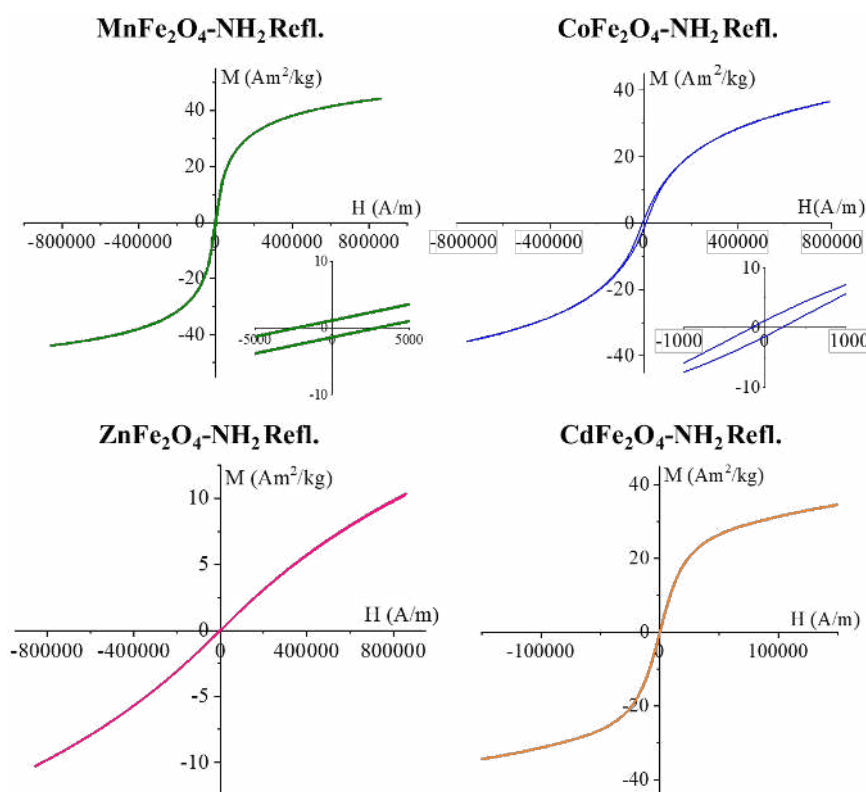


25. ábra: A mikrohullámú módszerrel előállított ferrit nanorészecskék zéta-potenciálja

#### 4.4. Az előállított ferritek mágneses jellemzői

Az amin-funkcionalizált ferrit minták mágneses tulajdonságait a Debreceni Egyetem Szilárdtest Fizikai Tanszékén rezgőmintás magnetométerrel (VSM) végzett vizsgálatok eredményeire alapozva jellemeztük. A kísérleti görbék illesztése a szuperparamágneses anyagok esetében a Langevin-függvénnyel, a ferromágneses anyagok esetében a Arctan-függvény alkalmazásával történt (16-17. egyenlet), valamint az illesztési paraméterekből kiértékelhetővé vált a telítési mágnesszettség, illetve a nanorészecskék mágneses viselkedése.

A mágneses görbék elkészítéséhez kétparaméteres nemlineáris illesztést végeztünk Origin Pro 2018 program segítségével. A ko-precipitációs szintézismódszernél két mintánál volt megfigyelhető a görbék hiszterézis mentes jellege szobahőmérsékleten, ezért kijelenthető, hogy a minták paramágneses tulajdonságokkal rendelkeznek (26. ábra,  $ZnFe_2O_4-NH_2$  Refl. és a  $CdFe_2O_4-NH_2$  Refl.) [51].



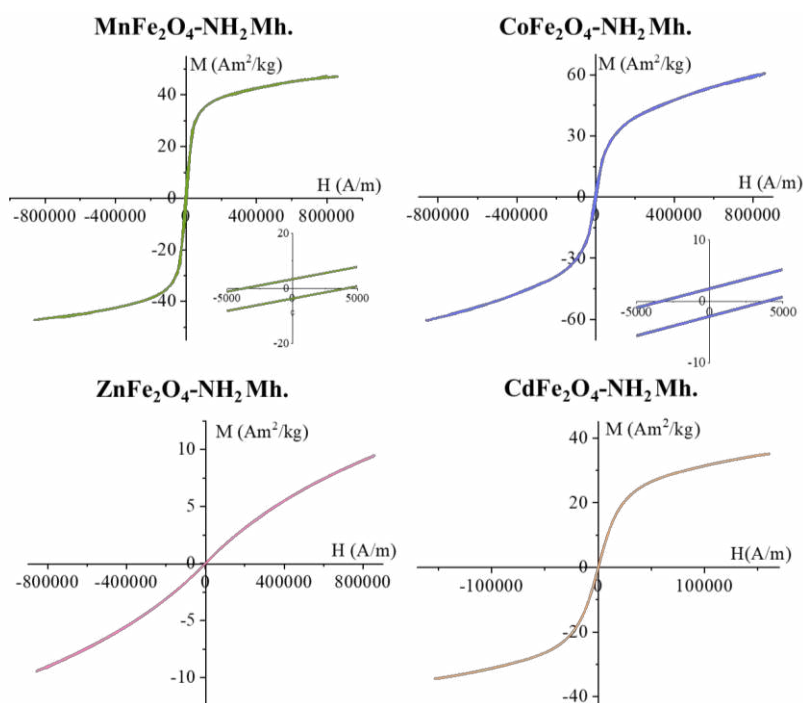
26. ábra: A ko-precipitációs módszerrel előállított minták VSM görbéi

Másik két mintánál, a  $MnFe_2O_4-NH_2$  Refl. és a  $CoFe_2O_4-NH_2$  Refl. mintáknál hiszterézis hurok volt megfigyelhető, ezért megállapítható, hogy a minták kis mértékben ferromágneses

tulajdonságokkal rendelkeztek. A mágneses telítettség vagy mágneses szaturáció ( $M_s$ ) (a görbe felső platója, ahol a mágnesezettség már nem nő tovább a térerő növelésével)  $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. mintánál  $36,44 \text{ Am}^2/\text{kg}$  volt. Mivel a minta ferromágneses, így a maradó mágnesezettség ( $M_r$ ), ami az a mágnesezettség, ami megmarad szobahőmérsékleten a mintában miután megszüntettük a mágneses teret,  $1,32 \text{ Am}^2/\text{kg}$  volt.

A koercitív erő ( $H_c$ ) értéke (az a térerő, ahol a mágnesezettség 0-ra csökken, miközben visszamágnesezzük a mintát) a  $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. minta esetében  $1421 \text{ A/m}$  volt. A  $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. mintánál a mágneses szaturáció  $44 \text{ Am}^2/\text{kg}$ , a maradó mágnesezettség  $1,30 \text{ Am}^2/\text{kg}$ . A paramágneses anyagok mivel nem mutatnak hiszterézis hurkot, ezért azok esetében a maradó mágnesezettség ( $M_r$ ) és a koercitív erő ( $H_c$ ) értéke egyaránt nulla volt. A mágneses telítettség ( $M_s$ ) értéke a  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. minta esetében  $18,35 \text{ Am}^2/\text{kg}$ , a  $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. mintánál pedig  $34,51 \text{ Am}^2/\text{kg}$  volt.

A mikrohullámú szintézissel előállított minták VSM görbéit is elkészítettük (27. ábra). A  $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. és  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. minták esetében nem tapasztaltunk hiszterézist a VSM görbén, így megállapítható, hogy a minták paramágneses tulajdonságokkal rendelkeznek.



27. ábra: A mikrohullámú szintézissel előállított minták VSM görbéi

A cink-ferrit minta mágnesezési görbét vizsgálva jól megfigyelhető, hogy a görbe meredeksége jóval kisebb mint az a kadmium-ferrit esetében tapasztalható volt. Az említett ellaposodott görbe a paramágneses anyagokra jellemző (10. ábra). A mágneses telítettség ( $M_s$ ) értéke a  $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. mintánál  $35,37 \text{ Am}^2/\text{kg}$ , a  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. mintánál pedig  $16,99 \text{ Am}^2/\text{kg}$ , koercitív erő és maradó mágnesezettség 0. A  $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. és  $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. mintáknál a VSM görbe kismértékű hiszterézist mutatott, így a minták lágy ferromágneses tulajdonsággal rendelkeznek. A mágneses telítettség a kobalt-ferritnél  $60,79 \text{ Am}^2/\text{kg}$ , a mangán-ferritnél pedig  $47,38 \text{ Am}^2/\text{kg}$  volt. A maradó mágnesezettség ( $M_r$ ) és a koercitív erő ( $H_c$ ) a kobalt-ferritnél  $1,5 \text{ Am}^2/\text{kg}$ , valamint  $87,5 \text{ A/m}$ , míg a mangán-ferrit esetében  $1,4 \text{ Am}^2/\text{kg}$  és  $183 \text{ A/m}$  értéket kaptunk.

Kapott eredményeket összehasonlítottuk irodalmi példákkal, melyet a 4. táblázatban foglaltunk össze. A táblázat számos ferrit nanorészecskék előállítására alkalmas szintézismódszert tartalmaz, azonban a megfelelő mágneses tulajdonságok ( $M_s$ ,  $M_r$ ,  $H_c$ ), valamint a részecskemorfológia és -méret széles tartományban változnak.

4. táblázat: Az általunk szintetizált ferrit-részecskék összehasonlítása irodalmi példákkal

Szintézis módszer	Ferrit	Részecskeméret		Mágneses tulajdonságok			Ref.
		Krisztallit-méret, XRD (nm)	Részecske-méret, TEM/HRTEM/SEM (nm)	$M_s$ ( $\text{Am}^2/\text{kg}$ )	$M_r$ ( $\text{Am}^2/\text{kg}$ )	$H_c$ (A/m)	
Kicsapás	$\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$	$6 \pm 2$	$49 \pm 9$	44	1,3	0	[118]
Mikro		$6 \pm 1$	$42 \pm 12$	47,4	1,4	183	
Kicsapás	$\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$	$4 \pm 2$	$50 \pm 8$	33,4	1,3	1421	
Mikro		$4 \pm 1$		60,8	1,5	87,5	
Kicsapás	$\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$	$8 \pm 3$	$80 \pm 14$	34,5	0	0	
Mikro		$7 \pm 2$	$88 \pm 16$	35,4	0	0	
Kicsapás	$\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$	$9 \pm 2$	$47 \pm 17$	18,4	0	0	
Mikro	$\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$	$12 \pm 2$	$63 \pm 20$	16,9	0	0	
Term. boml.	$\text{MnFe}_2\text{O}_4$	$7 \pm 2$	$10 \pm 1$	33	0	0	[124]
Szolvo	$\text{ZnFe}_2\text{O}_4$	$11 \pm 1$	$10 \pm 1$	50,4	0	0	[125]
Hőkezelés	$\text{CdFe}_2\text{O}_4$	106	115	0,2	-	-	[126]
Szol-gél, égetés	$\text{Zn}_{0,2}\text{Co}_{0,8-x}\text{Ni}_x\text{Fe}_2\text{O}_4$ ( $x = 0,2-0,8$ )	42		80,2	-	13401	[127]
		31		74,7	-	10854	
		30		70,2	-	9294	
		27		67,6	-	7536	

#### 4.5. Az előállított minták tulajdonságainak összefoglalása

Az MRI-kontrasztanyagoknál elengedhetetlen feltétel, hogy a minták kis részecskemérettel rendelkezzenek, vizes közegben jól diszpergálhatóak legyenek, illetve mágneses tulajdonságaikat tekintve paramágneses tulajdonságokat mutassanak. Az előállított minták közül a kadmium-ferrit minta nem eredményezett tiszta ferrit fázist, illetve a Cd-ionok fokozott mérgező hatása miatt nem alkalmas MRI-kontrasztanyagként. A nemzetközi irodalomban fellelhető toxicitási eredmények alapján megállapítható, hogy a kobalt-ferrit esetében végzett biokompatibilitási vizsgálatok szintén toxicitási problémákat fedtek fel [128–130]. Erre való tekintettel sem a kadmium-ferritet, sem a kobalt-ferritet nem alkalmaztuk kontrasztanyagként.

A cink-ferrit esetében alacsony mértékű citotoxicitásról számolnak be a szakirodalomban [131], továbbá a  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. és  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. minták egyaránt paramágneses viselkedést mutattak a VSM mérések alkalmával, ezért mind a két mintát teszteltük MRI-kontrasztanyagként.

A mangán-ferrit esetében is csak mérsékelt toxikus hatásról számoltak be a tanulmányok, ezért úgy döntöttünk, hogy a  $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. minta alkalmazhatóságát is megvizsgáljuk a képalkotó diagnosztika területén [132,133].

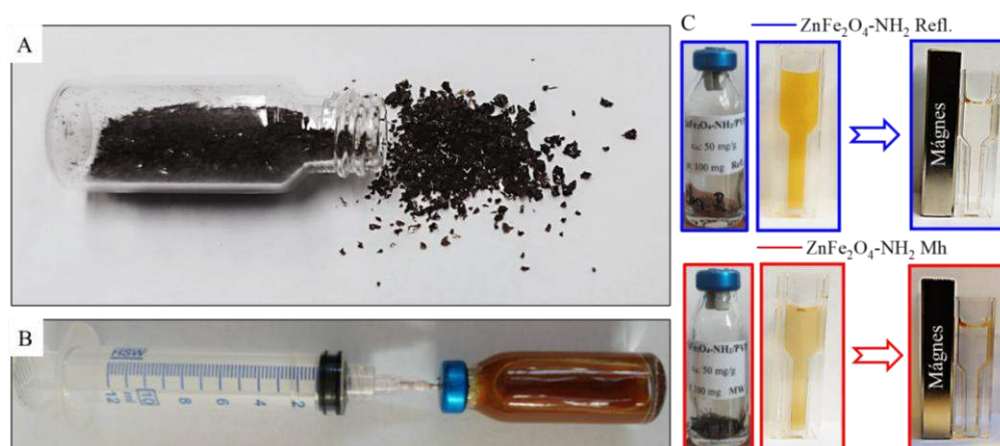
5. táblázat: A szintetizált részecskék tulajdonságainak összefoglalása

Előállított minták	Fázisazonosítás (XRD)	Kialakult funkcióscsoportok (-NH <sub>2</sub> és M-O)	Zéta-potenciál (mV)	VSM Ms (Am <sup>2</sup> /kg)
<b>MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> Refl.</b>	MnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	igen	-7,2 ± 0,4	44
<b>MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> Mh.</b>	MnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	igen	-3,7 ± 0,4	47,4
<b>CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> Refl.</b>	CoFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	igen	- 1,9 ± 0,4	36,4
<b>CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> Mh.</b>	CoFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	igen	5 ± 0,9	60,8
<b>ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> Refl.</b>	ZnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	igen	-23,8 ± 4,4	18,4
<b>ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> Mh.</b>	ZnFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	igen	7,6 ± 6,8	16,9
<b>CdFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> Refl.</b>	CdFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	igen	-10,4 ± 0,7	34,5
<b>CdFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> Mh.</b>	CdFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , Cd(OH) <sub>2</sub>	igen	-5,5 ± 0,6	35,4

