



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



**DIAGNOSZTIKAI ELJÁRÁSOK SORÁN
ALKALMAZHATÓ, ALKÁLIFÖLDFÉMEKKEL ÉS
ÁTMENETI FÉMEKKEL 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-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 poszterszekcióban. 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 tevékenységével (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	3
1.1. Mágneses tulajdonságú vas-oxid nanorészecskék	4
1.1.1. Ferrit nanorészecskék	6
1.2. A mágneses ferrit nanorészecskék előállítása.....	7
1.2.1. Koprecipitációs szintézis	8
1.2.2. Mikrohullámú szintézis	10
1.2.3. Szolvotermális és hidrotermális szintézis	12
1.3. A mágneses nanorészecskék a diagnosztika területén.....	15
1.3.1. Mágneses nanorészecskék, mint kontrasztanyagok.....	17
1.3.2. Mágneses nanorészecskék felületi funkcionálizálása	17
1.4. Irodalmi összefoglaló és tudáshiány feltárása	19
II. Célkitűzés	20
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 transzmissziós elektronmikroszkópi alkalmazásával.....	26
3.3.2. A mintákban található fázisok azonosítása röntgendiffrakciós mérések által	27
3.3.3. A kristályszerkezet vizsgálata területhatárolt elektrondiffrakcióval	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.....	32
3.3.7. A ferrit nanorészecskék toxikológiai vizsgálata	34

3.3.8. In vitro és in vivo mágneses rezonancia képalkotás mérések.....	34
IV. Eredmények bemutatása	36
4.1. Részecskeméret és morfológia jellemzése.....	36
4.1.1. Koprecipitációs módszer	36
4.1.2. Mikrohullámú módszer.....	37
4.1.3. Szolvotermális módszer.....	39
4.1.4. A részecskeméret és morfológia eredményeinek összefoglalása	42
4.2. A mintákban kialakult fázisok jellemzése	43
4.3. A ferritek felületi funkciós csoportjainak azonosítása és zéta-potenciálja.....	46
4.4. Az előállított ferritek mágneses jellemzői	50
4.5. Az előállított minták tulajdonságainak összefoglalása	53
4.6. Képalkotó diagnosztika területén (MRI) végzett mérések	54
4.6.1. Mágneses tulajdonságú cink-ferrit nanorészecskék jellemzése.....	54
4.6.2. Mágneses tulajdonságú mangán-ferrit nanorészecskék jellemzése.....	58
V. Összefoglalás	66
VI. Új tudományos eredmények	68
Summary.....	70
Köszönetnyilvánítás.....	72
Értekezés alapjául szolgáló közlemények	73
További, referált folyóiratban megjelent közlemények.....	73
Egyéb közlemények.....	75
Irodalomjegyzék	76
Mellékletek	88
I. Ábrajegyzék.....	89
II. Táblázatjegyzék	91

Rövidítések jegyzéke

- **ABS:** Alkil-benzolszulfonát
- **Al₂O₃:** Alumínium-oxid
- **AMCSD:** kristálytani adatbázis (American Mineralogist Crystal Structure Database)
- **ATCC:** sejtbank (American Type Culture Collection)
- **B₀:** Külső mágneses tér
- **Cd:** Kadmium
- **Co:** Kobalt
- **CTAB:** Cetil-trimetil-ammónium-bromid
- **Cu:** Réz
- **DEG:** Dietilén-glikol
- **DLS:** Dinamikus fényszórás (Dynamic Light Scattering)
- **DMEM:** Dulbecco módosított Eagle-táptalaj
- **DPA-PEG:** Dopamin-polietilén-glikol
- **d_{agg}:** A nanorészecskék aggregátumainak átlagos mérete
- **d_{crys}:** A nanorészecskéket alkotó szemcsék (krisztallitok) átlagos mérete
- **EA:** Etanol-amin
- **EDTA:** Etilén-diamin-tetraecetsav
- **EG:** Etilén-glikol
- **FCC:** Felületen középpontos kockarács (Face-Centered Cubic)
- **FESEM:** Mezőemissziós pásztázó elektronmikroszkóp (Field Emission Scanning Electron Microscopy)
- **FTIR:** Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia (Fourier Transform Infrared Spectroscopy)
- **FWHM:** Félértékszélesség (Full Width at Half Maximum)
- **Gd:** Gadolínium
- **HAADF:** nagy látószögű elektronmikroszkópos detektor (High Angle Annular Dark Field)
- **H_c:** Koercitív erő
- **HRTEM:** Nagy felbontású transzmissziós elektronmikroszkóp (High-Resolution Transmission Electron Microscopy)
- **ICDD:** kristálytani adatbázis (International Centre for Diffraction Data)

- **ICSD:** kristálytani adatbázis (Inorganic Crystal Structure Database)
- **IL-6:** Interleukin-6
- **Kp.:** Koprecipitációs (szintézismódszer jelölése)
- **Mh.:** Mikrohullámú (szintézismódszer jelölése)
- **Mg:** Magnézium
- **Mn:** Mangán
- **Mr:** Remanens mágnesezettség
- **MRI:** Mágneses rezonancia képalkotás (Magnetic Resonance Imaging)
- **Ms:** Telítési mágnesezettség
- **Ni:** Nikkel
- **NNI:** Egyesült Államok Nemzeti Nanotechnológiai Kezdeményezése (National Nanotechnology Initiative)
- **PB:** Poroszkék vagy berlini kék (Prussian Blue)
- **PDF:** Pordiffrakciós fájlok
- **PEG:** Polietilén-glikol
- **PTFE:** Politetrafluoretilén (teflon)
- **PVP:** Polivinil-pirrolidon
- **RF:** Rádiófrekvenciás
- **RFU:** Relatív fluoreszcencia egység
- **ROS:** Reaktív oxigénfajták
- **Ru:** Ruténium
- **SAED:** Területhatárolt elektrondiffrakció (Selected Area Electron Diffraction)
- **SEM:** Pásztázó elektronmikroszkóp (Scanning Electron Microscope)
- **St.:** Szolvotermális (szintézismódszer jelölése)
- **TB:** Blokkolási hőmérséklet
- **TC:** Curie hőmérséklet
- **TNF- α :** Tumornekrózis faktor-alfa
- **VSM:** Vibrációs magnetométer (Vibrating Sample Magnetometer)
- **WH:** Magnézium-whithlockit
- **XRD:** Röntgendiffrakció (X-ray diffraction)
- **Zn:** Cink

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, amelynek eredményeként új, speciális tulajdonságokkal rendelkező nanorészecskék hozhatók létre. Ezeknek a nanorészecskéknek a makroszkopikus anyagokétól eltérő, különleges fizikai és kémiai tulajdonságaik számos innovatív alkalmazást tesznek lehetővé. Az elmúlt években nagy népszerűségnek örvendenek a mágneses nanorészecskék. Ezek olyan részecskék, amelyek legalább egy dimenziója 100 nm alatti részecskemérettel rendelkezik, illetve mágneses tér jelenlétében ferro- vagy paramágneses tulajdonságokat mutatnak. Az, hogy melyik tulajdonság dominál, a részecskék alakjától és méretétől is függ. A paramágneses jelleg bizonyos mérettartományban szuperparamágneses tulajdonsággá is válhat.

A para- és szuperparamágneses anyagok olyan részecskék, amelyek csak külső mágneses tér hatására mutatnak mágneses tulajdonságokat, viszont a tér megszüntetése után elveszítik mágnesezettségüket. Ezen felül a szintetizált részecskékre olyan különleges tulajdonságok jellemzőek, mint a biokompatibilitás, költséghatékony szintézismódszerek, nagy kötőerők a részecskék és bevonatok között. A nanorészecskék egyik legfontosabb jellemzője a felületük funkcionálizálhatósága. 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 alkalmazhatók az amin-funkcionalizált nanorészecskék, amelyek megfelelő választásnak bizonyulhatnak a kedvező felületi polaritásuk és vizes közegben való diszpergálhatóságuk miatt. A stabilitás növelésére alkalmazott polivinil-pirrolidon (PVP) bevonat megakadályozza a részecskék aggregációját. A ferrit nanorészecskék toxikus hatásának csökkentése céljából indokolt megakadályozni a nehézfémionok kioldódását, ennek érdekében olyan komplexképző alkalmazása javasolt, amelynek segítségével egy kémiailag inert és biokompatibilis réteg alakítható ki a mágneses nanorészecskék felületén. A poroszkék vagy berlini kék néven ismert, vas(III)-hexacianoferrát(III) 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.

Kihasználva a felsorolt tulajdonságokat, a mágneses nanorészecskék különböző területeken felhasználhatók, legyen szó katalizátor hordozók gyártásáról, az elektronikában mágneses ellenállások alkalmazásáról, szeparációs eljárásokról (pl. szennyvíztisztítás

mágneses adszorbensssekkel, sejtek roncsolását követően DNS-megkötés), hulladékkezelés területén (vashulladék-szétválogatása) vagy orvosbiológiai alkalmazásokról (pl. mágneses rezonancia képalkotásban (MRI) alkalmazott kontrasztanyagként, mágneses hipertermia, célzott gyógyszerszállítás) stb. Dolgozatomban olyan újfajta mágneses nanorészecskéket mutatok be, amelyek felületén amincsoportok találhatók, különböző szintézismódzerekkel 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 legyenek, valamint stabil diszperziót képezzenek.

I. Irodalmi áttekintés

A nanotechnológia az elmúlt évtizedekben rendkívül fontos és kutatott területté vált, amelynek alapjait Richard P. Feynman amerikai Nobel-díjas fizikus tette le 1959. december 29-én az Amerikai Fizikai Társaság éves ülésén. Tudományos előadást tartott „There’s Plenty of Room at the Bottom” címmel a Kaliforniai Műszaki Intézetben (Caltech) és felvázolta azt az elképzelést, hogy „gépek segítségével kisebb gépeket lehetne építeni, egészen molekuláris szintig” [1]. 1974-ben Norio Taniguchi japán tudós használta és definiálta először a „nanotechnológia” kifejezést. Definíció szerint a nanotechnológia az „anyagok egy atom- vagy egy molekula általi feldolgozását, szétválasztását, összevonását és deformálását jelenti” [2]. Ezt követően az 1980-as és 1990-es években a tudományterület jelentős fejlődésnek indult.

Az Egyesült Államok Nemzeti Nanotechnológiai Kezdeményezése (National Nanotechnology Initiative – NNI) a nanotechnológiát a következőképpen határozta meg: „A nanotechnológia az anyag nano-skálájú megértését jelenti 1 és 100 nanométer közötti mérettartományban, ahol az egyedi tulajdonságok új alkalmazásokat tesznek lehetővé” [3]. Ebből következik, hogy a „nanotechnológia” szó kétféle értelemben használható, egyrészt ez a terület foglalkozik az anyagok nanoméretű struktúrájával, alakjával és méretével, másrészről magába foglalja az itt megjelenő tulajdonságokat, mivel nanoskálán az anyagokban fellépő jellemzők eltérnek a makroszkopikus tartományban lévőktől [4,5]. A részecskék kis méretük és a felületi tulajdonságaik, mint például a nagy fajlagos felület, funkcionizálhatóság, szabályos szerkezet, optikai tulajdonságok, megváltoztatják a molekuláris kölcsönhatásokat [5–7].

Az ismert nanoanyagok közül a nanorészecskéket előszeretettel használják biológiai alkalmazásokban, mint például mágneses rezonancia képalkotás (Magnetic Resonance Imaging – MRI) [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 gömbalakú, 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 vas-oxid nanorészecskék

Az elmúlt években számos publikáció jelent meg a mágneses tulajdonságokkal rendelkező nanorészecskék alkalmazásáról, amelyek 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 publikációk az 1960-as években jelentek meg, mára a ScienceDirect felületén 379 526 találat érhető el a „Magnetic Nanoparticle” kulcsszavakra [25,26].

A természetben számos formában léteznek mágneses vas-oxidok, legelterjedtebb formája a magnetit (Fe_3O_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 is ismert, amely 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 találhatók. A maghemit szerkezete hiányos, mivel Fe-vakanciákat tartalmaz, amely 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 oldatok 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 ($M_s \approx 95 \text{ Am}^2/\text{kg}$), amelyet a maghemit követ $\approx 70 \text{ Am}^2/\text{kg}$ M_s értékkel. Fontos kiemelni, hogy a mágneses tulajdonság egyértelműen méretfüggő, mivel a magnetit és a maghemit szobahőmérsékleten, 6 nm és 10 nm alatti mérettartományban 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-oxidok, kiemelten a magnetit nanorészecskék kiváló mágneses tulajdonságaikon felül biokompatibilitásuk, kémiai stabilitásuk, alacsony toxicitásuk és költséghatékony

előállításuk miatt is nélkülözhetetlen anyagok. Nanoskálán a magnetit nanorészecskék superparamágneses tulajdonságokat mutatnak, melyek egyetlen mágneses doménből állnak, így magas mágneses szuszceptibilitást, nagy felületet és könnyű mágneses elválaszthatóságot eredményeznek [30]. Az említett tulajdonságok miatt a magnetit nanorészecskék alkalmasak katalízis [31], rákterápia [32,33], optikai érzékelés [34,35], képképzés [36,37], környezeti kármentesítés, szennyvíztisztítás [38], biomedicina (bioszenzorok, hipertermia, diagnosztika) [39,40] területén.

A vas-oxid nanorészecskék egyik fajtája a ferrit nanorészecskék, melyek méretfüggő fizikai- és kémiai tulajdonságokkal rendelkeznek. A részecskék tulajdonságai a kémiai összetétel módosításával (különböző fémionok, például Mn^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} hozzáadásával) és a szintézis módszerének finomhangolásával széles tartományban szabályozhatók. A ferritek jó kémiai stabilitással és korrózióállósággal, valamint jó hőállósággal rendelkeznek. Különleges anyagoknak tekinthetők, mivel felületükön nagy mennyiségben található hidroxil (-OH) csoportokat, amelyek lehetővé teszik a funkcióscsoportok vagy ligandumok (szerves savak, polimerek) kapcsolódását [5]. A funkcióscsoportokkal 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 tioloikat, valamint olajsavat, illetve oktadecilént alkalmaznak [41]. Chelike és munkatársai például magnetit nanorészecskéket szintetizáltak, amelyeket 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 vizsgáltak, illetve szerkezetvizsgálati és analitikai műszerekkel jellemezték a minták szerkezeti és mágneses tulajdonságait. A vizsgálatok igazolták, hogy a Schiff-bázissal módosított nanorészecskék jelentős daganatellenes aktivitást mutattak, és az előállított részecskék hatékonyan gátolják a rákos sejtek életképességét [42].

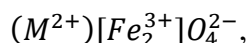
Xie és munkatársai tanulmányukban monodiszperz, 9 nm átmérőjű Fe_3O_4 nanorészecskéket készítettek, amelyeket dopamin-polietilén-glikol (DPA-PEG) bevonattal vontak be. A dopamin erős koordinációs kötéssel kapcsolódik a vas-oxid felszínéhez, míg a

PEG hidrofil láncokat tartalmaz, melyek biztosítják a részecskék stabilitását. Az előállított részecskék elhanyagolható aggregációt mutattak *in vitro* (laboratóriumi körülmények) között [43].

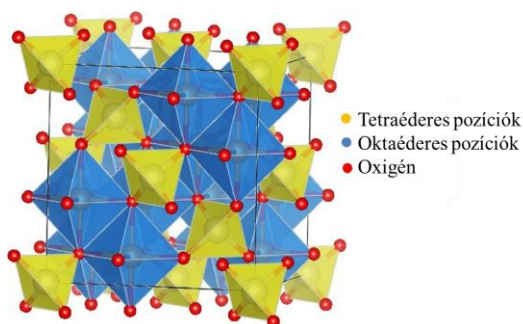
A ferritek tömbfázisban ferromágneses tulajdonságúak („a ferromágnesesség a mágneses rendeződés egy formája, amelyben az atomok mágneses momentumai a kicserélődési kölcsönhatások miatt párhuzamosan rendeződnek, ami spontán mágnesezettséghez vezet még külső mágneses tér hiányában is.”) [44]. Nanoméretű 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 gyógyszerszállítás), a mágneses szeparációs eljárások és a katalízis területein.

1.1.1. Ferrit nanorészecskék

A spinell szerkezetű ferrit nanorészecskék olyan mágneses fém-oxidok, amelyek a vas mellett egyéb fémionokat, például kobaltot, mangánt, nikkelt vagy cinket tartalmaznak, illetve ezek kombinációiból állnak. A spinell ferritek általános molekulaképlete a következő:



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



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

A ferritekben a kationok eloszlása a következő képlettel írható le:

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

ahol a $[]$ zárójelben lévő ionok az oktaéderes, míg a zárójelen kívüli ionok a tetraéderes helyeket foglalják el, az x az úgynevezett inverziós fokot jelöli (a tetraéderes 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 oktaéderes helyen van.
- $x = 1$ – inverz spinell, ha minden Fe^{3+} ion a tetraéderes helyen van.
- $0 < x < 1$ – vegyes spinell.

Egyetlen ferrit cellában 64 tetraéderes és 32 oktaéderes pozíció található, amelyek közül csak 8 tetraéderes és 24 oktaéderes helyet foglalnak el a kationok. Például a ferrit nanorészecskék mágneses tulajdonságai közvetlenül arányosak a spinell szerkezet oktaéderes és tetraéderes helyein található kationok típusával és eloszlásával. Mivel a mágneses elektron spinje minden rácsponton belül párhuzamos, és két alrács mágneses momentumai antiparallel módon rendeződnek, így a nettó mágneses momentum a két alrács különbségeként adódik [50].

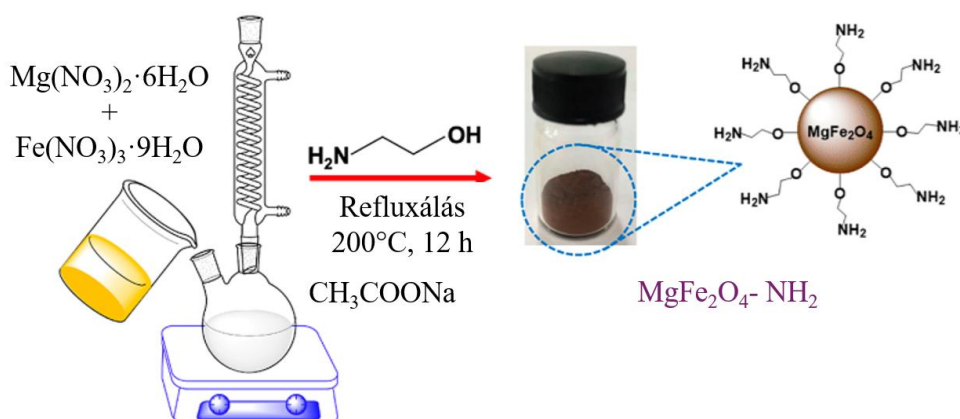
1.2. A mágneses ferrit nanorészecskék előállítása

Napjainkban különböző eljárásokat alkalmaznak a mágneses tulajdonságú ferritek előállítására. Előszeretettel alkalmazzák a roncsolásos szilárd fázisú [52], a koprecipitációs [53], a szol-gél [54], a hidrotermális [55], a mikroemulziós [56], a szolvotermális [57], a szonokémiai [58], az elektrokémiai [59] eljárásokat. A felsorolt szintézismódszerek közül több is széles körben elterjedt, ám nincs olyan módszer, amely univerzálisan alkalmazható lenne a ferrit részecskék előállítására. Az említett szintézismódszereknek ugyanis megvannak az előnyei és a hátrányai is. A ferritek morfológiáját, részecskeméretét és szerkezetét nemcsak a választott szintézismódszer, hanem az alkalmazott körülmények (hőmérséklet, pH, nyomás) is jelentősen befolyásolják [49,60–62]. Irodalomkutatásom során azokat az eljárásokat mutatom be, amelyeket a doktori képzésem során is alkalmaztam.

1.2.1. Koprecipitációs szintézis

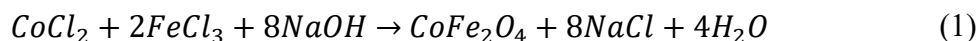
A koprecipitáció az egyik legszélesebb körben alkalmazott módszer a nanorészecskék előállítására. Ezen módszer alkalmazásával nagy tisztaságú és nagy mennyiségű mágneses nanorészecskéket lehet előállítani. A folyamat során a megfelelő anyagokat kimérik, oldatot készítenek belőle, és fokozatosan egy lúgoldatot tartalmazó lombikba öntik (az oldat pH-ja miatt is lényeges ez a lépés), ahol folyamatosan keverik az elegyet [49,63,64]. A folyamatot szűrés, mosás, majd kalcinálás követi, mely eredményeképpen létrejön a kívánt nanorészecske.