## V. Képkalkotó diagnosztika területén (MRI) végzett mérések

### 5.1. Mágneses tulajdonságú cink-ferrit nanorészecskék jellemzése

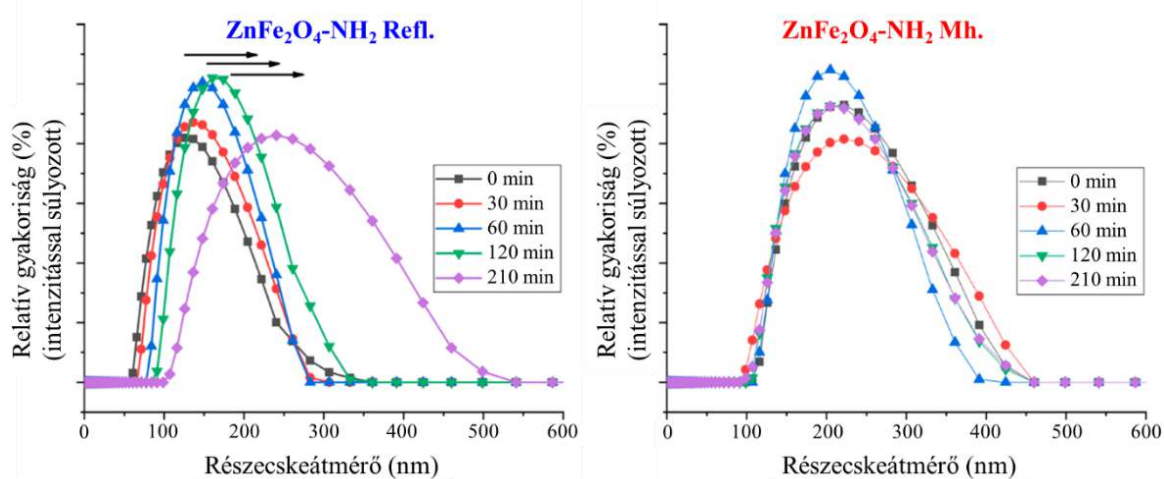
Az MRI-mérésben történő alkalmazáshoz elengedhetetlen a viszonylag hosszú vérkeringési idő, amit a megfelelő részecskeméret biztosít. Ezt az irodalomban 4,0 nm-es PEGilált mágneses nanorészecskékkel igazolták, amelyek alkalmasak voltak több mint 2 óras kontrasztanyag-os röntgenvizsgálatra [134]. Az MRI-kontrasztanyagként kifejlesztett nanorészecskék esetében a kolloidstabilitás kulcsfontosságú, ezért szükséges megakadályozni az ülepedést, illetve aggregációt, mely stabilizátorok (pl. biokompatibilis polimerek, bevonatok) segítségével kivitelezhető [118]. Mivel az általunk készített nanorészecskék zéta-potenciálja nem volt eléggé negatív ahhoz, hogy elektrosztatikus stabilitás alakuljon ki a nanorészecskék között vizes közegben, így stabilizálásra (sztérikus stabilitás) volt szükség. A hosszú távú stabilizálás biztosítható a nanorészecskék vízben oldódó polimerekbe ágyazásával, mely hosszú ideig tárolható mintát eredményez (28/A. ábra), így a polivinil-pirrolidon (PVP) ideális választásnak bizonyult erre a célra. A polivinil-pirrolidonnal stabilizált ferrit nanorészecskék, ahogy az 28/B. ábrán is látható könnyen diszpergálódnak vizes közegben és stabil kolloidot képeznek. A kolloid rendszer két óra elteltével sem mutat aggregációt. A PVP-vel stabilizált mágneses nanorészecskék neodímium mágnessel elválaszthatók (28/C. ábra), de amint a mágneses tér ismét megszűnik, újradiszpergálódnak és stabil kolloid rendszert tartanak fenn.



28. ábra: A polivinil-pirrolidonnal stabilizált cink-ferrit nanorészecskék: A) beszárított állapotban; B) vizes közegben; C) a két különböző módszerrel előállított minta mágneses elválaszthatósága

A bepárlás útján készített, polivinil-pirrolidon (PVP) által stabilizált kompozit 50 mg/g (5 m/m%) mennyiségben tartalmazott cink-ferritet, amelynek 100 mg mennyiséget 5 ml desztillált vízben diszpergálva, 1 mg/ml cink-ferrit koncentrációt lehetett elérni, ezt használtuk az MRI-tesztek során.

Az MRI területén a minták minőségi paraméterei meghatározzák a nanorészecskék viselkedését a különböző képalkotási szekvenciák során [73]. A kontrasztanyagként alkalmazott nanorendszerekben az üledékképződés, az aggregáció vagy a stabilitás és a kontrollálatlan méretnövekedés kritikusán rontja a készítmény hatékonyságát. Ezen előfordulások a mágneses tér inhomogenitásához vezetnek, következésképpen rontva a képalkotási folyamatot. A ferrit nanorészecskék kolloid stabilitását és hidrodinamikai átmérőjének időbeli változását dinamikus fényszórás méréssel (DLS) követtük nyomon 3,5 órás mérési sorozat keretében. Az eredmények rávilágítottak, hogy a két különböző módszerrel szintetizált minta stabilitása és méreteloszlása kismértékben eltér egymástól (29. ábra; 1.sz. melléklet, 2. ábra). A  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. minta a kisebb hidrodinamikai sugárral rendelkező részecskéket mutatott, míg a  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. minta nagyobb méreteket eredményezett.



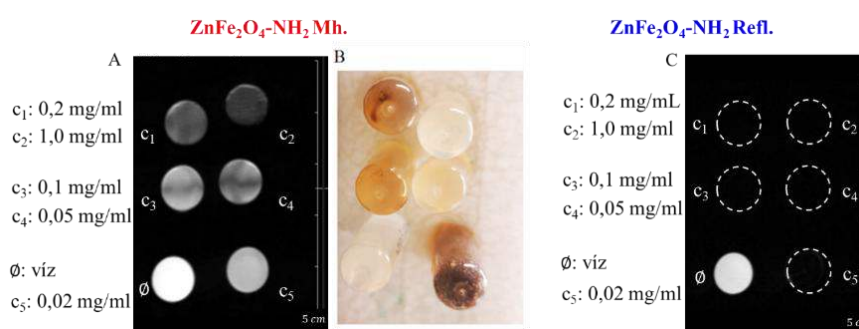
29. ábra: A méreteloszlás időbeli eltolódása a  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. és a  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. mintákban

### 5.1.1. A cink-ferrit minták *in vitro* MRI-mérése

Az *in vitro* MRI-mérések célja, hogy információt kapjunk arról, hogy a minta hogyan viselkedik oldat fázisban nagy mágneses tér alkalmazása mellett, valamint megvizsgálhatjuk az anyag felhasználási módját (pozitív (világos) vagy negatív (sötét) kontrasztanyag) [134].

Az MRI-mérések során a Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézetében kutató kollégák voltak segítségünkre. A 30/B. ábrán szemléltettük, hogy a mágneses nanorészecskék hogyan reagálnak a mágneses térre. Szerettük volna megvizsgálni azt, hogy az MRI-készülékbe helyezve a fenti szeparációs jelenség, amelyet ugyancsak mágneses térrel idéztünk elő (30/A és C. ábra), milyen mértékben jelentkezik. Ennek megfelelően *in vitro* MRI-mérések is történtek öt különböző ferritkoncentráció (0,02; 0,05; 0,1; 0,2 és 1 mg/ml) alkalmazásával, vizet használva kontrollként.

Az eredmények az mutatták, hogy a  $ZnFe_2O_4-NH_2$  Mh. mintáknál erős mágneses tér hatására üledékképződés volt megfigyelhető (30/B. ábra), ami lokálisan változó ferrittartalmat és ezáltal a mágneses tér inhomogenitását okozta. Annak köszönhetően, hogy a részecskék a mágneses tér hatására kiülepedtek, az MRI-felvételeken egyik minta esetében sem volt tapasztalható jelkiesés a  $ZnFe_2O_4-NH_2$  Mh. kontrasztanyagot vizsgálva (sötét terület). Ez azt jelenti, hogy nem jelentkezett a szuperparamágneses kontrasztanyagokra jellemző T2-súlyozott jelvesztés. A jelvesztés hiánya desztillált víz (negatív kontroll) esetében is hasonló eredményt mutatott.



30. ábra: A  $ZnFe_2O_4-NH_2$  minták vizes diszperziójában felvett MRI-képe.

A)  $ZnFe_2O_4-NH_2$  Mh. minták különböző koncentrációkban adott MRI-jele;

B) A kiülepedett minták; C) A  $ZnFe_2O_4-NH_2$  Refl. MRI-ben adott homogén jele.

Mivel a nanorészecskék mágneses tér hatására kiülepedtek, ezért a folyadékfázisban nem maradt olyan diszpergált részecske, amely lokális inhomogenitást okozhatna a vízmolekulák

protonjai körül. Ennek következtében a mérhető rádiófrekvenciás jel megmaradt, és a felvételeken hiperintenzív (világos) területként jelent meg. A ferritkoncentráció növelésével a jelintenzitás kismértékű csökkenése volt tapasztalható, ami a részecskék részleges kiülepedésével és a szuszpenzióban maradó frakció hatásával magyarázható (30/A. ábra)

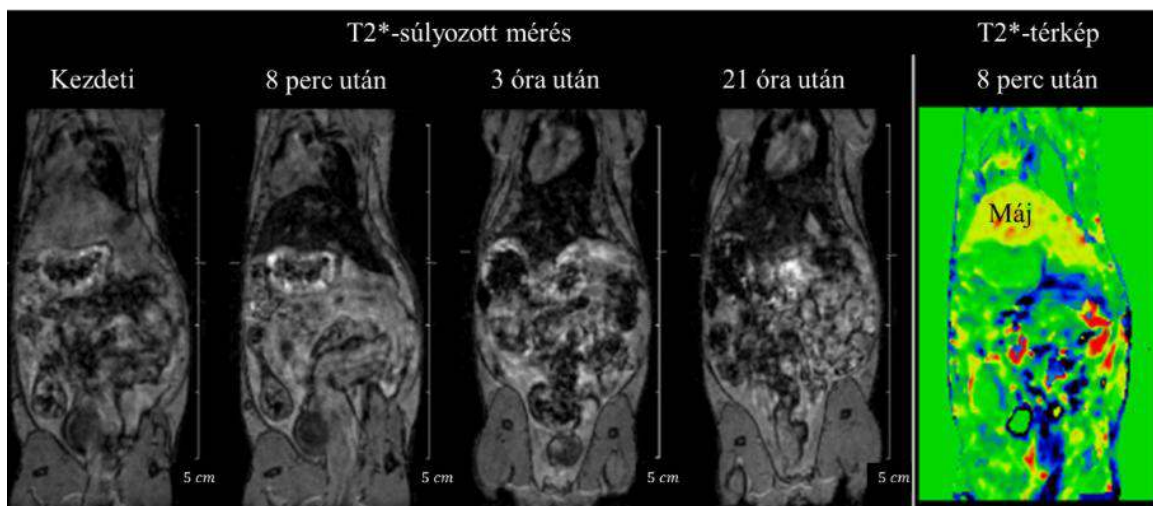
A mikrohullámú szintézissel előállított mintával ellentétben a  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. mintáról elmondható, hogy nagyon pozitív eredményeket produkált, ugyanis T2-súlyozott jelvesztést mutatott, amely elvárás a T2 típusú kontrasztanyagok esetében (30/C. ábra, szaggatott körvonallal jelölt területek). A jelenség annak köszönhető, hogy a nanorészecskék nem ülepedtek ki az MRI-készülékben, hanem stabil kolloidrendszert alkotva, paramágneses tulajdonságuk révén hatékonyan növelték a lokális mágneses tér inhomogenitását, ami karakteres negatív kontrasztot eredményezett.

Az *in vitro* vizsgálatok további célja az volt, hogy megállapíthassuk azt, hogy melyik az a legkisebb ferritkoncentráció a vizes alapú kolloidra vonatkoztatva, amelyet, mint kontrasztanyagot felhasználva, jól észlelhető T2-súlyozott jelvesztést eredményez (negatív kontrasztanyag). Megállapítható, hogy már a legalacsonyabb ferritkoncentráció ( $c = 0,02$  mg/ml) is elegendő a megfelelő kontraszthatáshoz, ami biológiai szempontból különösen kedvező a potenciális toxicitás minimalizálása érdekében. Eredményeink és tapasztalataink alapján tehát a  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. minta bizonyult a legalkalmasabbnak a későbbi *in vivo* kísérletek elvégzéséhez.

### 5.1.2. A $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Refl. minta *in vivo* MRI-mérése

Az *in vivo*, élő szervezetben elvégzett MRI-vizsgálatok során a nanorészecskéket tartalmazó szuszpenziót az egér farokvénáján keresztül juttatták be a kollégáink a vérkeringésbe. Az *in vitro* vizsgálatok során megállapítottuk, hogy már 0,02 mg/ml ferritkoncentráció elegendőnek bizonyult ahhoz, hogy kisállatoknak beadva értékelhető MRI-felvételek készüljenek. A kisállat-kísérlet során az egérnek 1,3 mg/testtömeg-kilogramm dózist adtak be a Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézetében dolgozó kollégák. A beinjektált nanorészecskék mennyisége alacsonyabb volt, mint az irodalomban fellelhető dózis (pl. a Feridex human dózisa 0,56 mg/testtömeg kg, mely az egér esetében 6,9 mg/testtömeg kg [58,135]; a Resovist human dózisa 0,45 mg/testtömeg kg [136], mely 5,55 mg/testtömeg kg egér dózissal felel meg [135]), ennek ellenére a hipointenz szövetek, azaz olyan szövetek, amelyek alacsonyabb jelintenzitást mutatnak,

mint a környező szövetek (negatív kontrasztanyag = sötét szín), jól elkülönültek. A farokvénába történő befecskendezést követően a nanorészecskék kezdetben eloszlottak a keringési rendszerben, majd célzottan a májban és a lépben halmozódtak fel. A  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. minta legalább 21 órán keresztül kimutatható volt ezekben a szervekben (31. ábra).



31. ábra: A kontrasztanyag-követés (T2\*-súlyozott) felvételei egy egérről 4 különböző időpontban [118]

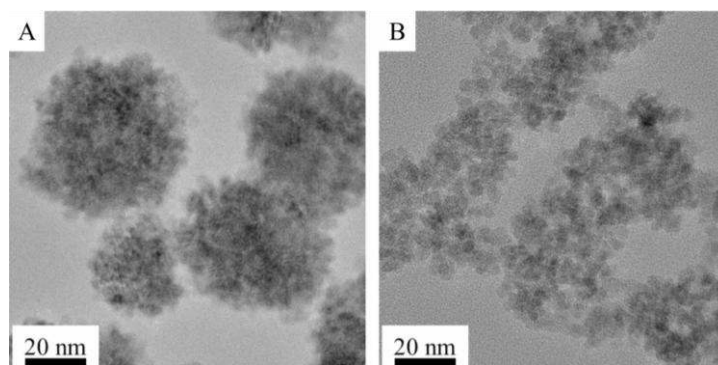
Megvizsgálva a 31. ábrát, mely a kontrasztanyag követését mutatja be a szervezetben, látható, hogy a nanorészecskék más szervekben nem halmozódtak fel. Felvételek készültek az injekció beadása előtt, valamint 8 perccel, 3 órával és 21 órával az injekció beadása után. A T2\* értékeinek változása az első 8 percben lett meghatározva (31. ábra, 5. kép), amely jól mutatja a kontrasztanyag felhalmozódását a májban.

Annak ellenére, hogy az általunk szintetizált amin-funkcionalizált cink-ferrit ( $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl.) nanorészecskék átlagos részecskemérete ( $47 \pm 14$  nm) meghaladja a kereskedelmi forgalomban elérhető szuperparamágneses vas-oxid kontrasztanyagok méretét (10-50 nm), a májban mutatott megfelelő retenciós idejük igazolja alkalmazhatóságukat MRI-kontrasztanyagként.

## 5.2. Mágneses tulajdonságú mangán-ferrit nanorészecskék jellemzése

Az 5.1. fejezetben kitértem arra, hogy az MRI-kontrasztanyagként alkalmazott nanorészecskék esetében a kis részecskeméret mellett a kolloidstabilitás is kulcsfontosságú az ülepedés, valamint az aggregáció megakadályozása érdekében, emiatt stabilizátorok (pl. biokompatibilis polimerek, bevonatok) alkalmazására van szükség. A PVP stabilizátor mellett egy másik felületmódosító anyagot, a kálium-hexaciano-ferrát ( $K_3[Fe(CN)_6]$ ) komplexképzőt alkalmaztunk, abból a célból, hogy növeljük a mangán-ferrit részecskék biokompatibilitását. A komplexképző és a vas(III)-ionok közötti reakció eredményeként poroszkék (PB) bevonat alakítható ki a részecskék felületén, olyan védőréteget eredményezve, amely gátolja nehézfémionok kioldódását.