Az irodalomban számos ferrit nanorészecskét szintetizáltak koprecipitációs módszerrel. Például Chattharika és munkatársai koprecipitációs eljárással állítottak elő mágneses tulajdonságokkal rendelkező magnézium-ferrit nanorészecskéket, melyeket kongóvörös adszorpciójára tesztelték. 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 prekuzorként, a lúgos kémhatást a nátrium-acetát (CH_3COONa) biztosította (2. ábra). A keveréket 200°C -on, 12 órán át visszafolyató hűtő alatt kezelték. Erre azért volt szükség, hogy a teljes kémiai reakció végbemenjen és a megfelelő kristályszerkezet kialakuljon. A módszer alkalmazásával az említett részecskék magas hőmérsékletű égetés, kalcinálás nélkül is előállíthatók voltak. A részecskék 70-80 nm közötti átlagos részecskemérettel rendelkeztek és összehasonlítva más tanulmányokkal alkalmasak voltak nanoadszorbensként többszöri felhasználásban is a kongóvörös eltávolítására [64].



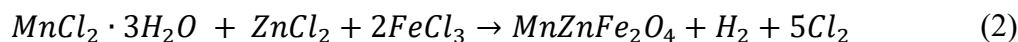
2. ábra: A $\text{MgFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ nanorészecskék előállítása koprecipitációs módszerrel [64]

Vishwas és munkatársai koprecipitációs 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 Fe^{3+} és a Co^{2+} ionokat biztosította, a kicsapáshoz szükséges lúg nátrium-hidroxid (NaOH) volt. A teljes reakciót az 1. egyenlet mutatja be:



A kicsapást követően 4 órán át, 500 °C-on kalcinálták, amely jobb kristályszerkezetet, valamint kis krisztallitméretet (16-22 nm között) eredményezett. A reakció során azonban aggregátumok keletkeztek, melyek mérete 35 és 50 nm közötti volt [65].

Shatti és társai munkájuk során MnZn-ferrit ($\text{MnZnFe}_2\text{O}_4$) nanorészecskéket készítettek koprecipitációs módszerrel. Prekursoroként vas(III)-kloridot (FeCl_3), cink-kloridot (ZnCl_2) és mangán(II)-kloridot (MnCl_2), lúgforrásként nátrium-hidroxidot (NaOH) használtak, amelyet 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 2. egyenlet szemlélteti:



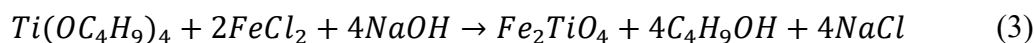
A készített mintákat két különböző hőmérsékleten, 600 °C és 900 °C-on kalcinálták. Az elkészített minták kristályszerkezetét és felületi tulajdonságait röntgendiffrakciós méréssel (X-ray diffraction – XRD), Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópiával (Fourier Transform Infrared Spectroscopy – FTIR), mezőemissziós elektronmikroszkópiával (Field Emission Scanning Electron Microscopy – FESEM), valamint a mágneses tulajdonságait vibrációs magnetométerrel (Vibrating Sample Magnetometer – VSM) határozták meg. Az előállított részecskék átlagos mérete 19-38 nm között adódott, és a FESEM vizsgálatokból kiderült, hogy a minták gömb alakúak, szűk méreteloszlással. Az elkészített minták mágneses vizsgálata alig mutatott maradék mágnesezettséget és koercitivitást, így a részecskék szuperparamágneses tulajdonságokkal rendelkeztek [66].

A koprecipitációs szintézis módszer hátránya azonban, hogy a részecskék mérete és morfológiája nem feltétlenül szabályozható. Az előállítás során kapott részecskék hajlamosak voltak az aggregációra, és a folyamat általában magas hőmérsékletű kalcinálást követően eredményez tökéletes kristályszerkezetet [67,68].

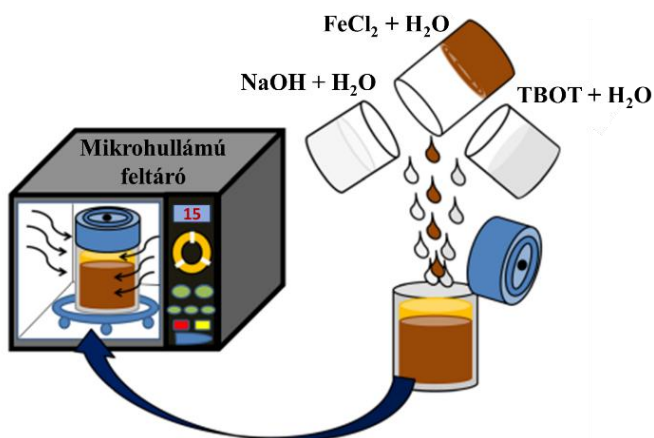
1.2.2. Mikrohullámú szintézis

A mikrohullámú szintézis lehetővé teszi nagy mennyiségű nanorészecskék gyors, akár percek alatt történő előállítását. A hagyományos, koprecipitációs eljárással összehasonlítva a mikrohullámú szintézis használata biztosítja a hő egyenletesebb 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 [69].

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(II)-kloridot (FeCl_2) és titán-n-butoxidot ($\text{Ti}(\text{OC}_4\text{H}_9)_4$) használtak, melyek a vas- és a titánforrást biztosították, lúgként nátrium-hidroxidot (NaOH) alkalmaztak. A reakció többlépéses folyamatként megy végbe, ahol első lépésben a titán-n-butoxid reagál a vízmolekulákkal, mely során titán-hidroxidra és butanolra bomlik. Az NaOH hatására a Fe^{2+} -ionok vas-hidroxidot formájában kicsapódnak, majd a mikrohullámú hevítés hatására kialakul a kristályos oxidfázis. A folyamat bruttó reakcióegyenlete a következő (3. egyenlet):



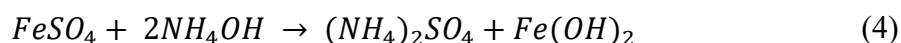
A titán-n-butoxidot különböző térfogatok mellett (0,5; 1; 3 ml) alkalmazták, valamint további három mintát is készítettek 2ml TBOT térfogat mellett 10, 15 és 20 perces szintézisidővel (3. ábra) [70].



3. ábra: A titán-ferrit nanorészecskék szintézisének sematikus ábrája [70]

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 Am²/kg; 25 percnél 20,64 Am²/kg volt mágneses szaturáció (*Ms*)) [70].

Kalyani és társai két különböző hőmérsékleten, nevezetesen 45 és 85 °C-on szintetizált vas-oxid nanorészecskéket vas(II)-szulfát heptahidrát (FeSO₄·7H₂O) és ammónium-hidroxid (NH₄OH) felhasználásával, Elga víz jelenlétében (14 MΩ·cm fajlagos ellenállású). A FeSO₄·7H₂O és az NH₄OH 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 (4. egyenlet):



A reakció végpontját a fekete csapadék képződése jelezte, amelyet 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 nanorészecskék telítési mágneszettségi értéke 67 emu/g, míg a 85 °C-on előállított részecskéknek 72 emu/g volt. Eredményeik azt mutatták, hogy a ferrit nanorészecskék mérete a mikrohullámú reaktorban a reakcióhőmérséklet szabályozásával változtatható, és magasabb hőmérséklet alkalmazásával nagyobb részecskeméretet, ezzel nagyobb telítési mágneszettséget lehet elérni [71].

Melo és munkatársai a mikrohullámú módszert kombinálták a hidrotermális szintézissel és így állítottak elő mágneses tulajdonságú ferrit nanorészecskéket. Prekursoraként kobalt(II)-nitrát-hexahidrátot (Co(NO₃)₂·6H₂O), nikkel(II)-nitrát-hexahidrátot (Ni(NO₃)₂·6H₂O), cink-nitrát-hexahidrátot (Zn(NO₃)₂·6H₂O), vagy réz(II)-nitrát-hexahidrátot Cu(NO₃)₂·2,5H₂O kombináltak egyenként vas(III)-nitrát-nonahidráttal (Fe(NO₃)₃·9H₂O) 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 feltárában, 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 (Al₂O₃) 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 [72].

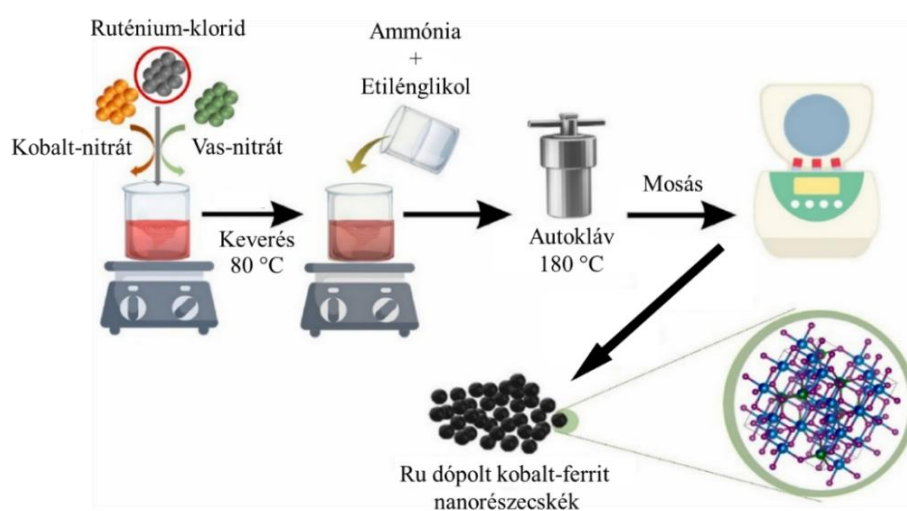
Zeynep és munkatársai tanulmányukban NiFe_2O_4 nanorészecskéket szintetizáltak mikrohullámú módszerrel. A folyamat során nikkel-nitrátot, a vas(III)-nitrátot és a karbamidot sztöchiometrikus arányban használták és 10 percig, 800 W teljesítményen mikrohullámú sugárzásnak vetették alá. Ezt követően különböző hőmérsékleteken (300-800 °C között) hőkezelést végeztek, hogy szabályozzák a részecskék növekedését és megakadályozzák az aggregációt. A röntgendiffrakciós elemzések eredményei szerint az átlagos részecskeméretek 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 NiFe_2O_4 nanorészecskék szintéziséhez, szükséges egy kalcinálási lépést is bevezetni [73].