Munkám során elvégeztem a mangán-ferrit poroszkékkal történő bevonatolását. A bevonat jelenlétének és hatékonyságának bizonyítása érdekében összehasonlító vizsgálatokat végeztünk az amin-funkcionalizált, poroszkék bevonattal ellátott ( $PB-MnFe_2O_4-NH_2$ ) és a bevonat nélküli, amin-funkcionalizált mangán-ferrit ( $MnFe_2O_4-NH_2$ ) mintákon. Először a minták morfológiai jellemzését végeztük el nagyfelbontású transzmissziós elektronmikroszkóp (HRTEM) segítségével. A kapott felvételeken látható az, hogy a mangán-ferrit minták morfológiai jellemzői eltérőek (32. ábra).

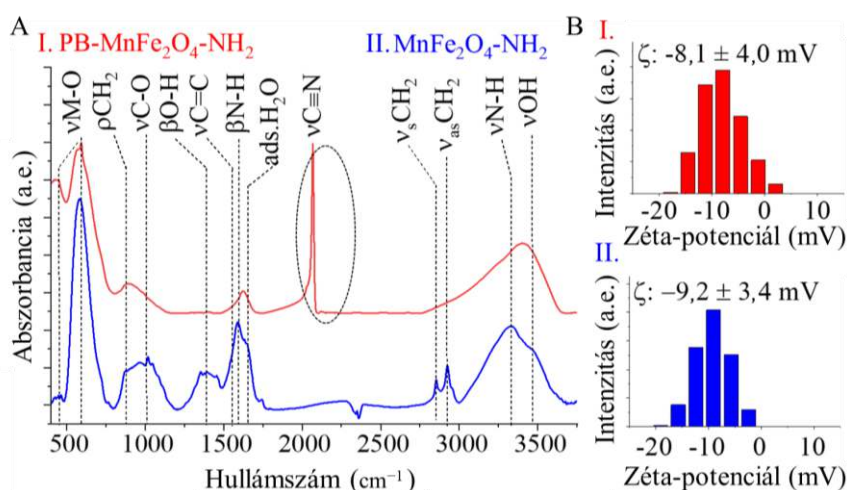


32. ábra: A  $MnFe_2O_4-NH_2$  (A) és a  $PB-MnFe_2O_4-NH_2$  (B) részecskék szerkezetének HRTEM felvétele

Ahogy azt fentebb részleteztük (4.1. fejezet) a mangán-ferrit nanorészecskék gömb alakú aggregátumokká kristályosodnak, a primer részecskék mérete  $6 \pm 2$  nm volt (XRD-vel mért). A gömb alakú nanoklaszterek komplexképző alkalmazásával széteshetnek, melyet tökéletesen szemléltet a poroszkékkal bevont minta ( $PB-MnFe_2O_4-NH_2$ ) HRTEM felvétele

(32/B. ábra), mely a kristallitok közötti vonzóerők gyengítésével és elektrosztatikus stabilizálással akadályozza meg az aggregációt.

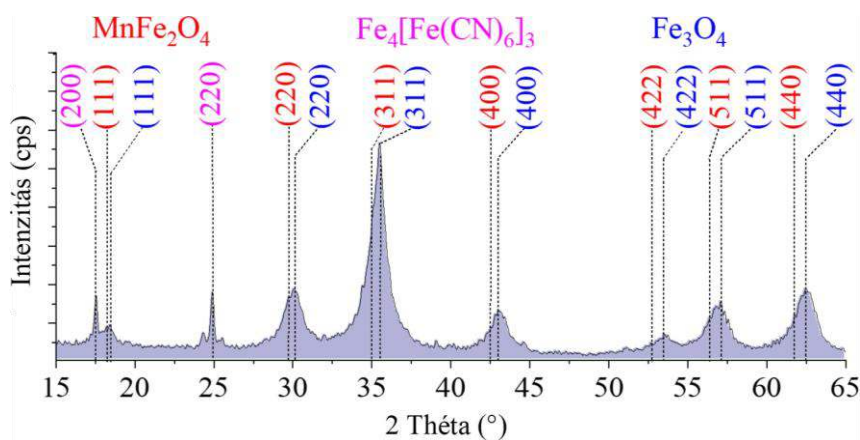
A felületen található funkciócsoportok, valamint a poroszkék jelenlétének bizonyítására FTIR készülék segítségével mérést végeztünk (33. ábra). Az FTIR spektrumon jól megfigyelhetők  $587\text{ cm}^{-1}$  és  $458\text{ cm}^{-1}$  hullámszámértéknél a kristályrács tetraédes és oktaédes pozícióiban található oxigén- és fém-ionok közötti kötések vegyértékrezgési sávjai. A  $890\text{ cm}^{-1}$  hullámszámérték a  $-\text{CH}_2$  deformációs rezgéshez tartozik, amely az  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  ko-precipitációs szintéziséből származó adszorbeált szerves vegyületek, etanolamin vagy etilén-glikol jelenléte miatt következett be. A kialakult  $\nu\text{C-O}$  nyújtó, a  $\beta\text{OH}$  és  $\nu\text{OH}$  rezgési sávok ( $1100\text{ cm}^{-1}$ ,  $1390\text{ cm}^{-1}$  és  $3481\text{ cm}^{-1}$ ) az adszorbeált etilén-glikolból származnak. Az  $1627\text{ cm}^{-1}$  és  $3320\text{ cm}^{-1}$  hullámszámnál lévő sávok jelenléte az amin funkciócsoportok rezgéséből származik, valamint az adszorbeált szerves molekulák miatt  $\text{C}=\text{C}$  rezgési sáv ( $1583\text{ cm}^{-1}$ ) is azonosításra került. Az adszorbeált vízmolekulák (ads.  $\text{H}_2\text{O}$ ) jelenléte egy rezgési sávot eredményez  $1662\text{ cm}^{-1}$ -nél, illetve az alifás és aromás  $\text{C-H}$  kötések szimmetrikus és aszimmetrikus rezgései  $2850\text{ cm}^{-1}$  és  $2930\text{ cm}^{-1}$  hullámszámértéknél mutatnak intenzitást [56]. A fentebb részletezett jellegzetes sávok mellett, ami a ferrit nanorészecskékre jellemző, a  $\text{PB-MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  spektrumán megtalálható a  $\text{C}\equiv\text{N}$  vegyértékrezgés sávja is nagy intenzitással,  $2200\text{-}2300\text{ cm}^{-1}$  hullámszámértéknél, mely a cianocsoportot jelöli, vagyis a poroszkék (PB) jelenlétére utal [56].



33. ábra: A poroszkék jelenlétének bemutatása: A) a minták FTIR spektrumai, a poroszkéket a  $\text{C}\equiv\text{N}$  vegyértékrezgés mutatja  $2200\text{-}2300\text{ cm}^{-1}$  hullámszám között; B) a minták zéta-potenciálja

A mágneses nanorészecskék felületén található hidroxil- és amin funkciós csoportok hozzájárulnak ahhoz, hogy a készített termék jó diszpergálhatóságot mutasson poláris oldószerben, például vízben. Az  $-NH_2$  és  $-OH$  csoportok protonálódási és deprotonálódási folyamatai hozzájárulnak a nanorészecskék felületi töltésének változásához, ezáltal befolyásolva zéta-potenciáljukat. Az amin-funkcionalizált mangán-ferrit desztillált vízben mért zéta-potenciálja  $-9,2 \pm 3,4$  mV volt (33/B, II. ábra). A  $PB-MnFe_2O_4-NH_2$  átlagos zéta-potenciálja  $-8,1 \pm 4$  mV volt, ami nagyon hasonló a poroszkék-mentes mangánferritéhez (33/B, I. ábra). A mérsékelt zéta-potenciál miatt az elektrosztatikus stabilizáció nem elegendő ahhoz, hogy a kolloid rendszer hosszú ideig stabil maradjon a kolloid stabilitás biztosítása érdekében, ezért sztérikus stabilizációt alkalmaztunk polivinil-pirrolidon (PVP) segítségével.

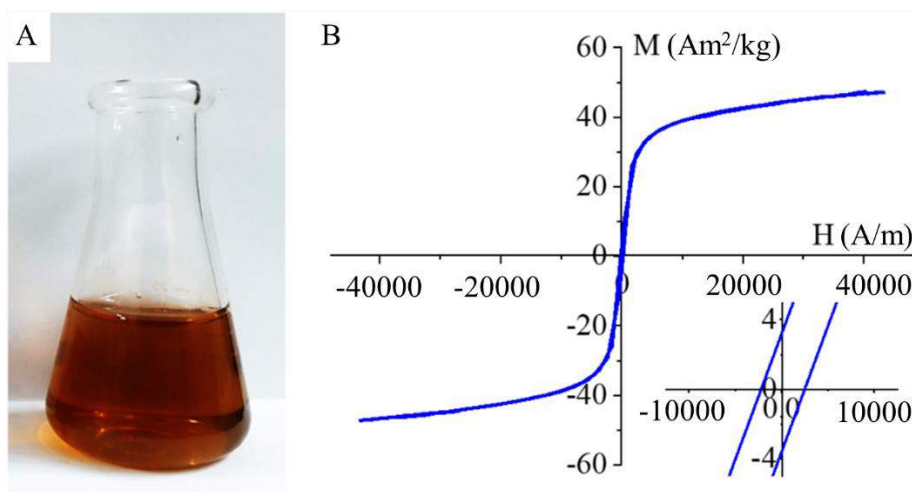
A  $PB-MnFe_2O_4-NH_2$  minta esetében a poroszkék jelenlétének egyértelmű alátámasztására röntgendiffrakciós (XRD) mérések is készültek (34. ábra). A  $PB-MnFe_2O_4-NH_2$  diffrakciós mintázata a jacobitra ( $MnFe_2O_4$ ) jellemző fázist mutatja, amelyek  $18,2^\circ$  (111),  $29,8^\circ$  (220),  $34,9^\circ$  (311),  $42,8^\circ$  (400),  $52,8^\circ$  (422),  $56,4^\circ$  (511) és  $61,7^\circ$  (440) két théta foknál található. A XRD segítségével nem csak fázisazonosítást tudunk elvégezni, hanem azt is meg tudjuk állapítani, hogy hány tömegszázalékban alakult ki a kívánt fázis. A mangán-ferrit mennyisége 43 tömegszázalék volt (PDF 74–2403). Egyéb csúcsok  $17,6^\circ$  (200) és  $24,9^\circ$  (220) két théta fokon helyezkednek el, amelyek a porosz kékhez tartoznak. A vizsgált  $PB-MnFe_2O_4-NH_2$  mintában 7,3 tömegszázalékos mennyiségben (PDF 73–0687) volt jelen [56]. Gögen és munkatársai szintén megfigyelték ezeket a reflexiókat a poroszkékkel bevont magnetit nanorészecskék esetében:  $17,40^\circ$  és  $24,76^\circ$  ( $2\Theta$  fok) [137].



34. ábra: A  $PB-MnFe_2O_4-NH_2$  minta röntgendiffraktogramja, valamint a mintában jelen lévő kristályfázisok: magnetit (kék), a mangán-ferrit (piros) és a porosz kék (rózsaszín)

A ferritminta mágnesezettségi görbéje 303 K-en, 10 000 Oe (795 000 A/m) mágneses tér mellett, rezgőminta magnetométerrel (VSM) végeztük el. A telítési mágnesezettség ( $M_s$ ) elérte a 44 emu/g értéket (35/B. ábra). Ez az érték kisebb, mint a tömbi  $MnFe_2O_4$  esetében közölt mágnesezettség (77 emu/g) [138,139].

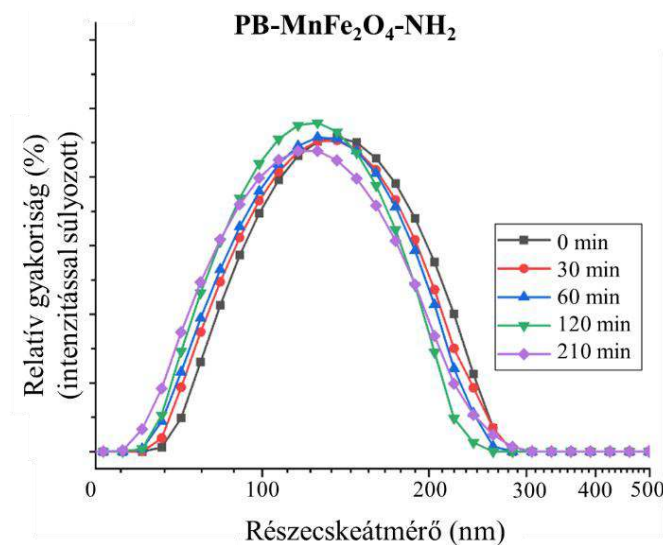
Az eltérés a nanorészecskék megnövekedett felület-térfogat arányából ered, a részecskék felszínén a rácshibák miatt a spinek iránya eltér a belső mag rendezett irányától, így azok nem adódnak hozzá a mérhető mágnesezettséghez. A mágnesezettségi görbe egy nagyon kis hiszterézis hurkot mutat alacsony koercitivitással ( $H_c$ ) és alacsony maradék mágnesezettséggel ( $M_r$ ), amint az a 35/B. ábra beillesztett részén is látható. Az  $MnFe_2O_4-NH_2$  minta  $H_c$  (4138 A/m) és  $M_r$  ( $3,7 \text{ Am}^2/\text{kg}$ ) értékei kicsik, ami a szobahőmérsékleten mutatott lágy ferromágneses jelleget jelzi, mivel ezek a mennyiségek  $8,9 \text{ Am}^2/\text{kg}$  és  $5\,570 \text{ A/m}$  alatt vannak [56].



35. ábra: A PVP mátrixba stabilizált mangán-ferrit részecskék: A) stabil vizes közegű kolloidrendszerben diszpergálva, B) VSM görbe

A polivinil-pirolidonnal stabilizált nanorészecskék kolloid stabilitásának vizsgálatához DLS mérések lettek elvégezve desztillált vízben  $\text{pH} = 6,1$  értéken. A méréshez 10 mg PVP mátrixba ágyazott PB- $MnFe_2O_4-NH_2$  részecske állt rendelkezésre, mely 2 ml desztillált vízben lett diszpergálva. Az eredmények azt mutatták, hogy a poroszkéket tartalmazó mangán-ferrit minta stabil kolloid oldatot képzett vizes közegben (36. ábra). A DLS készülékkel megmértük az átlagos hidrodinamikai átmérőjét is a részecskéknek, mely  $140 \pm 2 \text{ nm}$  volt (átlag  $\pm \text{SD}$ ), amely az idő múlásával csak kismértékben változott. Az

eredmények azt mutatják, hogy a kolloid fázisban nem történt lényeges változás a 3,5 órás vizsgálat során.