A mikrohullámú szintézis előnye, hogy rövid idő alatt, homogén fűtés mellett kis méreteloszlású és jól szabályozható fizikai-kémiai tulajdonságú nanorészecskék állíthatók elő. Hátránya ugyanakkor az, hogy számos esetben a tökéletes kristályosságú és fázistiszta minta eléréséhez elengedhetetlen egy utólagos hőkezelési vagy kalcinálási lépés.

1.2.3. Szolvotermális és hidrotermális szintézis

A szolvotermális és hidrotermális szintézisre egyaránt találunk példákat mágneses nanorészecskék előállítására. A szintézishez teflonbélésű (PTFE) autoklávot használnak, amelybe az anyagot meghatározott időre és hőmérsékletre (~12-20 óra 200 °C-on) szárítószekrénybe helyezik [74,75]. Ezzel az eljárással szabályozható részecskéket lehet előállítani, amelyek magasabb kristályosságúak, ezáltal növelik az anyag mágneses tulajdonságait, így katalizátorokban, elektronikában és orvosbiológiai alkalmazásokban használható [76,77].

Amala és munkatársai ruténiummal adalékolt kobalt-ferrit nanorészecskéket szintetizáltak vizes közegben hidrotermális úton (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 aggregátumokkal rendelkeztek. Megállapították, hogy a ruténium beépült a kobalt-ferrit rácsába, valamint tapasztalták a részecskék mágneses tulajdonságainak és optikai tulajdonságainak javulását [78].

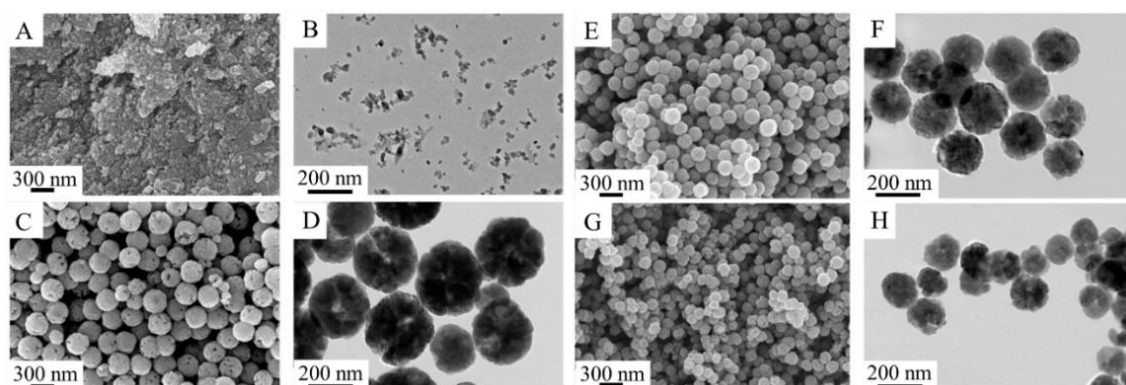


4. ábra: Ruténiummal adalékolt kobalt-ferrit nanorészecskék hidrotermális szintézise [78]

Liang és munkatársai már etilén-glikolt (EG) és dietilén-glikolt (DEG) használtak reakcióközegként, miközben vas-klorid felhasználásával Fe_3O_4 nanorészecskéket szintetizáltak hidrotermális szintézissel. A prekursor vas(III)-klorid-hexahidrát ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) volt, lúgforrásként nátrium-acetátot (CH_3COONa) használtak. Az elegyet egy 50 ml-es 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 szabálytalan alakú nanorészecskék képződtek 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 mozogtak [79]. Ezenkívül a szintetizált Fe_3O_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 [79].

Laila és munkatársai magnézium-whitlockit nanorészecskéket [WH: $\text{Ca}_{18}\text{Mg}_2(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_{12}$] szintetizáltak hidrotermális módszerrel 4,5 óra alatt. Az előállítás során kloridoldatokból indultak ki, majd nátrium-hidroxiddal (NaOH) a pH-t 5,5-re állították, ami fehér csapadék képződéséhez vezetett. 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 gyulladásos markerek (NO, TNF- α (Tumornekrózis faktor-alfa) és IL-6 (Interleukin-6)) termelődését, ami arra enged következtetni, hogy a kompozit alkalmazható lehet gyógyszerfejlesztésre. Továbbá ígéretes rákellenes aktivitást mutattak azáltal, hogy gátolták az MDA-MB-231 emlőráksejtek osztódását [80].

Yuan és munkatársai három különböző reakcióidőt alkalmaztak kobalt-ferrit részecskék szintetizálására szolvotermális szintézismódszert alkalmazva [81]. 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 prekursorként etilén-glikolos közegben, lúgforrásként karbamidot használtak (magas hőmérsékleten hidrolizál, így ammónia (NH_3) keletkezik). A részecskék stabilizálásához és az aggregáció megakadályozásához polivinil-pirrolidont (PVP) alkalmaztak. Kezdetben 4 órás reakcióidőt használtak, a pásztázó elektronmikroszkópos (Scanning Electron Microscope – SEM) és transzmissziós elektronmikroszkópos (Transmission Electron Microscopy – TEM) felvételek alapján eredményül szétesett, „törött” részecskéket kaptak (5/A-B. ábra).



5. ábra: A kobalt-ferrit SEM és TEM felvételei különböző reakcióidők esetén [81]; 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, amelyek 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 CO₂, 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, aminek hatására az aggregátumok elválnak, csökkentve a kobalt-ferritek részecskeméretét [81].

A szolvotermális és hidrotermális szintézisek előnye, hogy jól szabályozható morfológiájú és magas kristályosságú nanorészecskék állíthatók elő, amelyek kedvező mágneses tulajdonságokat mutatnak. Hátrányuk az lehet, hogy a folyamat viszonylag hosszú reakcióidőt, valamint pontos hőmérséklet-szabályozást követel meg.

1.3. A mágneses nanorészecskék a diagnosztika területén

Munkám során a diagnosztika területével foglalkoztam, azon belül a mágneses rezonancia képalkotásban (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 nagy felbontású lágy szöveti képalkotást teszi lehetővé, ami számos klinikai alkalmazáshoz elengedhetetlen [82].

Napjainkban a rákos megbetegedések világszerte komoly népegészségügyi problémát jelentenek. Az Európai Unió rákos megbetegedésekről szóló 2024-ben végzett statisztikái 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 [83]. A nagyszámú halálozási adat is azt mutatják, hogy fontos orvosi biológiai területről van szó.

Az MRI alapjait az 1940-es években rakták le, amikor Felix Bloch megállapította, 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 dipólusmomentummal rendelkezik. Ezt az elméletet kísérletileg igazolták, és az 1960-as években bevezették a mag-mágneses rezonancia spektrométereket, amelynek klinikai alkalmazása csak a 1970-es évek végén kezdődött el [84].

Raymond Damadian azt feltételezte, hogy a daganatos szövetek tulajdonságai eltérnek az egészséges szövetektől 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 anatómiai képalkotását, majd később a funkcionális képalkotáshoz és a szívizom szövetének jellemzéséhez vezetett [84].

A mágneses rezonancia képalkotás a test szöveteiben jelenlevő, vízben megtalálható hidrogén atommagok viselkedésén alapul, amelyeket mágneses térben rádiófrekvenciás hullámokkal gerjesztenek, majd detektálnak [85]. 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 mágneszettséget biztosítanak. A protonok egy erős, stabil külső mágneses térben (B_0) precesszálnak 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) mágneses vektor átbillen a transzverzális (keresztirányú) síkba, amely a detektálható MR-jel kialakulását eredményezi.

1.3.1. Mágneses nanorészecskék, mint kontrasztanyagok

A mágneses rezonancia képalkotásban korábban Gd-kelát 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, amelyek szuperparamágneses tulajdonságokkal rendelkeznek (pl. magnetit, 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 kockázatosak lehetnek, amely vastúlterhelést okozhat, ami a reaktív oxigénfajták (ROS) fokozott termelődését eredményezheti a Fenton és Haber-Weiss reakciókon keresztül [D1, D2]. 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 [86,87]. A magnetit és maghemit alapú kontrasztanyagok esetében a cél az, hogy az MRI-vizsgálatok során a lehető legalacsonyabb dózissal biztosítsák a sikeres képalkotást.

1.3.2. 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 polivinil-pirrolidon) kialakításával. Például a PEG ismétlődő etilén-éter egységekből áll, alkalmazásával mind a gyógyszeradagolás, mind a képalkotás 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 leárnýékolja a részecskék felületét, így elrejtve a nanorészecskék saját töltését) [88].

A toxicitás csökkentésének egy másik módja a komplexképző szerek használata, amelyek kémiai ellenállóvá teszik a részecskék felületét. Előszeretettel használják az etilén-diamin-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 Fe_3O_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. Ezt követően az EDTA oldatot és négy-négy szintézist végeztek a Fe_3O_4 és Fe_3O_4 -EDTA nanorészecskék előállítására: 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 [89].

A polivinil-pirrolidon (PVP), közismert nevén polividon vagy povidon, egy vízzeloldékony polimer, amelyet N-vinil-pirrolidon monomerből 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 [90].

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 pleurodézisben (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 gyógyszer-technológiában a hatóanyagok oldhatóságának fokozására használják folyékony és félfolyékony készítményekben (szirupok, lágy zselatin kapszulák), valamint az újrakristályosodás gátlására is kiválóan alkalmas [90].

Egy ígéretes komplexképző szer a kálium-hexacianoferrát(III), 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 vagy berlini kék bevonat nem csak a maghemit nanorészecskéken, hanem átmenetifém-ferriteken ($M\text{Fe}_2\text{O}_4$, ahol $M = \text{Cu(II)}, \text{Mn(II)}, \text{Co(II)}, \text{Zn(II)}$ stb.) is megvalósítható, amelyek spinell típusú mágneses fémoxidok, és jól alkalmazhatók T2 (negatív) MRI-kontrasztanyagként [91].