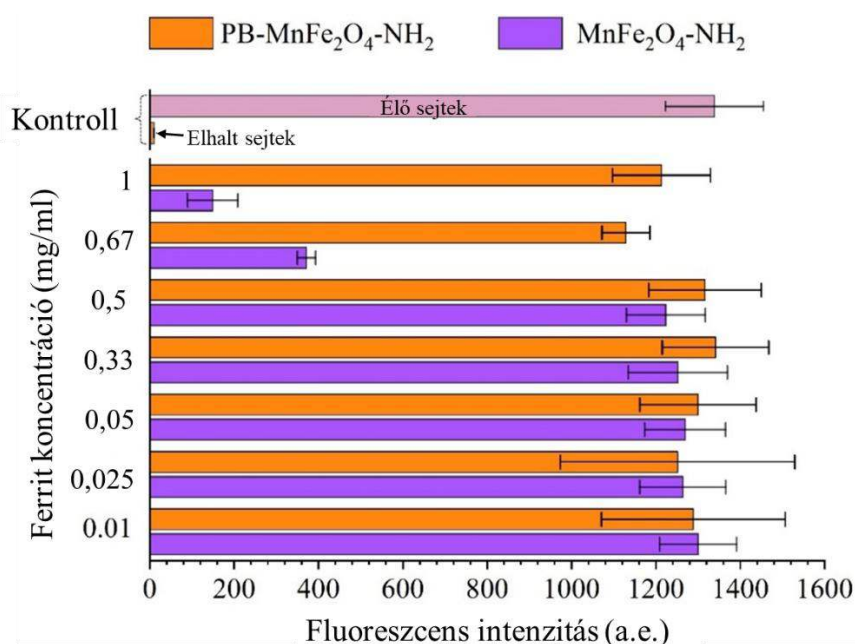
36. ábra: A PVP polimerrel stabilizált PB-MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> minta kolloid stabilitásának vizsgálata

Az elvégzett vizsgálatok igazolták, hogy a kolloid szuszpenzió a felhasználást megelőző három órában stabil marad, megfelelően ezzel a stabilitási követelményeknek. A kontrasztanyag PVP hordozóban szárítva nagyon hosszú ideig megőrzi stabilitását, amely a polimer felhasználása előtt azonnal és gyorsan feloldható, ez szterikus stabilitást biztosít a vizes közegben diszpergált nanorészecskék számára. A részecskék felületén adszorbeált polimer molekulák láncai megakadályozzák, hogy a nanorészecskék közeledjenek egymáshoz és aggregálódjanak a van der Waals-erő távolságán belül.

### 5.2.1. A mangán-ferrit minták *in vitro* MRI-mérése és toxikológiai vizsgálata

A nemzetközi szakirodalmakban közölt publikációk alapján ismert az a jelenség, hogy a mangán nagyobb dózisban neurotoxikus tünetekhez vezet a felszabaduló mangán ionok miatt, azaz manganizmust okoz. A manganizmus a Parkinson-kórhoz hasonló tünetekkel jár, ezek neurológiai és mozgásszervi szimptomák, úgy mint a járászavar, fájdalmas izomgörcs, vagy a beszédzavar [140]. Mivel a mangán ionok felszabadulása egy bizonyos mennyiségen túl egészségügyi kockázatot jelent, toxikológiai vizsgálatokat végeztünk abból a célból, hogy teszteljük a poroszkék bevonattal rendelkező nanorészecskék élettani hatásait.

Annak érdekében, hogy megvizsgáljuk a poroszkék bevonattal ellátott mangán-ferrit (PB-MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>) élő sejtekre gyakorolt élettani hatását, összevetettük a poroszkéket nem tartalmazó mangán-ferrittel (MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>). A nanorészecskék toxicitásának összehasonlítása Alamar Blue tesztek segítségével történt [141]. Az élő és elhalt sejtek Alamar Blue tesztel való kimutatása azon alapul, hogy az élő sejtek redukáló környezete színreakciót, illetve fluoreszcens jelet mutat a festékkel. A rezaurin az élő sejteknek köszönhetően redukálódik fluoreszcens resorufinná, amely fluoreszcencia spektroszkópiás vizsgálattal mérhető. A toxikológia vizsgálatokat HEK293 (humán embrionális vesesejt) sejteken végeztük, amelyeket DMEM táptalajban, valamint vizes közegben 24 órán keresztül tenyésztettünk, melyek a kontrollminták voltak (37. ábra). A víz kiváló közeg a negatív kontrollminta előállítására (piros oszlop), mivel az alapvető tápanyagok hiánya miatt a sejtek pusztulása rövid időn belül bekövetkezik. Ezzel szemben a HEK293 sejtek növekedését és fenttartását a tápanyagban gazdag DMEM táptalaj biztosította, mely gátolta a sejtpusztulást (pozitív kontrollminta, rózsaszín oszlop). A nanorészecskéket, melyeknek nem ismertük toxicitását, DMEM táptalajban tenyésztett sejteken teszteltük. A két kontrasztanyag-mintát 1 mg/ml és 0,01 mg/ml ferritkoncentráció tartományban vizsgáltuk.

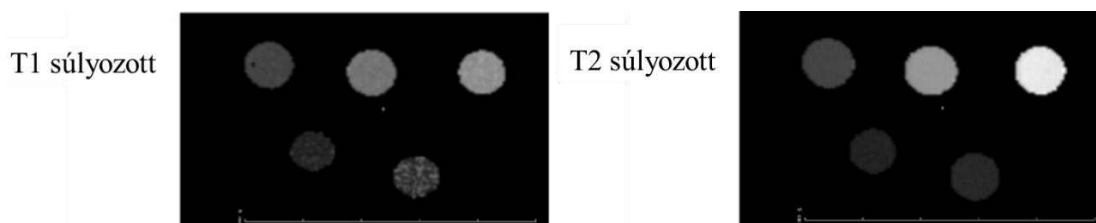


37. ábra: Az Alamar Blue fluoreszcens vizsgálat eredményei HEK293 sejteken

A kontrollmérések szignifikáns különbséget mutattak a sejtnövekedést támogató DMEM tápoldatban tenyésztett sejtek és a sejthalált indukáló, vízben tenyésztett sejtek között. A hagyományos MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> részecskéket (kék oszlopok) összehasonlítottuk a PB-

MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> mintákkal (narancssárga oszlopok) (37. ábra). A MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> részecskék PB bevonata jelentősen javította a HEK293 sejtek életképességét a hagyományos MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> mintához képest (0,5 mg/ml-nél nagyobb koncentrációk esetén szembetűnő), amit az összes vizsgált ferritkoncentrációnál mért magasabb RFU (relatív fluoreszcencia egység) értékek bizonyítottak, melyek közvetlenül korrelációt mutatnak a sejtek életképességének növekedésével. Összegezve a fentebb leírtakat, megállapítható, hogy a poroszkéssel kezelt mangán-ferrit esetében nem volt jelentős mértékű csökkenés az életképes sejtek számában. Ennek alapján a kálium-hexacianoferrát komplexképzővel kialakított poroszkék bevonat hatékonyan bizonyul az MRI-kontrasztanyagok toxicitásának jelentős mértékű csökkentésére.

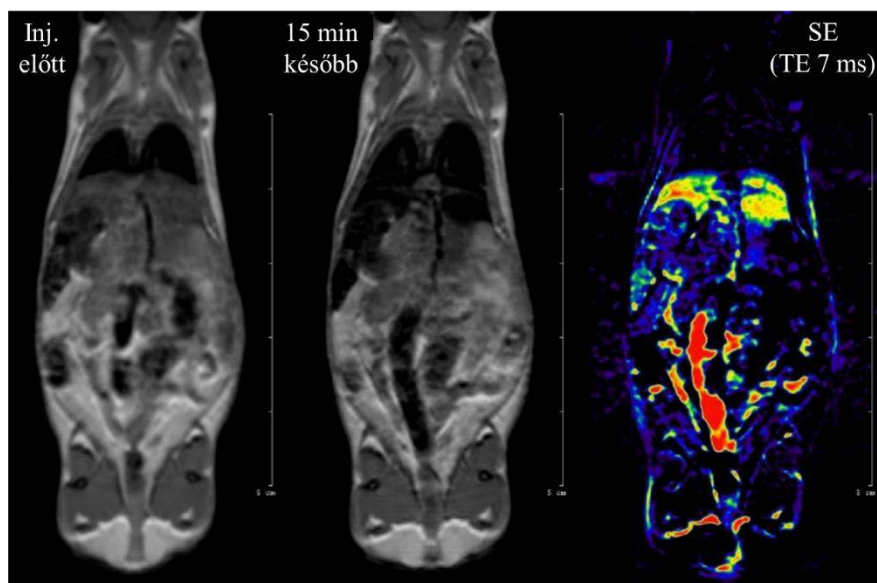
A sikeres PVP-vel és poroszkéssel bevont mangán-ferrit mintáknál első lépésként *in vitro* MRI-méréseket végeztünk öt különböző ferritkoncentrációt alkalmazva (0,01, 0,02, 0,05, 0,1, 0,2 mg/ml). A mintákat desztillált vízben hígítottunk, 2-2 ml-es Eppendorf csövekbe öntöttük és mintatartóba helyeztük. Az *in vitro* vizsgálatok során a PB-MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> minták túlnyomórészt T2-súlyozott jelvesztést mutattam (38. ábra), elhanyagolható T1-súlyozott hatással [56].



38. ábra: A PB-MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> minta különböző ferritkoncentrációi *in vitro* MRI-vizsgálatokban

### 5.2.2. A mangán-ferrit minták *in vivo* MRI-mérése

A PB-MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> minta *in vivo* MRI-vizsgálatokban is kipróbálásra került az *in vitro* mérések kiemelkedő eredményei miatt (38. ábra). A vizsgálatokhoz 1 mg/ml ferritkoncentrációjú mintát használtunk fel (37. ábra alapján), amelyet az egér farokvénájába intravénásan, 6,55 mg/testtömeg kg dózisban adtunk be. Az vizsgálat kezdeti pillanatában az egér májában és lépében azonnali felhalmozódás volt megfigyelhető (39. ábra), 15 perc után, az injekció beadását követően a jelintenzitás jelentősen csökkent az elővizsgálathoz képest.



39. ábra: Az egér T2-súlyozott vizsgálata 2 különböző időpontban a PB-MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> injekció beadása előtt és 15 perccel az intravénás injekció után.

A legnagyobb változás a bélmozgásból (vörös terület) és ezen kívül a nanorészecskék májban történő felhalmozódásából (sárga terület) származik. Ez arra utal, hogy a PB-MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> részecskék gyorsan felhalmozódtak a májban és a lépben, ezért alkalmazhatók az említett szervek képalkotó diagnosztikájára. Más szervek nem halmozták fel a nanorészecskéket az vizsgálatok szerint.

## VI. Összefoglalás

Disszertációm során 18 amin-funkcionalizált ferrit részecskét állítottam elő három különböző módszerrel, melyek a ko-precipitáció, mikrohullámú- és szolvotermális szintézisek voltak. Célom az volt, hogy az említett részecskéket különböző módszerekkel jellemezve, megtaláljam azokat a részecskéket, melyek MRI-kontrasztanyagként hasznosíthatóak.

A szolvotermális módszerrel előállított minták túl nagy aggregátumokat képeztek, 100 – 350 nm részecskeátmérővel rendelkeztek, mely gyorsabb ülepedést, valamint kontrasztanyagként való alkalmazása rövid keringési időt eredményezne, ezáltal kizártuk a további vizsgálatokból. A ko-precipitációs (Refl.) és mikrohullámú (Mh.) szintézissel készült minták kisebb aggregátumokat eredményeztek (41–88 nm), primer részecskéik mérete 4–15 nm között mozgott.

Az XRD mérések többségében tiszta ferrit spinell fázist azonosítottunk a  $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. minta kivételével, amelyben kadmium-oxid szennyező volt jelen. Az FTIR vizsgálatok bizonyították, hogy a mintákban a ferritekre jellemző sávokon kívül amin-funkciós csoportok is sikeren kialakultak, ami megerősíti az etanol-aminnal való sikeres funkcionalizálást.

Zéta-potenciál méréseknél a ko-precipitációval előállított cink-ferrit ( $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl.) minta mutatta a legjobb kolloid stabilitást ( $-23,8 \pm 4,4$  mV), a többi minta stabilitása alacsonyabb volt, és a minták viszonylag gyorsan leülepedtek (1.sz. melléklet).

Mágneses tulajdonságok vizsgálatánál a kobalt- és a mangán-ferrit mintacsoportok mutatták a legkiemelkedőbb mágneses telítettséget, viszont gyenge ferromágneses viselkedést is mutattak. A nagyon alacsony maradó mágnesezettség ellenére nem volt aggregáció a mangán-ferrit esetében, sem a PVP-vel történő stabilizálás után. A cink- és kadmium minták paramágneses tulajdonságokat mutattak szobahőmérsékleten.

A nanorészecskék MRI-kontrasztanyagként való alkalmazhatóságának kritériumai (kis részecskeméret, paramágnesesség, biokompatibilitás) alapján a cink-ferrit minták és a ko-precipitációval előállított mangán-ferrit minta emelkedett ki. A cink-ferrit mintáknak a többi ferrithez képest ( $\text{Cd}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Mn}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$ ) alacsony mértékű a citotoxicitása, valamint  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. és  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. minták egyaránt paramágneses viselkedést

mutattak a VSM mérések alkalmával, ezért mind a két mintát teszteltük MRI-kontrasztanyagként. A mangán-ferrit esetében is csak mérsékelt toxikus hatásról számoltak be a tanulmányok, ezért a  $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. minta alkalmazhatóságát is megvizsgáltuk képalkotó diagnosztika területén. A minták stabilizálását PVP és PVP/PB bevonattal láttuk el.

A cink-ferrit *in vitro* MRI-vizsgálatánál a PVP-polimerrel stabilizált, ko-precipitációval előállított minta ( $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl.) homogén MRI-jelet produkált, jelezve a kitűnő kolloid stabilitást az erős mágneses térben is, és alkalmasnak bizonyult az *in vivo* kísérletekre. Ezzel szemben a mikrohullámú minta üledéket képzett, így csak a  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. mintát teszteltük *in vivo* MRI-vizsgálatokban. Az említett mintát injektáltuk be egy egér farokvénáján keresztül. A mintánk negatív kontrasztanyagként (jelvesztés, T2 kontraszt) működött. A nanorészecskék a májban és a lépben halmozódtak fel 21 óras jelenléttel, és jelentős negatív kontrasztot eredményeztek, lehetővé téve az említett szövet MRI-módszerrel történő leképezését.

A mangán-ferrit *in vitro* MRI-vizsgálatoknál kiderült, hogy a minták polivinil-pirolidonnal és poroszkékkal (PB) történő bevonása stabilabb részecskéket eredményezett. A mérések igazolták a T2 (negatív) kontrasztanyag jellegét. Sikeres toxikológiai tesztek is végeztünk a mangán-ferrit mintáknál. Az Alamar Blue vizsgálat azt mutatta, hogy a PVP/PB bevonatú nanorészecskék javították a HEK293, humán embrionális vesesejtek, életképességét a poroszkék komplex bevonattal nem rendelkező mintához képest. A mangán-ferrit *in vivo* MRI-vizsgálatoknál a poroszkék tartalmú nanorészecskék szintén negatív kontrasztanyagként működtek, felhalmozódás volt megfigyelhető a vesében és a májban.

## **VII. Új tudományos eredmények**

1. tézis: Megállapítom, hogy az általam szintetizált, amin-funkcionalizált, PVP mátrixba ágyazott  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl., valamint a  $\text{PB-MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. minták alkalmasak a máj leképezésére, megfelelő kontrasztú képet eredményeznek a mágneses rezonancia képalkotásban (MRI).

2. tézis: Szonokémiai eljárással vas(III)-klorid és kálium-hexacinao-ferrát reakciója útján poroszkék réteget alakítottam ki a mangán-ferrit nanorészecskék felületén, ezáltal jelentősen csökkenthető volt azok vesesejtekre gyakorolt toxicitása, ellentétben a poroszkéket nem tartalmazó  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  nanorészecskékkel.

3. tézis: Mangán-ferrit és cink-ferrit nanorészecskék polivinil-pirrolidonban történő beszárításával olyan szilárd, vízben jól diszpergálható kísérleti kontrasztanyagok állíthatók elő, amelyek esetében elkerülhető az aggregáció okozta minőségromlás, ami vizes közegű kolloidrendszerek esetében reális kockázati tényező lenne. A PVP-polimermátrixba ágyazott, beszárított mágneses nanorészecskék hosszú ideig tárolhatók anélkül, hogy számolnunk kellene az aggregáció kockázatával.

4. tézis: A  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. kísérleti kontrasztanyagokból jóval kisebb dózis ( $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$  – 1,3 mg/testtömeg kg) is elegendő volt a máj leképezéséhez és a megfelelő minőségű MRI-felvételek elkészítéséhez, mint amennyit a klinikai gyakorlatban alkalmazott SPIO alapú kontrasztanyagokból használnak (pl. Feridex – 6,9 mg/testtömeg kg; Resovist – 5,55 mg/testtömeg kg).