1.4. Irodalmi összefoglaló és tudáshiány feltárása

Irodalomkutatásom során azt tapasztaltam, hogy elenyésző azon nemzetközi publikációk száma, amelyben ferrit (különösen cink-ferrit) nanorészecskéket alkalmaztak MRI-kontrasztanyagként *in vivo* vizsgálatokban. A publikációk többsége technikai és anyagi korlátok miatt megáll az *in vitro* körülmények között végzett vizsgálatoknál. Jelen munka elsődleges célja az volt, hogy olyan mágneses nanorészecskéket szintetizáljak és stabilizáljak, amelyek biztonsággal és hatékonyan hasznosíthatók az *in vivo* MRI-diagnosztikában.

Szintén elenyésző azon tudományos közlemények száma, amelyek a poroszkék-komplexek átmenetifém-ferritekkal történő együttes alkalmazását vizsgálják. Ebből adódik az a tudáshiány, amely miatt jelenleg nem áll rendelkezésre kellő kitekintés arra vonatkozóan, hogy a poroszkék-komplexszel stabilizált átmenetifém-ferritek milyen hatékonysággal és milyen kockázatok mellett alkalmazhatók az MRI-diagnosztika területén. Továbbá hiányzik egy olyan szisztematikus összehasonlítás is, amely a kontrasztanyag-fejlesztés szempontjából, átfogó módon értékeli az adott kémiai összetételű mágneses nanorészecskék morfológiai és méretbeli sajátosságait. Kutatómunkámmal ezekre a nyitott kérdésekre keresem a választ.

II. Célkitűzés

Doktori kutatómunkám fő célkitűzése olyan átmenetifém-ferrit alapú MRI-kontrasztanyagok szintézise és fejlesztése volt, amelyek nem rendelkeznek toxikus hatással, és hosszú ideig eltarthatók minőségromlás nélkül. Ennek érdekében célul tűztem ki az amin-funkcionalizált mágneses nanorészecskék előállítására alkalmas, poliol közegű szintézismódszerek szisztematikus megvalósítását és összehasonlítását három különböző kísérleti módszer (koprecipitáció, mikrohullámú szintézis és szolvotermális eljárás) alkalmazásával. A kísérletek során vizsgálni kívántam a különböző átmenetifém- (Cd, Ni, Zn, Co, Mn) és alkáliföldfém- (Mg) tartalmú spinell ferrit nanoszerkezetek kialakíthatóságát. Terveztem az előállított nanorészecskék morfológiai, szerkezeti, felületi és mágneses tulajdonságainak részletes jellemzését olyan korszerű technikákkal, mint a HRTEM, XRD, SAED, FTIR, DLS, zéta-potenciál mérés és VSM vizsgálatok. Ezen mérések elsődleges szempontja a megfelelő terméktisztaság, a kis részecskeméret, a kedvező mágneses tulajdonságok és a kolloidstabilitás ellenőrzése volt, hogy a nyert információk alapján kiválaszthassam a legmegfelelőbb nanorészecskéket az MRI-kontrasztanyagok előállításához.

Mivel a kísérleti kontrasztanyagok esetében kulcsfontosságú, hogy ne rendelkezzenek mérgező hatással, célként fogalmaztam meg a nehézfém-ionok potenciális kioldódásának megakadályozását. Ennek megvalósítására egy kémiaiilag inert és biokompatibilis poroszkék [vas(III)-hexacianoferrát(II)] védőréteg szonokémiai úton történő kialakítását terveztem a mágneses nanorészecskék felületén. A hosszú távú eltarthatóság biztosítására olyan polimermátrixba ágyazott, liofilizálással beszáritott kontrasztanyagok előállítását tűztem ki célul, amelyeknél a szilárd hordozó egyben a sztérikus stabilizátor szerepét is betölti a vizes kolloid forma visszaoldásakor, biztosítva a diagnosztikai alkalmazáshoz szükséges hosszú keringési időt. Végezetül, a Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézetével való szakmai együttműködés keretében célul tűztem ki az előállított anyagok *in vitro* toxikológiai vizsgálatát humán embrionális vesesejteken (HEK293), valamint az MRI-diagnosztikai hatékonyság igazolását *in vivo* kisállat-kísérletek során.

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

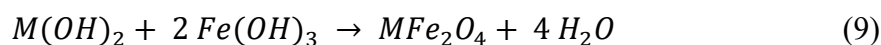
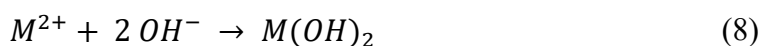
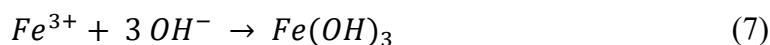
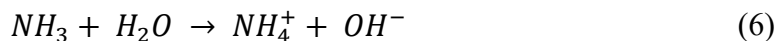
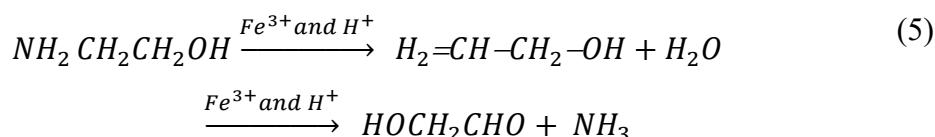
Elnevezés	Képlet	Gyártó
Magnézium(II)-nitrát-hexahidrát	$\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	ThermoFisher Scientific Kft.
Mangán(II)-nitrát-hexahidrát	$\text{Mn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	ThermoFisher Scientific Kft.
Kobalt(II)-nitrát-hexahidrát	$\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	ThermoFisher Scientific Kft.
Nikkel(II)-nitrát-hexahidrát	$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	VWR International Kft.
Cink(II)-nitrát-hexahidrát	$\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	VWR International Kft.
Kadmium-nitrát-tetrahydrát	$\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	ThermoFisher Scientific Kft.
Vas(III)-nitrát-nonahidrát	$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	VWR International Kft.
Etilén-glikol (EG)	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	VWR International Kft.
Etanol-amin (EA)	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Merck Kft.
Nátrium-acetát	CH_3COONa	ThermoFisher Scientific Kft.
Polivinil-pirrolidon K30 (PVP K30)	$(\text{C}_6\text{H}_9\text{NO})_n$	Thermo Fisher Scientific Kft.
Kálium-hexaciano-ferrát(III)	$\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$	VWR International Kft.

3.2. Előállítási módszerek

Munkám során három előállítási módszerrel szintetizáltam mágneses nanorészecskéket:

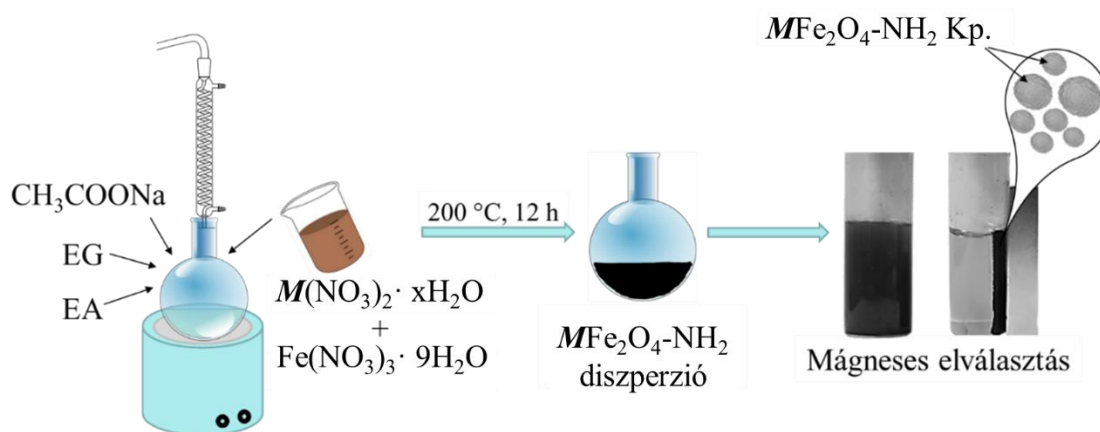
- magas hőmérsékletű koprecipitációs (jelölés: Kp.),
- mikrohullámú (jelölés: Mh.),
- szolvotermális (jelölés: St.) szintézisek.

A magas hőmérsékletű *koprecipitációs* eljárás során a fém-hidroxid részecskék leválasztásához szükséges lúgos környezetet az ammónia biztosítja, amely az etanol-amin bomlása során szabadul fel. A hagyományos koprecipitációtól annyiban különbözik ez a módszer, hogy kellően magas hőmérsékleten (200 °C) bekövetkezik a hidroxidok dehidratációja, melynek eredményeként kialakul a ferrit szerkezet a következő reakciósémának megfelelően [D2] (5-9. egyenlet):



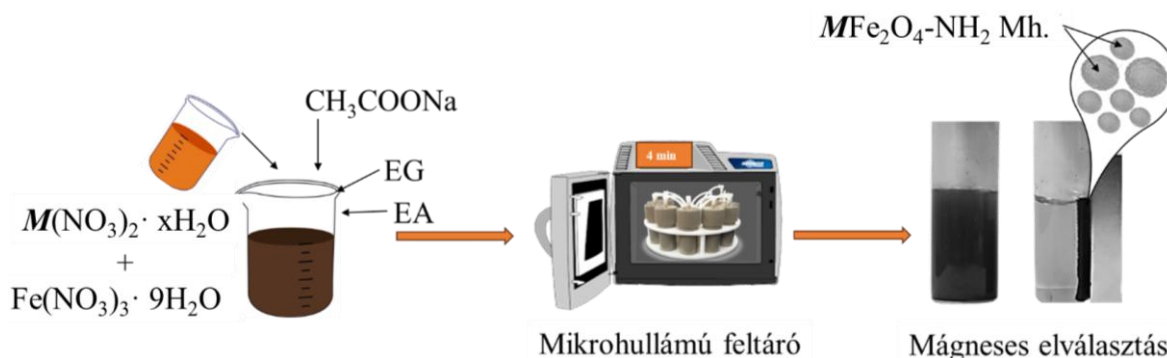
A *koprecipitációs* szintézis során az irodalomban is fellelhető szintézismódszert alkalmaztam [64]. Első lépésként, egy gömblombikban (6. ábra) 150 mmol CH₃COONa-ot oldottam fel 100 ml etilén-glikolban, majd az elegyet fűtőkosárban, refluxáltatás mellett 100 °C-on, 15 percig kevertettem. Ezt követően kimértem a nitrát-sókat egy külön főzőpohárba: 10 mmol M(NO₃)₂·xH₂O (ahol *M*: Mg²⁺, Mn²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Zn²⁺, Cd²⁺) és 20 mmol Fe(NO₃)₃·9H₂O, amihez 50 ml etilén-glikolt adtam. A készített nátrium-acetát és a két prekursor oldatát összeöntöttem és 30 percig kevertettem. Az idő lejártá után 35 ml etanol-amint adtam a keverékhez, amellyel az amin-funkciós csoportokat alakítottam ki a részecskék felületén, majd ≈200 °C (etilén-glikol forráspontja: 197,3 °C), 12 órán keresztül kevertettem. 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-prekurzorok stb., eltávolítása érdekében. A készített mintákra a későbbiekben $M\text{Fe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. (ahol M : Mg^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+}) jelöléssel fogok hivatkozni.