## Summary

During my dissertation research, I synthesised 18 amine-functionalized ferrite nanoparticles using three different methods: co-precipitation, microwave-assisted synthesis, and solvothermal synthesis. My objective was to characterize these particles using various analytical techniques to identify those suitable for use as MRI contrast agents.

Samples prepared via the solvothermal method formed excessively large aggregates, with particle diameters ranging from 100 to 350 nm. This resulted in rapid sedimentation and would lead to short circulation times *in vivo*; therefore, these were excluded from further investigation. Samples synthesised by co-precipitation (Refl.) and microwave-assisted (Mh.) methods yielded smaller aggregates (41–88 nm), with primary particle sizes ranging from 4 to 15 nm.

XRD measurements identified a pure ferrite spinel phase in most cases. The exception was the CdFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> Mh. sample, which contained cadmium oxide impurities. FTIR spectroscopy confirmed the presence of the characteristic ferrite bands. It also showed that amine functional groups formed, verifying effective functionalization with ethanolamine.

Regarding Zeta potential measurements, the co-precipitated zinc ferrite (ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> Refl.) exhibited the highest colloidal stability ( $-23.8 \pm 4.4$  mV). Other samples showed lower stability and underwent relatively rapid sedimentation.

Investigation of magnetic properties revealed that cobalt and manganese ferrite groups exhibited the most prominent saturation magnetisation, though they also showed weak ferromagnetic behaviour. Despite very low remanent magnetisation, no aggregation was observed for manganese ferrite, even after stabilisation with PVP. Zinc and cadmium samples exhibited paramagnetic properties at room temperature.

Based on MRI contrast agent criteria (small size, paramagnetism, and biocompatibility), the zinc ferrite and co-precipitated manganese ferrite samples stood out. Zinc ferrites are less cytotoxic than other ferrites ( $Cd^{2+} > Co^{2+} > Mn^{2+} > Zn^{2+}$ ). Both ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> Refl. and Mh. samples showed paramagnetic behaviour in VSM measurements; both were tested as MRI contrast agents. As studies report moderate toxicity for manganese ferrite, the MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> Refl. sample was also tested for diagnostic imaging. Samples were stabilized with PVP and PVP/PB (Prussian Blue) coatings.

In *in vitro* MRI studies of zinc ferrite, the PVP-stabilised co-precipitated sample ( $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl.) produced a homogeneous MRI signal, indicating excellent colloidal stability even in a strong magnetic field, making it suitable for *in vivo* experiments. In contrast, the microwave sample formed a precipitate; thus, only the  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. sample was tested *in vivo*. Following injection through the tail vein of a mouse, the sample acted as a negative contrast agent (T2 contrast, signal loss). The nanoparticles accumulated in the liver and spleen, remaining present for 21 hours and providing significant T2 contrast, enabling MRI mapping of these tissues.

*In vitro* MRI analysis of manganese ferrite revealed that coating the samples with polyvinylpyrrolidone and Prussian Blue (PB) resulted in more stable particles. Measurements confirmed their character as T2 (negative) contrast agents. Successful toxicological tests were also performed; the Alamar Blue assay showed that PVP/PB-coated nanoparticles improved the viability of HEK293 (human embryonic kidney) cells compared to samples without the Prussian Blue complex coating. During *in vivo* MRI studies, the Prussian Blue-containing manganese ferrite nanoparticles also functioned as negative contrast agents, with accumulation observed in the kidneys and liver.

## Köszönetnyilvánítás

Szeretném kifejezni hálámat témavezetőmnek, Dr. Vanyorek László egyetemi docensnek, hogy segítette az utamat és támogatott kutatói munkám során.

Köszönettel tartozom Pekker Péternek, a Pannon Egyetem Biomolekuláris és Vegyészmérnöki Kutatóintézet laborvezetőjének, aki a munkámhoz szükséges TEM felvételeket elkészítette. Köszönöm Dr. Kristály Ferencnek, az Alkalmazott Ásványtani Intézeti Tanszék tudományos főmunkatársának, valamint Dr. Prekob Ádámnak, a Kémiai Intézet tudományos munkatársának az XRD méréseket. Szeretném megköszönni Dr. Daróczi Lajosnak, a Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Fizikai Intézet, Szilárdtest Fizikai Tanszékén dolgozó egyetemi docensnek a VSM méréseket. Köszönettel tartozom Dr. Szigeti Krisztiánnak és Dr. Forgách Lászlónak, a Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézetében dolgozó tudományos főmunkatársának és kutató munkatársának az *in vivo* és *in vitro* MRI-méréseket.

Hálásan köszönöm a Miskolci Egyetem Kémiai Intézetében dolgozó valamennyi munkatársnak a szakmai támogatás mellett a lelki támogatást is. Köszönöm a volt és jelenlegi doktorandusz társaimnak a sok segítséget és támogató környezetet.

Külön köszönöm férjemnek, Áll Gábor Márknak, illetve családomnak és barátaimnak, akik a sikerekben, de a bukásokban is támogattak, bíztattak, ha kellett elviselték panaszkodásaimat. Köszönöm, hogy mindig számíthattam rátok!

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni Prof. Dr. Viskolcz Bélának, a Miskolci Egyetem, Anyag- és Vegyészmérnöki Kar, Kémiai Intézet igazgatójának a lehetőséget, hogy az intézet laborjaiban foglalkozhattam kutatásaimmal.

## Értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Á.M. Ilosvai**, L. Forgách, N. Kovács, F. Heydari, K. Szigeti, D. Máthé, F. Kristály, L. Daróczi, Z. Kaleta, B. Viskolcz, M. Nagy, L. Vanyorek, Development of Polymer-Encapsulated, Amine-Functionalized Zinc Ferrite Nanoparticles as MRI Contrast Agents, *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24(22), 16203; <https://doi.org/10.3390/ijms242216203> **DI**
2. **Á.M. Ilosvai**, F. Heydari, L. Forgách, N. Kovács, K. Szigeti, D. Máthé, F. Kristály, L. Daróczi, B. Viskolcz, M. Nagy, M. Németh, T. Ollár, L. Vanyorek, Development of manganese ferrite coated with Prussian blue as an efficient contrast agent for applications in magnetic resonance imaging, *Sci. Rep.* 2025, 15, 1–19; <https://doi.org/10.1038/s41598-025-98348-7> **DI**

## További, referált folyóiratban megjelent közlemények

1. P. Koska, T. Fóris, K. Gráczer, **Á. M. Állné Ilosvai**, F. Kristály, L. Daróczi, L. Vanyorek, B. Viskolcz, Application of Zinc Ferrite Nanoparticles for the Magnetic Removal of Algae That Bind Cadmium, *Nanomat.* 2026, 16 (6), 361; <https://doi.org/10.3390/nano16060361>
2. **Á. M. Ilosvai**, O. Alberti, K. Kecskés, L. Daróczi, F. Kristály, M. Nagy, B. Viskolcz, E. Szőri-Dorogházi, L. Vanyorek, Core-shell structured silver-ferrite nanoparticles for antibacterial action and magnetic removal of bacteria from aqueous media, *Sci. Rep.* 2025, 16, 3582; <https://doi.org/10.1038/s41598-025-33520-7>
3. T. B. Gerzsényi, **Á. M. Ilosvai**, F. Kristály, L. Daróczi, M. C. Owen, B. Viskolcz, L. Vanyorek, E. Szőri-Dorogházi, Investigation and Optimization of DNA Isolation Efficiency Using Ferrite-Based Magnetic Nanoparticles, *Biot. Rep.* 2025, 47, e00904; <https://doi.org/10.1016/j.btre.2025.e00904>
4. T. Fóris, P. Koska, **Á. M. Ilosvai**, F. Kristály, L. Daróczi, L. Vanyorek, B. Viskolcz, An Innovative Bioremediation Approach to Heavy Metal Removal: Combined Application of *Chlorella vulgaris* and Amine-Functionalized MgFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles in Industrial Wastewater Treatment, *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26(12), 5467; <https://doi.org/10.3390/ijms26125467>

5. F. Heydari, **Á. M. Ilosvai**, N. Kovács, D. Máthé, F. Kristály, L. Daróczi, Z. Kaleta, B. Viskolcz, M. Nagy, L. Vanyorek, L. Forgách, K. Szigeti, Solvothermal synthesis of polyvinyl pyrrolidone encapsulated, amine-functionalized copper ferrite and its use as a magnetic resonance imaging contrast agent, *PLoS One* 2025, 20(2), e0316221; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0316221>
6. T. Fóris, P. Koska, **Á. M. Ilosvai**, K. Gráczer, F. Kristály, L. Daróczi, M. Nagy, B. Viskolcz, L. Vanyorek, Amine-Functionalized Maghemite Nanoflowers for Efficient Magnetic Removal of Heavy-Metal-Adsorbed Algae, *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26(20), 10010; <https://doi.org/10.3390/ijms262010010>
7. A. F. Hatvani-Nagy, V. Hajdu, **Á. M. Ilosvai**, G. Muránszky, E. Sikora, F. Kristály, L. Daróczi, B. Viskolcz, B. Fiser, L. Vanyorek, Bentonite as eco-friendly natural mineral support for Pd/CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> catalyst applied in toluene diamine synthesis, *Sci. Rep.*, 2024, 14(1), 4193; <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54792-5>
8. **Á. M. Ilosvai**, T. B. Gerzsenyi, E. Sikora, L. Harasztosi, F. Kristály, B. Viskolcz, Cs. Váradi, E. Szőri-Dorogházi, L. Vanyorek, Simplified Synthesis of the Amine-Functionalized Magnesium Ferrite Magnetic Nanoparticles and Their Application in DNA Purification Method, *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24(18), 14190; <https://doi.org/10.3390/ijms241814190>
9. T. B. Gerzsenyi, **Á. M. Ilosvai**, G. Szilágyi, M. Szőri, Cs. Váradi, B. Viskolcz, L. Vanyorek, E. Szőri-Dorogházi, A Simplified and Efficient Method for Production of Manganese Ferrite Magnetic Nanoparticles and Their Application in DNA Isolation, *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24(3), 2156; <https://doi.org/10.3390/ijms24032156>
10. D. Dojcsák, **Á. M. Ilosvai**, L. Vanyorek, I. Gilányi, Cs. Oláh, L. Horváth, Cs. Váradi, NH<sub>2</sub>-Functionalized Magnetic Nanoparticles for the N-Glycomic Analysis of Patients with Multiple Sclerosis, *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23(16), 9095; <https://doi.org/10.3390/ijms23169095>
11. **A. M. Ilosvai**, D. Dojcsak, Cs. Váradi, M. Nagy, F. Kristály, B. Fiser, B. Viskolcz, L. Vanyorek, Sonochemical Combined Synthesis of Nickel Ferrite and Cobalt Ferrite Magnetic Nanoparticles and Their Application in Glycan Analysis, *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23(9), 5081; <https://doi.org/10.3390/ijms23095081>

## Egyéb közlemények

1. **Ilosvai M. Á.**, Vas-Oxid Nanorészecskék Szintézis Módszerének Optimalizálása, *Symposium on Polymer(s) Innovation 2024 & Energy, Mitigation, Storage: Conference booklet, (2024) 216 p. pp. 192-199., 8 p.*
2. **Ilosvai M. Á.**, Sikora E., Vanyorek L., Amin-funkcionalizált ferrit nanogömbök szintézise és felhasználása mágneses szeparációs műveletekben, *DOKTORANDUSZ ALMANACH (2023) 1 pp. 104-110., 7 p.*
3. Szegedi M., Sörös-Tölli L. M., Mentés D., **Ilosvai M. Á.**, Vanyorek L., Kvantumpontok Energiatárolási Alkalmazásai, *Symposium on Polyurethane Innovation 2023 - Conference Booklet, (2023) 230 p. pp. 208-221., 14 p.*
4. **Ilosvai M. Á.**, Vanyorek L., Fluoreszcens jelölésre alkalmazható szén kvantumpöttyök bemutatása, *Symposium on Polyurethane Innovation - SPI 2022, Conference publications, (2022) 203 p. pp. 138-147., 10 p.*
5. **Ilosvai M. Á.**, Vanyorek L., Mágneses tulajdonságú ferrit nanorészecskék szintézise és alkalmazásuk glikán-analízisben *DOKTORANDUSZ ALMANACH, (2023) 1 pp. 134-140., 7 p.*
6. M. Varga, **Á. M. Ilosvai**, E. Hornyák-Mester, K. Gráczer, B. Viskolcz, L. Vanyorek, B. Fiser, EXAMINATION OF POLYURETHANE FOAMS DOPED WITH QUANTUM DOTS, *SPI Symposium on Polyurethane Innovation: Conference program, abstracts (2022) 17 p. p. 13*
7. Varga M., Mester E., Farkas L., **Ilosvai Á. M.**, Szabó T., Kazup Á., Vanyorek L., Viskolcz B., Fiser B., Examination of Polyurethane Foams Doped with Quantum Dots, *Symposium on Polyurethane Innovation - SPI 2022, Conference publications, (2022) 203 p. pp. 60-66., 7 p.*
8. L. Vanyorek, **Á. M. Ilosvai**, E. Szőri-Dorogházi, Cs. Váradi, F. Kristály, Á. Prekob, B. Fiser, T. Varga, Z. Kónya, B. Viskolcz, Synthesis of iron oxide nanoparticles for DNA purification, *J. of Dis. Sci. and Tech. 2021, 42(5), 693-700;* <https://doi.org/10.1080/01932691.2019.1708380>
9. **Ilosvai Á. M.**, Szőri-Dorogházi E., Prekob Á., Vanyorek L., Synthesis and Characterization of Magnetic Nanoparticles for Biological Separation Methods *MATERIALS SCIENCE AND ENGINEERING: A PUBLICATION OF THE UNIVERSITY OF MISKOLC 45:1 (2020) pp. 163-170., 8 p.*

## Irodalomjegyzék

- [1] T. Quirk, There's plenty of room at the bottom, *Australas. Biotechnol.* 16 (2006) 36. <https://doi.org/10.1201/9780429500459-7/PLENTY-ROOM-BOTTOM-RICHARD-FEYNMAN>.
- [2] T. N., On the Basic Concept of "Nano-Technology," *Proc. Intl. Conf. Prod. Eng. Tokyo, Part II, 1974* (1974). <https://cir.nii.ac.jp/crid/1572261550373135488> (accessed August 9, 2025).
- [3] About Nanotechnology | National Nanotechnology Initiative, (n.d.). <https://www.nano.gov/about-nanotechnology> (accessed August 9, 2025).
- [4] S. Bayda, M. Adeel, T. Tuccinardi, M. Cordani, F. Rizzolio, The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical–Physical Applications to Nanomedicine, *Molecules* 25 (2019) 112. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25010112>.
- [5] W. Najahi-Missaoui, R.D. Arnold, B.S. Cummings, Safe Nanoparticles: Are We There Yet?, *Int. J. Mol. Sci.* 2021, Vol. 22, Page 385 22 (2020) 385. <https://doi.org/10.3390/IJMS22010385>.
- [6] C. Ferrer, J. Isasi, P. Arévalo, M. Fernández-Ramos, M. Rapp, M. Alcolea, J.F. Marco, F. Martín-Hernández, Structural and magnetic studies of NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> and NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-Silane agent samples useful for the removal of Cu<sup>2+</sup> ions, *J. Alloys Compd.* 899 (2022) 163403. <https://doi.org/10.1016/J.JALLCOM.2021.163403>.
- [7] R. Augustine, A. Hasan, R. Primavera, R.J. Wilson, A.S. Thakor, B.D. Kevadiya, Cellular uptake and retention of nanoparticles: Insights on particle properties and interaction with cellular components, *Mater. Today Commun.* 25 (2020) 101692. <https://doi.org/10.1016/J.MTCOMM.2020.101692>.
- [8] C.R. Kalaiselvan, N.D. Thorat, N.K. Sahu, Carboxylated PEG-Functionalized MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Nanocubes Synthesized in a Mixed Solvent: Morphology, Magnetic Properties, and Biomedical Applications, *ACS Omega* 6 (2021) 5266–5275. [https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.0C05382/ASSET/IMAGES/LARGE/AO0C05382\\_0008.JPEG](https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.0C05382/ASSET/IMAGES/LARGE/AO0C05382_0008.JPEG).
- [9] A. Manohar, V. Vijayakanth, S.V.P. Vattikuti, K.H. Kim, A mini-review on AFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (A = Zn, Mg, Mn, Co, Cu, and Ni) nanoparticles: Photocatalytic, magnetic hyperthermia and cytotoxicity study, *Mater. Chem. Phys.* 286 (2022) 126117. <https://doi.org/10.1016/J.MATCHEMPHYS.2022.126117>.
- [10] R. Tietze, J. Zaloga, H. Unterweger, S. Lyer, R.P. Friedrich, C. Janko, M. Pöttler, S. Dürr, C. Alexiou, Magnetic nanoparticle-based drug delivery for cancer therapy, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 468 (2015) 463–470. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2015.08.022>.
- [11] Q. Fan, Y. Guan, Z. Zhang, G. Xu, Y. Yang, C. Guo, A new method of synthesis well-dispersion and dense Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> magnetic nanoparticles for DNA extraction, *Chem. Phys. Lett.* 715 (2019) 7–13. <https://doi.org/10.1016/J.CPLETT.2018.11.001>.
- [12] A. Zadehnazari, Metal oxide/polymer nanocomposites: A review on recent advances in fabrication and applications, *Polym. Technol. Mater.* 62 (2023) 655–700.