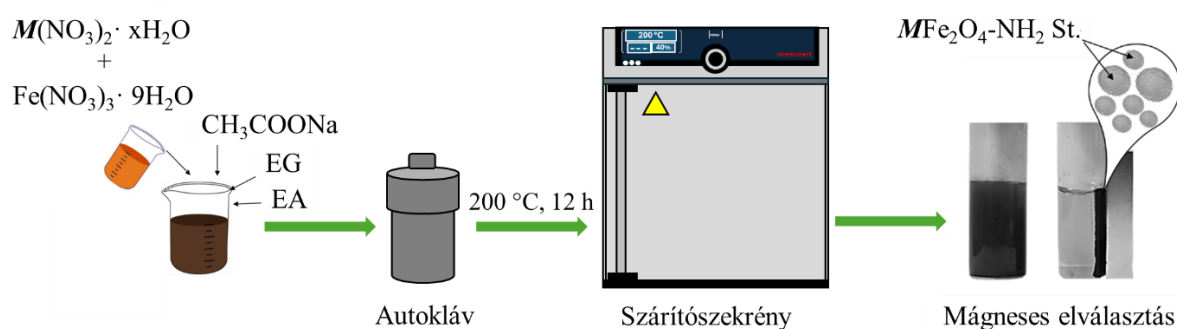
6. ábra: Az amin-funkcionalizált részecskék általános előállítása koprecipitációs módszerrel

A mikrohullámú szintézis során 75 mmol nátrium-acetátot oldottam fel 50 ml etilén-glikolban. Az elegyet ultrahangos fürdőben diszpergáltattam, majd kimértem a megfelelő mennyiségű nitrát-sókat: 5 mmol $M(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (ahol M : Mg^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+}) + 10 mmol $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, amihez 25 ml etilén-glikolt adtam. A készített oldatokat összeöntöttem, majd 17,5 ml etanol-amint adtam a keverékhez. A kész elegyet mikrohullámú feltárába 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 $M\text{Fe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ 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 : Mg^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , 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 CH_3COONa -ot adtam, majd az aminos csoportok kialakítása végett 10 ml etanol-amint öntöttem az elegybe. A homogenizálás után teflonnal (PTFE) bélelt acél autoklávba helyeztem az oldatot 12 órára, 200 °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 : Mg^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+}) jelöléssel fogok hivatkozni.



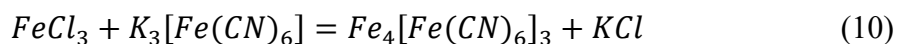
8. ábra: Az amin-funkcionalizált részecskék általános előállítása szolvotermális módszerrel

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 szárítást követően könnyen feloldódik vizes közegben és sztérikusán stabilizálja a nanorészecskéket. Jó alternatíva lehet felületmódosító anyagok alkalmazása, mint például a kálium-hexacianoferrátból ($\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) képződő poroszkék (más néven berlini kék, Prussian Blue – PB), mely bevonatot képez a részecskék felületén, ezzel megakadályozva a részecskék aggregációját.

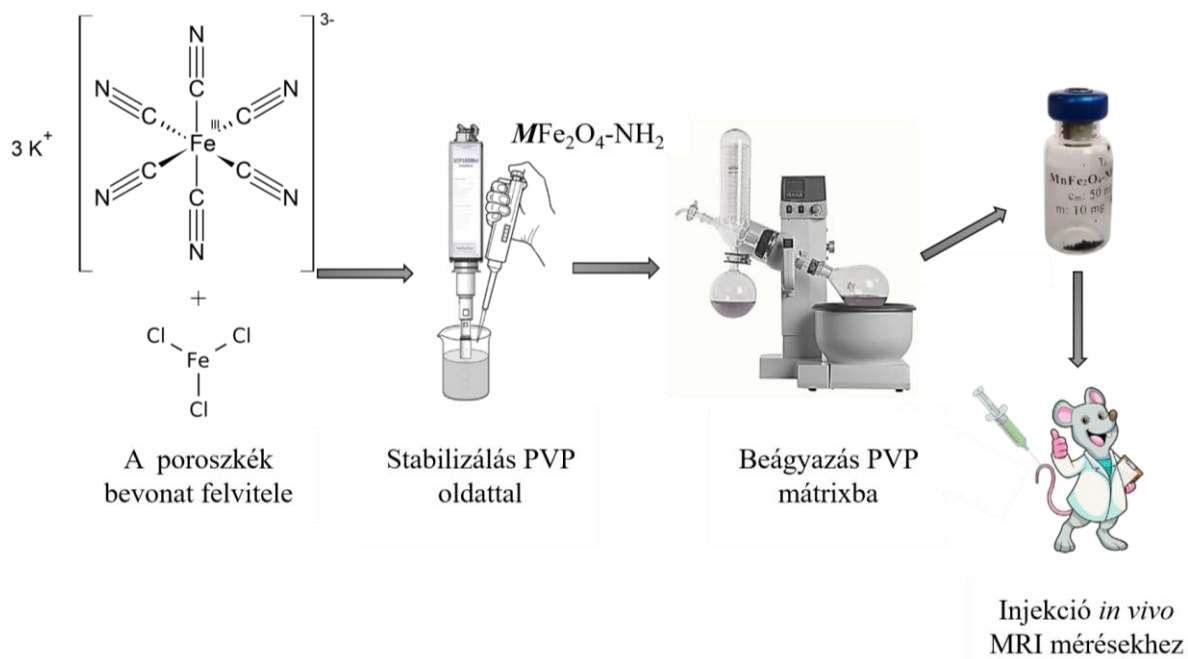
A mágneses nanorészecskék stabilizálásához 100 mg $M\text{Fe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ (ahol M : Mg^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+}) tartalmú vizes kolloid oldatot készítettem, amelyhez 0,1 mmol kálium-hexacianoferrát(III)-ot tartalmazó, 50 ml térfogatú vizes oldatot adtam folyamatos ultrahangos kezelés (szonikálás, Hielscher UIP1000hdT ultrahangos készülék) mellett. Három percnyi szonikálást követően 0,1 mmol vas(III)-klorid 10 ml-es oldatát adtam a ferrit-

kolloidhoz az ultrahangos kezelést folytatva. A fenti lépéseket követően a mangán-ferrit nanorészecskék felületén poroszkék, vagy más néven berlini kék ($\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$) réteg alakult ki az alábbi reakcióegyenlet szerint (10. 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, és mivel nem vizes kolloidként tároljuk, így nem kell számolnunk az aggregációval sem.



9. ábra: A kiválasztott mágneses nanorészecskék beágyazása PVP mátrixba

3.3. Vizsgálati módszerek bemutatása

A mágneses nanorészecskék kémiai- és fázisösszetételének, méreteloszlásának, morfológiájának, kolloidkémiai- és mágneses tulajdonságainak pontos ismerete kulcsfontosságú annak megértéséhez, hogy az egyes előállított anyagok milyen viselkedést mutatnak kontrasztanyagként való alkalmazásban. Ennek vizsgálatához nagy felbontású transzmissziós elektronmikroszkópiát, területhatárolt elektrondiffrakciót, röntgendiffraktometriát, infravörös spektroszkópiát, magnetometriai vizsgálatokat és dinamikus fényszórás-mérést alkalmaztunk.

3.3.1. Méret és morfológia meghatározása transzmissziós elektronmikroszkópi alkalmazásával

A nanorészecskék méretének, alakjának és morfológiájának vizsgálata transzmissziós elektronmikroszkóppal (TEM) történt. A TEM egyik legfontosabb előnye a nagy felbontóképessége, amely lehetővé teszi a kristályszerkezet és az atomok elrendeződésének vizsgálatát. 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 elektronmikroszkópon különböző detektorokat lehet elhelyezni, melyek alkalmassá teszik sokféle anyagtulajdonság vizsgálatára. A TEM legfontosabb eleme a mintaasztal és a goniométer, melyek feladata a minták nanométeres mozgatása és azok megfelelő szögben való döntése. A mintaelőkészítésnél fontos igen vékony, az elektronsugár számára átlátszó minta készítése, amelyek néhány 10 nanométernél nem vastagabbak. A minta alatt található az objektív lencse, amely a mintán áthaladó és elhajló elektronokból készít képet, amelyet egy fluoreszcens ernyőn tesznek láthatóvá. A becsapódó elektronok az ernyőn felvillanásokat keltenek, amelyek együttesen képet alkotnak [92]. A transzmissziós elektronmikroszkóppal az anyagok szerkezetének vizsgálata nagy felbontású képalkotással (High-Resolution Transmission Electron Microscopy – HRTEM) is lehetséges [92].

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 vizsgálatához 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 tengelyvonalában, amelyen átvezetik az elektronokat. A csatornában vákuum van, így csak a mágneses térből ható Lorentz-erő (F_L) hat az elektronokra (11. egyenlet) [92]:

$$\vec{F}_L = -e (\vec{v} \times \vec{B}) \quad (11)$$

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

A mintaelőkészítés során a ferrit részecskék vizes diszperzióját felcseppentik szénhártyával rendelkező mintartó rézrács (gyártó: Ted Pella Inc., 4595 Redding, CA 96003, USA) felületére, majd rászárítják, ezt követően végzik el a HRTEM vizsgálatot.

3.3.2. 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 [93]. 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 (12. egyenlet):

$$n\lambda = 2d \sin \theta, \quad (12)$$

ahol: n – az interferenciarend, λ – a röntgensugár hullámhossza, d – a diffrakciót létrehozó kristálysíkok távolsága és θ – a beesési/diffrakciós szög [92].

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 krisztallitméretről és a kristályhibákról. Az XRD vizsgálatok segítségével jól azonosíthatók a spinell ferritek jellegzetes reflexiói. A por röntgendiffrakciós méréseknél megméri a sugarak diffrakciós szögét, valamint intenzitását, és összehasonlítják a kapott diffrakciós mintázatot a referencia-adatbázisban tárolt diffrakciós adatokkal [93]. A mérések kiértékelésénél Rietveld-finomítást alkalmaznak, amely elengedhetetlen a ferrit nanorészecskék szerkezetének pontos

feltárásához, és komplexebb képet nyújt a belső szerkezetről, beleértve a kristálméretet is [94].

A rácsparaméter meghatározása köbös spinell ferriteknél különösen egyszerű, mivel az összetett Miller-indexek ($h - x$, $k - y$, $l - z$) segítségével közvetlenül számítható (13. egyenlet):

$$a = d\sqrt{h^2 + k^2 + l^2} \quad (13)$$

A kristályfázisok azonosítását és mennyiségi meghatározását Bruker Discovery diffraktométerrel (Cu-K α 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 (International Centre for Diffraction Data, 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 (Inorganic Crystal Structure Database) és az AMCSD (American Mineralogist Crystal Structure Database) adatbázisokból nyertük. Az átlagos krisztallitméret meghatározása a Scherrer-egyenlet elvén alapult [95], melyet a megfelelő reflexiók félértékszélessége (Full Width at Half Maximum – FWHM) és az illesztett profilok Lorentz-komponensének szélessége alapján határozta meg a szoftver.

3.3.3. A kristályszerkezet vizsgálata területhatárolt elektrondiffrakcióval

A területhatárolt elektrondiffrakció (Selected Area Electron Diffraction – SAED) 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 [96]. 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 [92].

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

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 [97]. 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 [98].

A ferrit nanoanyagok elemzésénél a spektrum két fő régióba osztható: rácsrezgések (800 cm^{-1} alatt) és funkciós csoportok ($800\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ között). A 800 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 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 [99–101].

A mérésekhez Bruker Vertex 70 infravörös spektrométert használtunk. A mintaelőkészítés és a mérés többlépcsős folyamat. A szilárd anyagok spektrumait általánosságban kálium-bromid (KBr) pasztillákban veszik fel. A kimért mennyiségű KBr-t achát mozsárban finom por állagúvá törlik, majd nagy nyomásnak köszönhetően a pasztilla áttetsző, homogén és infra-áteresztő mintát eredményez [98]. A mintaelőkészítés során először a háttérrel készítettük el, mely 250 mg spektroszkópiai minőségű kálium-bromidot tartalmazott, melyet egy présgéppel 100 kN terheléssel (kb. 10 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 ($F = 100\text{ kN}$) pasztillát készítettünk, ezt követően

végeztük el a mérést. Kiértékelésnél a mért abszorbanancia 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 [102]. 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 [103]:

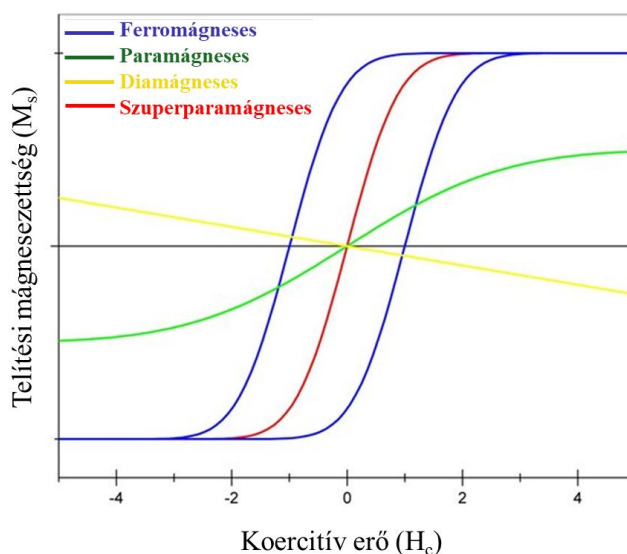
1. Elektromágneses rendszer – egyenletes mágneses mezőt generál.
2. Minta vibrációs rendszer – a mintát állandó frekvencián rezegteti (a minta statikus mágneses tulajdonságát időben változó elektromos jellé alakítja).
3. Jelérzékelő rendszer – méri a vibráló mágneses minta által generált indukált feszültséget.

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) [103].

A szuperparamágneses részecskék mágnesezettségét a külső tér függvényében, $T > T_B$ hőmérsékleten (T_B -blokkolási hőmérséklet), a klasszikus Langevin-függvény (14. egyenlet) írja le [104]:

$$L(x) = \coth(x) - \frac{1}{x}, \text{ ahol } x = \frac{mH}{k_B T} \quad (14)$$

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 [105].



10. ábra: Az anyagok mágneses tulajdonságaira jellemző görbék [106]

Az anyagok mágneses viselkedésük alapján lágy és kemény mágneses anyagokra oszthatók. 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 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 [107,108]. 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, amely 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 [108]. Ferromágneses tulajdonságú nanorészecskéknél az Arctan-függvényen alapuló közelítést alkalmazzák (15. egyenlet), mely a koercitív erő és a telítési mágnesezettség paramétereivel írja le a hiszterézis görbét [109]. A ferromágneses anyagok Arctan-függvénye a következőképpen írható le:

$$M(H) = \frac{2 \cdot M_s}{\pi} \arctan \left(\frac{H \pm H_C}{H_C} \tan \left(\frac{\pi \cdot M_r}{2 \cdot M_s} \right) \right) \quad (15)$$

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 16-18. egyenlet segítségével valósult meg:

$$1 \text{ emu/g} = 1 \text{ A} \cdot \text{m}^2/\text{kg} \quad (16)$$

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

$$1 \text{ Oe} = \frac{10^3}{4\pi} \text{ A/m} \approx 79,58 \text{ A/m} \quad (17)$$

$$1 \text{ A/m} = 0.0125663706 \text{ Oe} \quad (18)$$

3.3.6. A minták stabilitásának vizsgálata dinamikus fényszórás méréssel

A zéta-potenciál egy olyan mérhető mennyiség, amely tükrözi a kolloid részecskék felületén kialakuló elektromos töltés állapotát folyadék fázisban [110]. A zéta-potenciál nem az atomi felület töltése (felületi potenciál), hanem egy dinamikus határfelületen mérhető potenciál értéke [111].

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 méréséből következtetnének [112]. 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 (19. egyenlet) segítségével határozzák meg:

$$v_e = \frac{4\pi\epsilon_0\epsilon_r\zeta}{6\pi\mu}(1 + \kappa r) \quad (19)$$

ahol ϵ_0 és ϵ_r – a közeg relatív dielektromos állandója, illetve a vákuum permittivitása, μ – az oldat viszkozitása, r – a részecske sugara, $\kappa = (2n_0z^2e^2/\epsilon_r\epsilon_0k_BT)^{1/2}$ 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 [113].

A zéta-potenciál értékét jellemzően millivoltban (mV) fejezik ki, és a nettó felületi töltés, valamint a rendszeren belüli elektrosztatikus kölcsönhatások nagyságának közvetett mértékeként szolgál [114]. 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 ± 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 [114].

A minták zéta-potenciál méréséhez egy Litesizer 500 készüléket (Anton Paar, Hamburg, Németország) használtunk. A DLS (Dynamic Light Scattering – dinamikus fényszórás)

méréseket 25 °C-on végeztük automatikus üzemmódban (visszaszórásos detektor esetén 175°-ra rögzítve; oldalsó szórásnál 90°-os detektorszög; elülső szórásnál 15°-os detektorszögben) 633 nm-es He-Ne lézerrel. Minden mintából 10 mg-t mértünk ki, majd 2 ml desztillált vízben diszpergáltuk. A kapott elegyet 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 (Human Embryonic Kidney 293); ATCC (American Type Culture Collection), Manassas, VA) használtak Dulbecco módosított Eagle-táptalajban (DMEM, Lonza), amely 10% borjúsérum mellett 50 U/ml penicillint és 50 µg/ml sztreptomocint tartalmazott. A sejtek inkubálása CO₂-inkubátorban történt 5V/V% páratartalom mellett, 37 °C-on. A toxikológiai mérésekhez a sejteket 10 000 sejt/üreg sűrűséggel alkalmazták, 96 lyukú mikrotiter lemezt (Greiner Bio-One, ref. 655076) használva, ahol 24 órán át inkubálták azokat.

A vizsgálat során a PVP-mátrixba ágyazott mangán-ferritet 1 mg/ml és 0,01 mg/ml közötti ferritkoncentrációban adták a sejtekhez. Pozitív kontrollként vizet, negatív kontrollként DMEM táptalajt használtak. 37 °C-on, 5% párasított CO₂ inkubátorban 24 órás inkubálás után a DMEM táptalajt átcserélték átlátszó táptalajra. A MnFe₂O₄-NH₂ nanorészecskék toxikológiai értékeléséhez tízszeres hígításban Alamar Blue-t (Invitrogen) adtak hozzá, és a sejteket 37 °C-on 2 órán át inkubálták. A fluoreszcencia intenzitását Varioskan Lux multimódusú mikrolemez-leolvasóval (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) szobahőmérsékleten, 570 nm gerjesztési hullámhosszon és 590 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 polivinil-pirolidonnal bevont MnFe₂O₄-NH₂ és a ZnFe₂O₄-NH₂ mintáknál lettek elvégezve szintén a Semmelweis Egyetem együttműködésével. Az *in vitro* mérésekhez egy Medison NanoScan PET/MR készüléket alkalmaztunk (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 tekercssel van felszerelve.

Az *in vitro* vizsgálatok során öt különböző 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-csövekbe töltöttük, és egy egyedileg tervezett mintatartóban helyeztük be a készülékbe. Az összes FSE (Fast Spin Echo – a képképzésnél 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 vizsgáltunk.