- <https://doi.org/10.1080/25740881.2022.2129387>;WGROUP:STRING:PUBLICATION.
- [13] A.M. Ealias, M.P. Saravanakumar, A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application, IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng. 263 (2017) 032019. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/263/3/032019>.
- [14] T. Sathish, J. Giri, R. Ghodhbani, M. Al-lehaibi, A.O. Hourani, A.K. Shopati, K.T.T. Amesho, Catalytic pyrolysis of plastic waste for hydrogen and carbon nanoparticle production: A pathway to sustainable biofuels and circular economy, Energy Convers. Manag. X 27 (2025) 101048. <https://doi.org/10.1016/J.ECMX.2025.101048>.
- [15] E.I. Lysakova, A.D. Skorobogatova, A.L. Neverov, A. V. Minakov, Investigation of the effect of spherical nanoparticle additives on the properties of drilling fluids modified by carbon nanotubes, Nano-Structures & Nano-Objects 41 (2025) 101442. <https://doi.org/10.1016/J.NANOSO.2025.101442>.
- [16] M. Moshtagh, M. Servatkhah, S. Hosseini, G. Solookinejad, Magnetic core-shell nanoparticles for Hyperthermia: A numerical study of soft and hard core-shell magnetic materials in liver tissue based on dual phase lag model, Biochem. Biophys. Reports 43 (2025) 102084. <https://doi.org/10.1016/J.BBREP.2025.102084>.
- [17] L. Vanyorek, Á.M. Ilosvai, E. Szőri-Dorogházi, C. Váradi, F. Kristály, Á. Prekob, B. Fiser, T. Varga, Z. Kónya, B. Viskolcz, Synthesis of iron oxide nanoparticles for DNA purification, <https://doi.org/10.1080/01932691.2019.1708380> 42 (2019) 693–700. <https://doi.org/10.1080/01932691.2019.1708380>.
- [18] M. Jabeen, I. Nawaz, R. Qintar, M. Rahat, Eco-friendly biosynthesis of nickel oxide nanoparticles and investigation of its antibacterial and toxicological assessment, J. Indian Chem. Soc. 102 (2025) 101946. <https://doi.org/10.1016/J.JICS.2025.101946>.
- [19] A.J. Jadhav, A.D. Goswami, D.H. Trivedi, P. V. Chavan, N.L. Jadhav, D. V. Pinjari, A comprehensive review on pure and doped titanium oxide nanoparticles for photocatalytic applications, Inorg. Chem. Commun. 181 (2025) 115206. <https://doi.org/10.1016/J.INOCHE.2025.115206>.
- [20] N.K. Bajgiran, Y. Ahmadi, S. Majidi, Smart nanoparticles for responsive drug delivery in Diabetes: Advances, Challenges, and future Perspectives, Int. J. Pharm. 681 (2025) 125817. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2025.125817>.
- [21] V. Hajdu, Á. Prekob, G. Muránszky, F. Kristály, L. Daróczy, L. Harasztosi, Z. Kaleta, B. Viskolcz, M. Nagy, L. Vanyorek, Amine Functionalization Leads to Enhanced Performance for Nickel- and Cobalt-Ferrite-Supported Palladium Catalysts in Nitrobenzene Hydrogenation, Int. J. Mol. Sci. 24 (2023) 13347. <https://doi.org/10.3390/IJMS241713347/S1>.
- [22] A. Karakatsanis, K. Daskalakis, P. Stålberg, H. Olofsson, Y. Andersson, S. Eriksson, L. Bergkvist, F. Wärnberg, Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as the sole method for sentinel node biopsy detection in patients with breast cancer, Br. J. Surg. 104 (2017) 1675–1685. <https://doi.org/10.1002/BJS.10606>.
- [23] N. Gupta, P. Jain, R. Rana, S. Shrivastava, Current Development in Synthesis and Characterization of Nickel Ferrite Nanoparticle, Mater. Today Proc. 4 (2017) 342–349. <https://doi.org/10.1016/J.MATPR.2017.01.031>.

- [24] K. Poon, A. Gupta, P.M.E. Hawkins, G. Singh, Core-shell magnetic nanoparticles: Harnessing synergistic effects for MRI and magnetic hyperthermia, *Mater. Today Chem.* 44 (2025) 102533. <https://doi.org/10.1016/J.MTCHEM.2025.102533>.
- [25] M.T. Nguyen, A.F. Diaz, A novel method for the preparation of magnetic nanoparticles in a polypyrrole powder, *Adv. Mater.* 6 (1994) 858–860. <https://doi.org/10.1002/adma.19940061113>;requestedjournal:journal:15214095;wgroup:string:publication.
- [26] Magnetic Nanoparticle - Search | ScienceDirect.com, (n.d.). <https://www.sciencedirect.com/search?q=+Magnetic+Nanoparticle> (accessed February 3, 2026).
- [27] A.S. Teja, P.Y. Koh, Synthesis, properties, and applications of magnetic iron oxide nanoparticles, *Prog. Cryst. Growth Charact. Mater.* 55 (2009) 22–45. <https://doi.org/10.1016/j.pcrysgrow.2008.08.003>.
- [28] N.-K. Ilona, Szintetizált magnetit nanorészecskék méretének és alakjának szabályozása, *Kémiai és Környezettudományok Doktori Iskola*, 2010.
- [29] J. Wallyn, N. Anton, T.F. Vandamme, Synthesis, Principles, and Properties of Magnetite Nanoparticles for *In Vivo* Imaging Applications—A Review, *Pharmaceutics* 11 (2019) 601. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11110601>.
- [30] M. Kohale, H. Inamdar, K. Kokate, R. Ingale, J. Joshi, D. Singh, A. Katti, S. Polshettiwar, R. Aher, S. Kulkarni, Engineering magnetite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) nanoparticles: Controlled synthesis, surface functionalization, and multidisciplinary technological applications: a review, *prog. cryst. growth charact. mater.* 72 (2026) 100698. <https://doi.org/10.1016/j.pcrysgrow.2026.100698>.
- [31] L. Mavaddatiyan, B. Zeynizadeh, A new strategy for immobilization of copper on the Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@EDTA nanocomposite and its efficient catalytic applications in reduction and one-pot reductive acetylation of nitroarenes and also N-acetylation of arylamines, *Heliyon* 10 (2024) e35062. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35062>.
- [32] S. Singh, T. Goel, A. Singh, H. Chugh, N. Chakraborty, I. Roy, M. Tiwari, R. Chandra, Synthesis and characterization of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@PDA@Ag core-shell nanoparticles and biological application on human lung cancer cell line and antibacterial strains, *Artif. Cells, Nanomedicine Biotechnol.* 52 (2024) 46–58. <https://doi.org/10.1080/21691401.2023.2295534>;requestedjournal:journal:ianb20;journal:journal:ianb16;issue:issue:doi.
- [33] M.J. Ko, S. Min, H. Hong, W. Yoo, J. Joo, Y.S. Zhang, H. Kang, D.H. Kim, Magnetic nanoparticles for ferroptosis cancer therapy with diagnostic imaging, *Bioact. Mater.* 32 (2024) 66–97. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.09.015>.
- [34] J.R. Choi, D.M. Shin, H. Song, D. Lee, K. Kim, Current achievements of nanoparticle applications in developing optical sensing and imaging techniques, *Nano Converg.* 3 (2016). <https://doi.org/10.1186/s40580-016-0090-x>.
- [35] M. Niewczas, K.A. Stasiewicz, N. Przybysz, A. Pakuła, J. Paczesny, R. Zbonikowski, J. Dziaduszek, P. Kula, L.R. Jaroszewicz, Technology and research on the influence of liquid crystal cladding doped with magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles on light propagation in an optical taper sensor, *Adv. opt. technol.* 13 (2024) 1422695. <https://doi.org/10.3389/aot.2024.1422695>/bibtext.

- [36] B. Blasiak, D. MacDonald, K. Jasiński, F.Y. Cheng, B. Tomanek, Application of  $\text{H}_2\text{N-Fe}_3\text{O}_4$  Nanoparticles for Prostate Cancer Magnetic Resonance Imaging in an Animal Model, *Int. J. Mol. Sci.* 2024, Vol. 25, Page 10334 25 (2024) 10334. <https://doi.org/10.3390/ijms251910334>.
- [37] A.S. Drozdov, K.S. Komarova, E.N. Mochalova, E.N. Komedchikova, V.O. Shipunova, M.P. Nikitin, Fluorescent Magnetic Nanoparticles for Bioimaging through Biomimetic Surface Modification, *Int. J. Mol. Sci.* 2023, Vol. 24, Page 134 24 (2022) 134. <https://doi.org/10.3390/ijms24010134>.
- [38] M.I. Said, M.M. Abd EL-Wahab, A.M. Sadek, FeBTC MOF-Derived  $\text{Fe}_3\text{O}_4@C$  Nanocomposite: Controlled Synthesis and Application as Potential Adsorbent for Rhodamine Dye Elimination From Wastewater, *Appl. Organomet. Chem.* 39 (2025) e7869. <https://doi.org/10.1002/AOC.7869>.
- [39] J. Zhang, M. Zhou, L. Yang, B. Huang, K. Lu, H. Wen, J. Ren, Ultrasensitive electrochemical biosensor for bacteria detection based on  $\text{Fe}_3\text{O}_4@COF\text{-AuNPs}$  and triggering isothermal circular amplification, *Sensors Actuators B Chem.* 422 (2025) 136609. <https://doi.org/10.1016/J.SNB.2024.136609>.
- [40] O.M. Lemine, S. Algessair, N. Madkhali, B. Al-Najar, K. El-Boubbou, Assessing the Heat Generation and Self-Heating Mechanism of Superparamagnetic  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia Application: The Effects of Concentration, Frequency, and Magnetic Field, *Nanomater.* 2023, Vol. 13, Page 453 13 (2023) 453. <https://doi.org/10.3390/nano13030453>.
- [41] W. Wu, C.Z. Jiang, V.A.L. Roy, Designed synthesis and surface engineering strategies of magnetic iron oxide nanoparticles for biomedical applications, *Nanoscale* 8 (2016) 19421–19474. <https://doi.org/10.1039/c6nr07542h>.
- [42] D.K. Chelike, A. Alagumalai, J. Acharya, P. Kumar, K. Sarkar, S.A. Gurusamy Thangavelu, V. Chandrasekhar, Functionalized iron oxide nanoparticles conjugate of multi-anchored Schiff's base inorganic heterocyclic pendant groups: Cytotoxicity studies, *Appl. Surf. Sci.* 501 (2020) 143963. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2019.143963>.
- [43] J. Xie, C. Xu, N. Kohler, Y. Hou, S. Sun, Controlled PEGylation of monodisperse  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles for reduced non-specific uptake by macrophage cells, *Adv. Mater.* 19 (2007) 3163–3166. <https://doi.org/10.1002/adma.200701975>.
- [44] C. Kittel, *Introduction to Solid State Physics Solution Manual*, 8th Edition, 2004. <https://www.wiley.com/en-us/Introduction+to+Solid+State+Physics%2C+8th+Edition-p-9780471415268> (accessed November 23, 2025).
- [45] C.P. Bean, J.D. Livingston, Superparamagnetism, *J. Appl. Phys.* 30 (1959) S120–S129. <https://doi.org/10.1063/1.2185850>.
- [46] D. Sreelekshmi, V.S. Adarsh, R.V. Kumar, Anticancerous activity of *Annona muricata*-mediated cerium doped nickel ferrite spinel nanoparticles, *Mater. Chem. Phys.* 332 (2025) 130138. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2024.130138>.
- [47] P. V. Zemlianskii, A.L. Kustov, M.N. Timofeeva, L.M. Kustov, Microwave irradiation as an instrument for tuning of physicochemical and catalytic properties of  $M\text{Fe}_2\text{O}_4$  spinels, *Chem. Eng. Process. - Process Intensif.* 208 (2025) 110138. <https://doi.org/10.1016/j.cep.2024.110138>.

- [48] S.J. Salih, W.M. Mahmood, Review on magnetic spinel ferrite (MFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) nanoparticles: From synthesis to application, *Heliyon* 9 (2023) e16601. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16601>.
- [49] A. Soufi, H. Hajjaoui, R. Elmoubarki, M. Abdennouri, S. Qourzal, N. Barka, Spinel ferrites nanoparticles: Synthesis methods and application in heterogeneous Fenton oxidation of organic pollutants – A review, *Appl. Surf. Sci. Adv.* 6 (2021) 100145. <https://doi.org/10.1016/j.apsadv.2021.100145>.
- [50] K.K. Kefeni, T.A.M. Msagati, B.B. Mamba, Ferrite nanoparticles: Synthesis, characterisation and applications in electronic device, *Mater. Sci. Eng. B* 215 (2017) 37–55. <https://doi.org/10.1016/j.mseb.2016.11.002>.
- [51] J.A. Gomes, M.H. Sousa, F.A. Tourinho, J. Mestnik-Filho, R. Itri, J. Depeyrot, Rietveld structure refinement of the cation distribution in ferrite fine particles studied by X-ray powder diffraction, *J. Magn. Magn. Mater.* 289 (2005) 184–187. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2004.11.053>.
- [52] M. Safari, Z. Eidex, C.W. Chang, R.L.J. Qiu, X. Yang, Advancing MRI reconstruction: A systematic review of deep learning and compressed sensing integration, *Biomed. Signal Process. Control* 111 (2026) 108291. <https://doi.org/10.1016/J.BSPC.2025.108291>.
- [53] Cancer statistics - Statistics Explained - Eurostat, (n.d.). [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cancer\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cancer_statistics) (accessed August 25, 2025).
- [54] V.S. Vassiliou, D. Cameron, S.K. Prasad, P.D. Gatehouse, Magnetic resonance imaging: Physics basics for the cardiologist, *JRSM Cardiovasc. Dis.* 7 (2018). <https://doi.org/10.1177/2048004018772237>.
- [55] V.P.B. Grover, J.M. Tognarelli, M.M.E. Crossey, I.J. Cox, S.D. Taylor-Robinson, M.J.W. McPhail, Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians, *J. Clin. Exp. Hepatol.* 5 (2015) 246. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2015.08.001>.
- [56] Á.M. Ilosvai, F. Heydari, L. Forgách, N. Kovács, K. Szigeti, D. Máthé, F. Kristály, L. Daróczi, B. Viskolcz, M. Nagy, M. Németh, T. Ollár, L. Vanyorek, Development of manganese ferrite coated with Prussian blue as an efficient contrast agent for applications in magnetic resonance imaging, *Sci. Rep.* 15 (2025) 1–19. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-98348-7;subjmeta=301,308,639,692;kwrd=materials+science,medical+research>.
- [57] A. Shah, M.A. Dobrovolskaia, Immunological effects of iron oxide nanoparticles and iron-based complex drug formulations: Therapeutic benefits, toxicity, mechanistic insights, and translational considerations, *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* 14 (2018) 977–990. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2018.01.014>.
- [58] Y.-X.J. Wang, Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application., *Quant. Imaging Med. Surg.* 1 (2011) 35–40. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2011.08.03>.
- [59] J. V. Jokerst, T. Lobovkina, R.N. Zare, S.S. Gambhir, Nanoparticle PEGylation for imaging and therapy, *Nanomedicine (Lond.)* 6 (2011) 715–728. <https://doi.org/10.2217/nnm.11.19>.

- [60] A.G. Magdalena, I.M.B. Silva, R.F.C. Marques, A.R.F. Pípi, P.N. Lisboa-Filho, M. Jafelicci, EDTA-functionalized Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles, *J. Phys. Chem. Solids* 113 (2018) 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.jpcs.2017.10.002>.
- [61] M.Y. Kariduraganavar, A.A. Kittur, R.R. Kamble, *Polymer Synthesis and Processing, Nat. Synth. Biomed. Polym.* (2014) 1–31. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396983-5.00001-6>.
- [62] N. Sattarahmady, M. Heidari, T. Zare, M. Lotfi, H. Heli, Zinc–Nickel Ferrite Nanoparticles as a Contrast Agent in Magnetic Resonance Imaging, *Appl. Magn. Reson.* 47 (2016) 925–935. <https://doi.org/10.1007/S00723-016-0801-9>.
- [63] E. Manova, B. Kunev, D. Paneva, I. Mitov, L. Petrov, C. Estournès, C. D’Orléans, J.L. Rehspringer, M. Kurmoo, Mechano-Synthesis, Characterization, and Magnetic Properties of Nanoparticles of Cobalt Ferrite, CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, *Chem. Mater.* 16 (2004) 5689–5696. <https://doi.org/10.1021/cm049189u>.
- [64] C. Pereira, A.M. Pereira, C. Fernandes, M. Rocha, R. Mendes, M.P. Fernández-García, A. Guedes, P.B. Tavares, J.M. Grenéche, J.P. Araújo, C. Freire, Superparamagnetic MFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M = Fe, Co, Mn) Nanoparticles: Tuning the Particle Size and Magnetic Properties through a Novel One-Step Coprecipitation Route, *Chem. Mater.* 24 (2012) 1496–1504. <https://doi.org/10.1021/cm300301c>.
- [65] P. Ramesh, G. Vinod, K. Rajashekhar, N.A. Elayah, A. Ramesh, J.L. Naik, Impact of RE-Gd<sup>3+</sup> ion doping on structural, microstructural, magnetic, and high-temperature electrical properties of Cu<sub>0.7</sub>Mg<sub>0.3</sub>Fe<sub>2-x</sub>Gd<sub>x</sub>O<sub>4</sub> (0.00 ≤ x ≤ 0.020) soft ferrite prepared by citrate sol-gel auto-combustion method, *Appl. Phys. A* 2024 13010 130 (2024) 687-. <https://doi.org/10.1007/s00339-024-07798-9>.
- [66] G. Pal, P. Rai, A. Pandey, Green synthesis of nanoparticles: A greener approach for a cleaner future, *Green Synth. Charact. Appl. Nanoparticles* 11 (2018) 1–26. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102579-6.00001-0>.
- [67] J. Nayeem, M.A.A. Al-Bari, M. Mahiuddin, M.A. Rahman, O.T. Mefford, H. Ahmad, M.M. Rahman, Silica coating of iron oxide magnetic nanoparticles by reverse microemulsion method and their functionalization with cationic polymer P(NIPAm-co-AMPTMA) for antibacterial vancomycin immobilization, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* 611 (2021) 125857. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.125857>.
- [68] J.F. Jeevakumari, G. Suresh, Comprehensive evaluation of solvothermally synthesized Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> and PEG capped Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles for magnetic and biomedical applications, *Inorg. Chem. Commun.* 174 (2025) 113904. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2025.113904>.
- [69] J. Das, V.S. Moholkar, S. Chakma, Structural, magnetic and optical properties of sonochemically synthesized Zr-ferrite nanoparticles, *Powder Technol.* 328 (2018) 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.11.057>.
- [70] E.B. Aydın, M. Aydın, M.K. Sezgintürk, A novel electrochemical biosensor based on carboxyethanephosphonic acid coated magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles for sensitive detection of resistin, *Microchem. J.* 221 (2026) 116834. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2026.116834>.
- [71] H. Bayrakdar, O. Yalçın, S. Özüm, U. Cengiz, Synthesis and investigation of small

- g-values for smart spinel ferrite nanoparticles, *J. Alloys Compd.* 869 (2021) 159334. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2021.159334>.
- [72] M.P. Reddy, A.M.A. Mohamed, One-pot solvothermal synthesis and performance of mesoporous magnetic ferrite  $\text{MFe}_2\text{O}_4$  nanospheres, *Microporous Mesoporous Mater.* 215 (2015) 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2015.05.024>.
- [73] A. Azam, Microwave assisted synthesis and characterization of Co doped Cu ferrite nanoparticles, *J. Alloys Compd.* 540 (2012) 145–153. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2012.06.068>.
- [74] T. Ramesh, V. Madhavi, P. Venkateswara Rao, K. Vagdevi, N. Basavegowda, K.H. Baek, Impact of ultrasonic-assisted co-precipitation synthesis and ultrasonication duration on cobalt ferrite nanostructures: A comparative study of structural, morphological, optical and magnetic properties, *Inorg. Chem. Commun.* 174 (2025) 114035. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2025.114035>.
- [75] C. Aoopngan, J. Nonkumwong, S. Phumying, W. Promjantuek, S. Maensiri, P. Noisa, S. Pinitsoontorn, S. Ananta, L. Srisombat, Amine-Functionalized and Hydroxyl-Functionalized Magnesium Ferrite Nanoparticles for Congo Red Adsorption, *ACS Appl. Nano Mater.* 2 (2019) 5329–5341. [https://doi.org/10.1021/acsanm.9b01305/suppl\\_file/an9b01305\\_si\\_001.pdf](https://doi.org/10.1021/acsanm.9b01305/suppl_file/an9b01305_si_001.pdf).
- [76] M. Vishwas, K.R. Venkatesha Babu, K.V. Arjuna Gowda, S. Babu Gandla, Synthesis, characterization and photo-catalytic activity of magnetic  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  nanoparticles prepared by temperature controlled co-precipitation method, *Mater. Today Proc.* 68 (2022) 497–501. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.07.429>.
- [77] W.A. Shatti, Z. Mohammed Ali Abbas, Z.T. Khodair, Co-precipitation method for the preparation of Mn-Zn Ferrite and study their Structural and Magnetic properties, *J. Ovonic Res.* 18 (2022) 473–479. <https://doi.org/10.15251/jor.2022.184.473>.
- [78] Y. Zhu, Q. Wu, Synthesis of magnetite nanoparticles by precipitation with forced mixing, *J. Nanoparticle Res.* 1 (1999) 393–396. <https://doi.org/10.1023/a:1010091625981/metrics>.
- [79] M. Zain Ul Abidin, M. Ikram, S. Moeen, G. Nazir, M.B. Kanoun, S. Goumri-Said, A comprehensive review on the synthesis of ferrite nanomaterials via bottom-up and top-down approaches advantages, disadvantages, characterizations and computational insights, *Coord. Chem. Rev.* 520 (2024) 216158. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2024.216158>.
- [80] I. Fernández-Barahona, M. Muñoz-Hernando, F. Herranz, Microwave-Driven Synthesis of Iron-Oxide Nanoparticles for Molecular Imaging, *Molecules* 24 (2019) 1224. <https://doi.org/10.3390/molecules24071224>.
- [81] A. Shukla, A.K. Bhardwaj, S.C. Singh, K.N. Uttam, N. Gautam, A.K. Himanshu, J. Shah, R.K. Kotnala, R. Gopal, Microwave assisted scalable synthesis of titanium ferrite nanomaterials, *J. Appl. Phys.* 123 (2018). <https://doi.org/10.1063/1.5008733/400469>.
- [82] S. Kalyani, J. Sangeetha, J. Philip, Microwave Assisted Synthesis of Ferrite Nanoparticles: Effect of Reaction Temperature on Particle Size and Magnetic Properties, *J. Nanosci. Nanotechnol.* 15 (2015) 5768–5774. <https://doi.org/10.1166/JNN.2015.10274>.

- [83] R.S. Melo, F.C. Silva, K.R.M. Moura, A.S. De Menezes, F.S.M. Sinfrônio, Magnetic ferrites synthesised using the microwave-hydrothermal method, *J. Magn. Magn. Mater.* 381 (2015) 109–115. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2014.12.040>.
- [84] Z. Karcioulu Karakaş, R. Boncukcuoğlu, I.H. Karakaş, M. Ertuğrul, The effects of heat treatment on the synthesis of nickel ferrite ( $\text{NiFe}_2\text{O}_4$ ) nanoparticles using the microwave assisted combustion method, *J. Magn. Magn. Mater.* 374 (2015) 298–306. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2014.08.045>.
- [85] A.V. Rane, K. Kanny, V.K. Abitha, S. Thomas, Methods for Synthesis of Nanoparticles and Fabrication of Nanocomposites, in: *Synth. Inorg. Nanomater. Adv. Key Technol.*, Elsevier, 2018: pp. 121–139. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101975-7.00005-1>.
- [86] Y.X. Gan, A.H. Jayatissa, Z. Yu, X. Chen, M. Li, Hydrothermal Synthesis of Nanomaterials, *J. Nanomater.* 2020 (2020) 8917013. <https://doi.org/10.1155/2020/8917013>.
- [87] N. Torres-Gómez, O. Nava, L. Argueta-Figueroa, R. García-Contreras, A. Baeza-Barrera, A.R. Vilchis-Nestor, Shape Tuning of Magnetite Nanoparticles Obtained by Hydrothermal Synthesis: Effect of Temperature, *J. Nanomater.* 2019 (2019) 7921273. <https://doi.org/10.1155/2019/7921273>.
- [88] N. Mizutani, T. Iwasaki, S. Watano, T. Yanagida, T. Kawai, Size control of magnetite nanoparticles in hydrothermal synthesis by coexistence of lactate and sulfate ions, *Curr. Appl. Phys.* 10 (2010) 801–806. <https://doi.org/10.1016/j.cap.2009.09.018>.
- [89] A.S. Joseph, H.J. Elamkulavan, P.K. Archana, P. Malik, C. Keloth, S. Vasudevan, U.G. Panicker, Solvothermal synthesis of ruthenium-doped cobalt ferrite nanoparticles – A feasible approach to modify the magnetic properties and nonlinear optical absorption, *Mater. Sci. Semicond. Process.* 188 (2025) 109246. <https://doi.org/10.1016/j.mssp.2024.109246>.
- [90] Y. Liang, L. Jiang, S. Xu, W. Ju, Z. Tao, Y. Yang, X. Peng, G. Wei, Synthesis and Characterization of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  Nanoparticles Prepared by Solvothermal Method, *J. Mater. Eng. Perform.* 33 (2024) 6804–6815. <https://doi.org/10.1007/s11665-023-08431-1/tables/2>.
- [91] L.V. Maximiano, L.B. Correa, N.C. Gomes-da-Silva, L.S. da Costa, M.G.P. Da Silva, A.V. Chaves, M.L. Franco, P.B.A. Fechine, A.S. de Menezes, R. Santos-Oliveira, D.M. Andrade Neto, Magnesium whitlockite nanoparticles: Hydrothermal synthesis, anti-inflammatory and anti-cancer potential, *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 239 (2024) 113931. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2024.113931>.
- [92] Y. Yuan, S. Wei, Y. Liang, B. Wang, Y. Wang, Effect of Solvothermal Reaction-Time on Microstructure and Microwave Absorption Properties of Cobalt Ferrite, *Materials (Basel)*. 13 (2020) 5331. <https://doi.org/10.3390/ma13235331>.
- [93] T.V. Norbert Hegman, Péter Pekker, Ferenc Kristály, *Nanometrológia*, Miskolc, 2011.
- [94] M.S. Alnarabiji, O. Tantawi, A. Ramli, N.A. Mohd Zabidi, O. Ben Ghanem, B. Abdullah, Comprehensive review of structured binary Ni-NiO catalyst: Synthesis, characterization and applications, *Renew. Sustain. Energy Rev.* 114 (2019) 109326. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2019.109326>.

- [95] Powder Diffraction File (PDF) 2026, (n.d.). [https://www.icdd.com/pdf-product-summary/?gad\\_source=1&gad\\_campaignid=1626464336&gbraid=0aaaaac6z9tzxtiqtgk9init190xuw.ccs&gclid=cjwkcaia\\_orjbhbneiwbkdmjk0bylgiiedf9mdhx6veof9phdejqnktggy-4q0pcxb4is816o1xock3mqavd\\_bwe](https://www.icdd.com/pdf-product-summary/?gad_source=1&gad_campaignid=1626464336&gbraid=0aaaaac6z9tzxtiqtgk9init190xuw.ccs&gclid=cjwkcaia_orjbhbneiwbkdmjk0bylgiiedf9mdhx6veof9phdejqnktggy-4q0pcxb4is816o1xock3mqavd_bwe) (accessed november 23, 2025).
- [96] P.B. Kharat, J.S. Kounsalye, M. V. Shisode, K.M. Jadhav, Preparation and Thermophysical Investigations of  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ -based Nanofluid: a Potential Heat Transfer Agent, *J. Supercond. Nov. Magn.* 32 (2019) 341–351. <https://doi.org/10.1007/s10948-018-4711-y>.
- [97] P. Scherrer, Bestimmung der inneren Struktur und der Größe von Kolloidteilchen mittels Röntgenstrahlen, *Kolloidchem. Ein Lehrb.* (1912) 387–409. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-33915-2\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-662-33915-2_7).
- [98] X. Sun, C. Brückner, Y. Lei, One-pot and ultrafast synthesis of nitrogen and phosphorus co-doped carbon dots possessing bright dual wavelength fluorescence emission, *Nanoscale* 7 (2015) 17278–17282. <https://doi.org/10.1039/c5nr05549k>.
- [99] Infravörös spektroszkópia, (n.d.). <https://tamop412a.ttk.pte.hu/files/kemia7/www/ch04s02.html> (accessed November 23, 2025).
- [100] C.A.S. Silva, R.L.S. e Silva, A.T. de Figueiredo, V.N. Alves, Magnetic solid-phase microextraction for lead detection in aqueous samples using magnetite nanoparticles, *J. Braz. Chem. Soc.* 31 (2020) 109–115. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20190134>.
- [101] R. Anusa, C. Ravichandran, T. Rajendran, M. Arularasu, E. Sivakumar, Comparative investigation of cobalt ferrite ( $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ ) and cadmium ferrite ( $\text{CdFe}_2\text{O}_4$ ) nanoparticles for the structural, optical properties and antibacterial activity, (2019).
- [102] A.K. Shanmugam, R. Rathanasamy, G.V. Kaliyannan, N. Nagarajan, M. Palanisamy, Spinel zinc ferrite nanostructured thin-films for enhanced light-harvesting in polycrystalline solar cells, *Mater. Sci. Pol.* 39 (2021) 24–32. <https://doi.org/10.2478/MSP-2021-0002>.
- [103] Q.A. Pankhurst, J. Connolly, S.K. Jones, J. Dobson, Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine, *J. Phys. D. Appl. Phys.* 36 (2003). <https://doi.org/10.1088/0022-3727/36/13/201>.
- [104] Pagrindinis vibruojančio mėginio magnetometro principas ir veikimas (VSM), (n.d.). <https://lt.magnetictester.com/news/a-complete-analysis-of-the-basic-principle-of-77157590.html> (accessed November 23, 2025).
- [105] J.P. Vejpravova, V. Sechovsky, D. Niznansky, J. Plocek, A. Hutlova, J.-L. Rehspringer, Superparamagnetism of Co-Ferrite Nanoparticles, *WDS'05 Proc. Contrib. Pap.* 3 (2005) 518–523.
- [106] V. Hastak, S. Bandi, S. Kashyap, S. Singh, S. Luqman, M. Lodhe, D.R. Peshwe, A.K. Srivastav, Antioxidant efficacy of chitosan/graphene functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 29 (2018). <https://doi.org/10.1007/S10856-018-6163-0>.
- [107] (PDF) Hysteresis Loops, Dynamical Systems and Magneto- Optics, (n.d.). [https://www.researchgate.net/publication/344929551\\_Hysteresis\\_Loops\\_Dynamical\\_Systems\\_and\\_Magneto-Optics](https://www.researchgate.net/publication/344929551_Hysteresis_Loops_Dynamical_Systems_and_Magneto-Optics) (accessed November 24, 2025).

- [108] S. Che, Special Issue: “Soft Magnetic Materials and Their Applications,” Materials (Basel). 17 (2023) 89. <https://doi.org/10.3390/ma17010089>.
- [109] A.G. Patel, R.C. Pullar, S.S. Meena, R.B. Jotania, Pechini citrate-gel synthesised In<sup>3+</sup> substituted X-type barium zinc hexaferrites: An investigation on structural, optical, magnetic and dielectric properties, Mater. Chem. Phys. 293 (2023) 126947. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2022.126947>.
- [110] J. Takacs, G. Kovács, L.K. Varga, Hysteresis reversal, Phys. B Condens. Matter 403 (2008) 2293–2297. <https://doi.org/10.1016/j.physb.2007.12.008>.
- [111] Zéta potenciál: a jelenség magyarázata egyszerűen - Elo.hu, (n.d.). <https://elo.hu/zeta-potencial-a-jelenseg-magyarazata-egyszeruen/> (accessed November 26, 2025).
- [112] J.A.C. Barbosa, M.S.E. Abdelsadig, B.R. Conway, H.A. Merchant, Using zeta potential to study the ionisation behaviour of polymers employed in modified-release dosage forms and estimating their pK<sub>a</sub>, Int. J. Pharm. X 1 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2019.100024>.
- [113] B.A. Smith, B.R. Ware, Apparatus and Methods for Laser Doppler Electrophoresis, Contemp. Top. Anal. Clin. Chem. (1978) 29–54. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-6731-8\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-6731-8_2).
- [114] A. Sze, D. Erickson, L. Ren, D. Li, Zeta-potential measurement using the Smoluchowski equation and the slope of the current-time relationship in electroosmotic flow, J. Colloid Interface Sci. 261 (2003) 402–410. [https://doi.org/10.1016/S0021-9797\(03\)00142-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9797(03)00142-5).
- [115] Zeta Potential Overview - Fundamentals and Applications, (n.d.). <https://www.wyatt.com/solutions/properties/charge-zeta-potential.html> (accessed November 26, 2025).
- [116] Y. Shen, Y. Wu, X. Li, Q. Zhao, Y. Hou, One-pot synthesis of MgFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanospheres by solvothermal method, Mater. Lett. 96 (2013) 85–88. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2013.01.023>.
- [117] D. Kovacheva, T. Ruskov, P. Krystev, S. Asenov, N. Tanev, I. Mönch, R. Koseva, U. Wolff, T. Gemming, M. Markova-Velichkova, D. Nihtianova, Synthesis and characterization of magnetic nano-sized Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> and CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, (2012).
- [118] Á.M. Ilosvai, L. Forgách, N. Kovács, F. Heydari, K. Szigeti, D. Máthé, F. Kristály, L. Daróczi, Z. Kaleta, B. Viskolcz, M. Nagy, L. Vanyorek, Development of Polymer-Encapsulated, Amine-Functionalized Zinc Ferrite Nanoparticles as MRI Contrast Agents, Int. J. Mol. Sci. 2023, Vol. 24, Page 16203 24 (2023) 16203. <https://doi.org/10.3390/ijms242216203>.
- [119] R.M. Shedam, A.B. Gadkari, S.N. Mathad, M.R. Shedam, Synthesis and Structural Investigation of Nano-Sized Cadmium Ferrite, J. Mod. Mater. 2 (2016) 7–12. <https://doi.org/10.21467/jmm.2.1.7-12>.
- [120] R. Sahraei, A. Mihandoost, G. Nabiyouni, A. Daneshfar, M. Roushani, M.H. Majles Ara, Room temperature synthesis and characterization of ultralong Cd(OH)<sub>2</sub> nanowires: A simple and template-free chemical route, Appl. Phys. A Mater. Sci. Process. 109 (2012) 471–475. <https://doi.org/10.1007/S00339-012-7056-6>.
- [121] Umm-i-Kalsoom, N. Ali, S. Bashir, S. Akbar, M.S. Rafique, A.M. Alshehri, N.

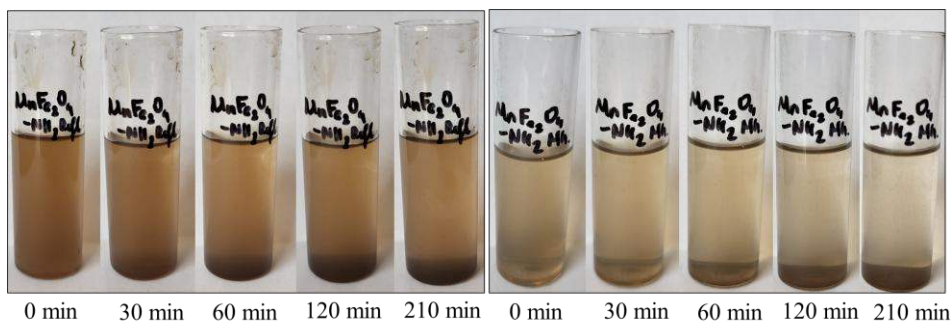
- Begum, T. Iqbal, A. Anwar, Nanosecond Laser Induced Surface Structuring of Cadmium after Ablation in Air and Propanol Ambient, *Int. J. Mol. Sci.* 2022, Vol. 23, Page 12749 23 (2022) 12749. <https://doi.org/10.3390/ijms232112749>.
- [122] Q.L. Leong, H.Y. Cheng, C.C. Huang, J.J. Tsai, C.W. Lee, J.C. Chen, C. Lee, C.L. Huang, Synthesis of silver nanoparticles with long-term storability for SERS applications using aqueous extracts of rice bran: A rapid and green photochemical approach, *J. Mol. Struct.* 1254 (2022) 132338. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132338>.
- [123] Qurrat-Ul-Ain, S. Khurshid, Z. Gul, J. Khatoon, M.R. Shah, I. Hamid, I.A.T. Khan, F. Aslam, Anionic azo dyes removal from water using amine-functionalized cobalt–iron oxide nanoparticles: a comparative time-dependent study and structural optimization towards the removal mechanism, *RSC Adv.* 10 (2020) 1021–1041. <https://doi.org/10.1039/C9RA07686G>.
- [124] B. Aslibeiki, P. Kameli, M.H. Ehsani,  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  bulk, nanoparticles and film: A comparative study of structural and magnetic properties, *Ceram. Int.* 42 (2016) 12789–12795. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2016.05.041>.
- [125] A. Manohar, C. Krishnamoorthi, K.C.B. Naidu, C. Pavithra, Dielectric, magnetic hyperthermia, and photocatalytic properties of  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$  nanoparticles synthesized by solvothermal reflux method, *Appl. Phys. A Mater. Sci. Process.* 125 (2019) 1–10. <https://doi.org/10.1007/s00339-019-2760-0/figures/11>.
- [126] P.K. Nayak, Synthesis and characterization of cadmium ferrite, *Mater. Chem. Phys.* 112 (2008) 24–26. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2008.05.018>.
- [127] D.B. S, R. Vidya, R.B. D, Enhanced antibacterial and wound healing properties for Ni-Zn-Co ferrite nanoparticles, *Chem. Phys. Impact* 11 (2025) 100980. <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2025.100980>.
- [128] T. Jayakumar, C. Rajeevgandhi, P. Anand, Effect on magnetic behaviour of Ag and Cd doped cobalt ferrite nanoparticles prepared by glycine-assisted sol-gel auto combustion method, *J. Alloys Compd.* 962 (2023) 171098. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2023.171098>.
- [129] R. Anusa, C. Ravichandran, T. V. Rajendran, M. V. Arularasu, E.K.T. Sivakumar, R. Anusa, C. Ravichandran, T. V. Rajendran, M. V. Arularasu, E.K.T. Sivakumar, Comparative investigation of cobalt ferrite ( $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ ) and cadmium ferrite ( $\text{CdFe}_2\text{O}_4$ ) nanoparticles for the structural, optical properties and antibacterial activity, *Dig. J. Nanomater. Biostructures* 2019 14 14 (n.d.) 367–367. [https://www.imrpress.com/journal/DJNB/article/14/2/pii/S1842-3582\(26\)01877-0](https://www.imrpress.com/journal/DJNB/article/14/2/pii/S1842-3582(26)01877-0) (accessed March 31, 2026).
- [130] M.S. Shakil, M.A. Hasan, M.F. Uddin, A. Islam, A. Nahar, H. Das, M.N.I. Khan, B.P. Dey, B. Rokeya, S.M. Hoque, *In Vivo* Toxicity Studies of Chitosan-Coated Cobalt Ferrite Nanocomplex for Its Application as MRI Contrast Dye, *ACS Appl. Bio Mater.* 3 (2020) 7952–7964. <https://doi.org/10.1021/acsabm.0c01069>.
- [131] S. Mushtaq, K. Shahzad, T. Saeed, A. Ul-Hamid, B.H. Abbasi, N. Ahmad, W. Khalid, M. Atif, Z. Ali, R. Abbasi, Biocompatibility and cytotoxicity *in vitro* of surface-functionalized drug-loaded spinel ferrite nanoparticles, *Beilstein J. Nanotechnol.* 1299 12 (2021) 1339–1364. <https://doi.org/10.3762/bjnano.12.99>.

- [132] D. Lachowicz, W. Górka, A. Kmita, A. Bernasik, J. Zukrowski, W. Szczerba, M. Sikora, C. Kapusta, S. Zapotoczny, Enhanced hyperthermic properties of biocompatible zinc ferrite nanoparticles with a charged polysaccharide coating, *J. Mater. Chem. B* 7 (2019) 2962–2973. <https://doi.org/10.1039/c9tb00029a>.
- [133] E.M. Longhin, N. El Yamani, E. Rundén-Pran, M. Dusinska, The alamar blue assay in the context of safety testing of nanomaterials, *Front. Toxicol.* 4 (2022) 981701. <https://doi.org/10.3389/ftox.2022.981701>.
- [134] A.A. Rodríguez-Rodríguez, M.B. Moreno-Trejo, M.J. Meléndez-Zaragoza, V. Collins-Martínez, A. López-Ortiz, E. Martínez-Guerra, M. Sánchez-Domínguez, Spinel-type ferrite nanoparticles: Synthesis by the oil-in-water microemulsion reaction method and photocatalytic water-splitting evaluation, *Int. J. Hydrogen Energy* 44 (2019) 12421–12429. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2018.09.183>.
- [135] Vijayapandi Pandey, A Simple Method for Animal Dose Calculation in Preclinical Research, *EC Pharmacol. Toxicol.* 8 (2020) 01–02. [https://www.researchgate.net/publication/339271994\\_A\\_Simple\\_Method\\_for\\_Animal\\_Dose\\_Calculation\\_in\\_Preclinical\\_Research](https://www.researchgate.net/publication/339271994_A_Simple_Method_for_Animal_Dose_Calculation_in_Preclinical_Research) (accessed March 31, 2026).
- [136] A.F. Kopp, M. Laniado, F. Dammann, W. Stern, E. Grönewäller, T. Balzer, C. Schimpfky, C.D. Claussen, MR imaging of the liver with Resovist: safety, efficacy, and pharmacodynamic properties., <https://doi.org/10.1148/Radiology.204.3.9280254> 204 (1997) 749–756. <https://doi.org/10.1148/radiology.204.3.9280254>.
- [137] Y. Gögen, Ç.C. Koçak, Ş. Karabiberöglü, E. Polatdemir, H. Aslaner, R. Zorlu, B. Çağlar, Ç. Çirak, K.V. Özdokur, Prussian blue modified magnetite decorated MW-CNT nanocomposite: synthesis, characterization and potential use as Photo-Fenton catalysts for phenol degradation, *Chem. Pap.* 78 (2024) 1863–1874. <https://doi.org/10.1007/s11696-023-03211-6/figures/8>.
- [138] K. Praveena, G. V. Jagadeesha Gowda, A. El-Denglawey, V. Jagadeesha Angadi, Manganese ferrite—polyaniline nanocomposites for microwave absorbers in X band, *J. Mater. Sci. Mater. Electron.* 33 (2022) 5678–5685. <https://doi.org/10.1007/S10854-022-07753-5>.
- [139] L.X. Yang, F. Wang, Y.F. Meng, Q.H. Tang, Z.Q. Liu, Fabrication and Characterization of Manganese Ferrite Nanospheres as a Magnetic Adsorbent of Chromium, *J. Nanomater.* 2013 (2013) 293464. <https://doi.org/10.1155/2013/293464>.
- [140] K.M. Andruska, and B.A. Racette, Neuromythology of Manganism, *Curr. Epidemiol. Reports* 2 (2015) 143. <https://doi.org/10.1007/s40471-015-0040-x>.
- [141] G. Punshon, D.S. Vara, K.M. Sales, A.G. Kidane, H.J. Salacinski, A.M. Seifalian, Interactions between endothelial cells and a poly(carbonate-silsesquioxane-bridge-urea)urethane, *Biomaterials* 26 (2005) 6271–6279. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.03.034>.

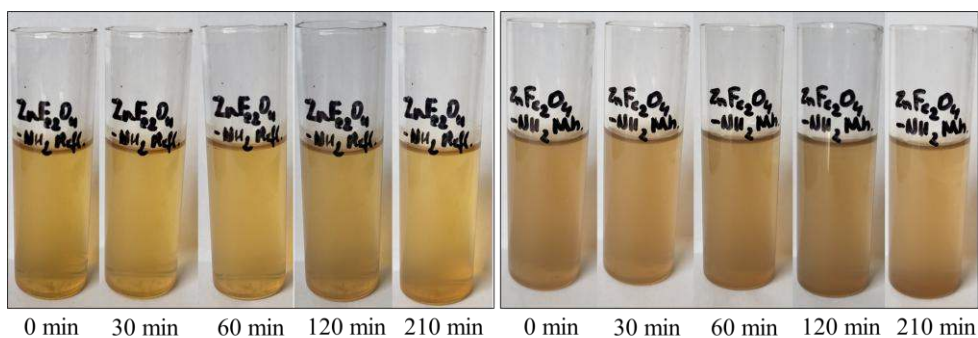
## Mellékletek

### 1. sz. melléklet: Az előállított részecskék stabilitási tesztsjelei

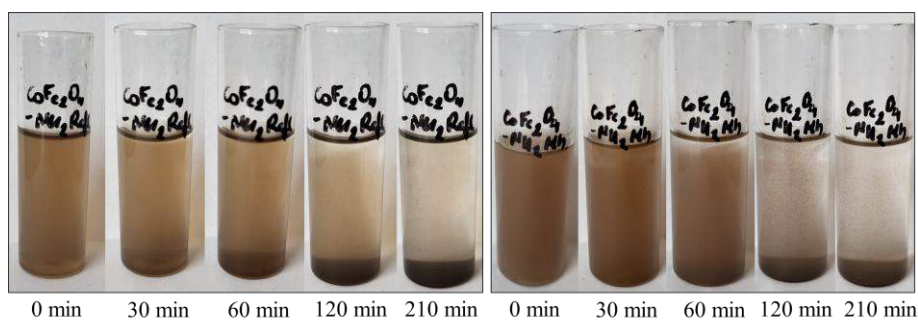
1. ábra:  $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. és  $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. minták



2. ábra:  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. és  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. minták



3. ábra:  $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. és  $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. minták



4. ábra:  $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Refl. és  $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$  Mh. minták