Az *in vivo* méréseket izofluránnal altatott (10 hetes nőstény BalbC) egereken végeztük (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) végeztünk vizsgálatot. A képképzést 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 és 15 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 alkalmaztunk 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.

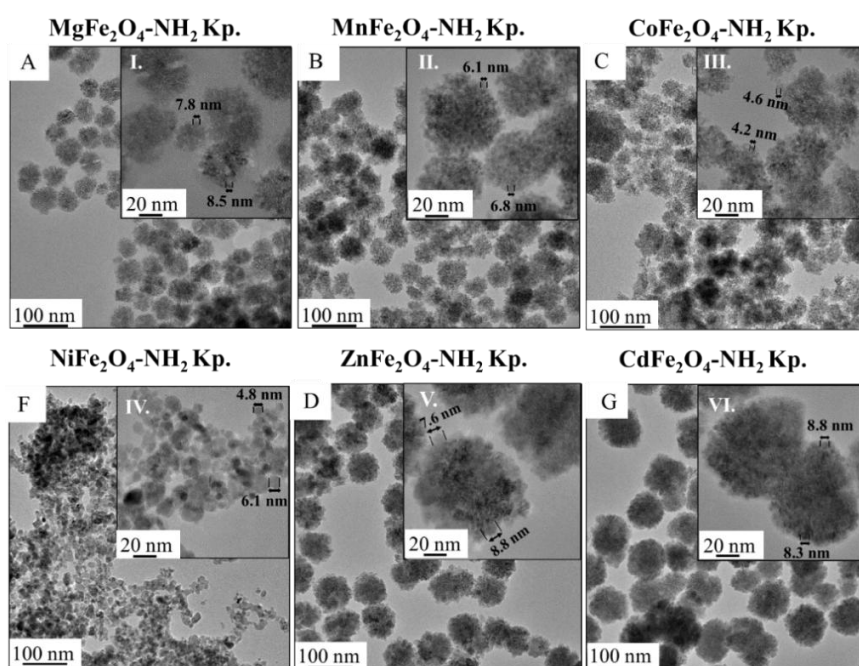
IV. Eredmények bemutatása

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

4.1.1. Koprecipitációs módszer

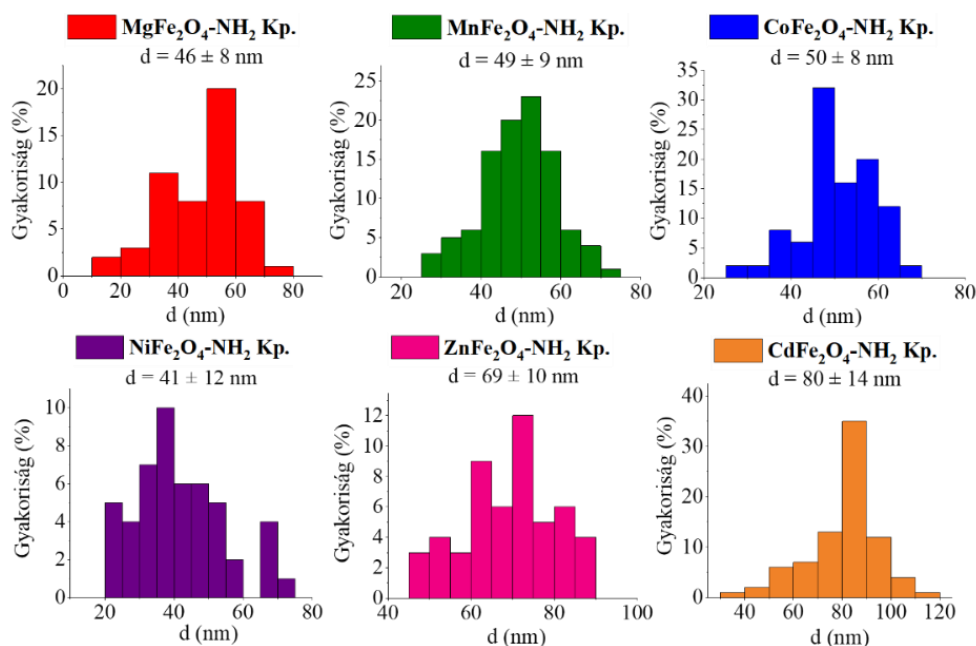
Munkám során a koprecipitációval (Kp.) előállított mágneses nanorészecskék morfológiájának és méreteloszlásának jellemzésére nagyfelbontású transzmissziós elektronmikroszkópos (HRTEM) vizsgálatok történtek. A HRTEM-felvételekből látható, hogy gömb morfológiával rendelkező ferrit nanorészecskéket kaptunk mind a hat minta esetében (11. ábra). 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 szemcsékből épülnek fel, melyet a 20 nm méretskálával rendelkező TEM felvételek mutatnak be (11/I-VI. ábra) [D1, D2].



11. ábra: A koprecipitációs módszerrel előállított nanorészecskék HRTEM felvételei

A TEM-felvételek elemzését ImageJ képelemző szoftverrel végeztük, a képeken található scalebar (méretskála) alapján 100 gömb alakú aggregátum méretét mértük meg és a kapott eredményekből hisztogramokat készítettünk (12. ábra). Az aggregátumok átlagos mérete a

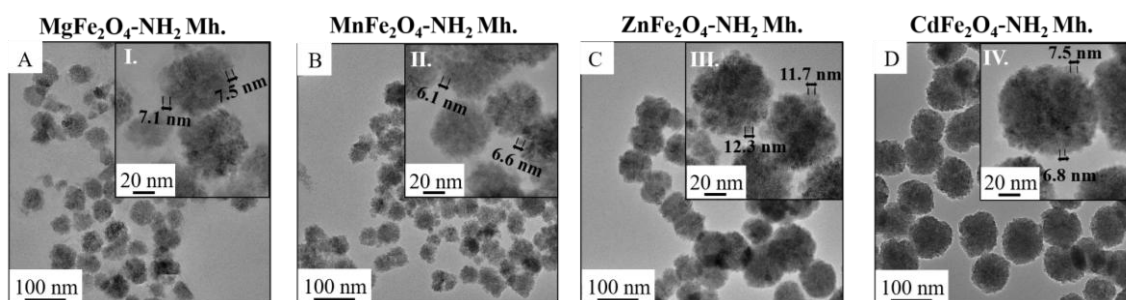
magnézium-, a mangán- és a kobalt-ferrit esetében nagyon hasonló volt ($\text{MgFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp.: 46 ± 8 nm; $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp.: 49 ± 9 nm; $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp.: 50 ± 8 nm). A nikkelferrit minták esetében 41 ± 12 nm átlagos átmérőt határoztunk meg. A cink- és kadmium-ferrit ($\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. és $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp.) esetében volt a legnagyobb az aggregátumok mérete, átlagosan 69 ± 10 nm és 80 ± 14 nm méretet kaptunk [D1, D2].



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

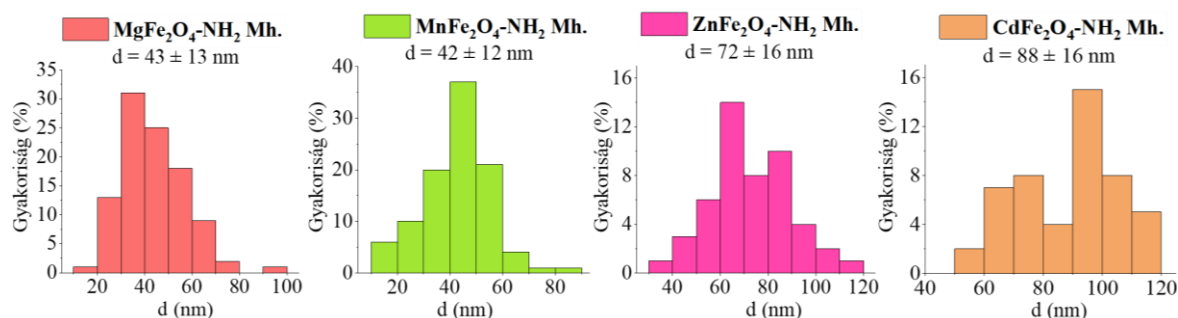
4.1.2. Mikrohullámú módszer

A mikrohullámú szintézissel (Mh.) előállított amin-funkcionalizált mágneses nanorészecskék esetében is készültek TEM felvételek. 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/I-IV. ábrák).



13. ábra: A mikrohullámú módszerrel előállított nanorészecskék HRTEM felvételei

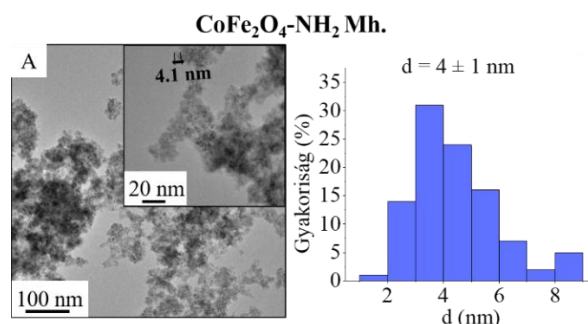
A mikrohullámú minták HRTEM felvételein ImageJ program segítségével méret-elemzést végeztünk (14. ábra). A magnézium- és mangán-ferrit aggregátumoknál hasonló átlagos méretet kaptunk ($\text{MgFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Mh.: 43 ± 13 nm; $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Mh.: 42 ± 12 nm), a cink- és kadmium-ferrit mintáknál kaptuk a legnagyobb méretű aggregátumokat ($\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Mh.: 72 ± 16 nm; $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Mh.: 88 ± 16 nm).



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

A $\text{NiFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Mh. mintát nem sikerült szintetizálni ezzel a módszerrel, világosbarna csapadék képződött és ismételt kezelések után sem alakult ki mágneses komponens a mintában. Ez azzal magyarázható, hogy a szintézis során valószínűleg nem volt elegendő a mikrohullámú besugárzás, amely megakadályozta a nikkelferrit képződését. Egy másik lehetséges magyarázat a besugárzási idő és a kalcinálási hőmérséklet. Irodalomkutatásomban említettem, hogy Zeynep és munkatársai tanulmányukban NiFe_2O_4 nanorészecskéket szintetizáltak mikrohullámú módszerrel. Következtetésnek levonták, hogy önmagában a mikrohullámú szintézis nem volt elegendő a tökéletes tisztaságú NiFe_2O_4 nanorészecskék szintéziséhez [73].

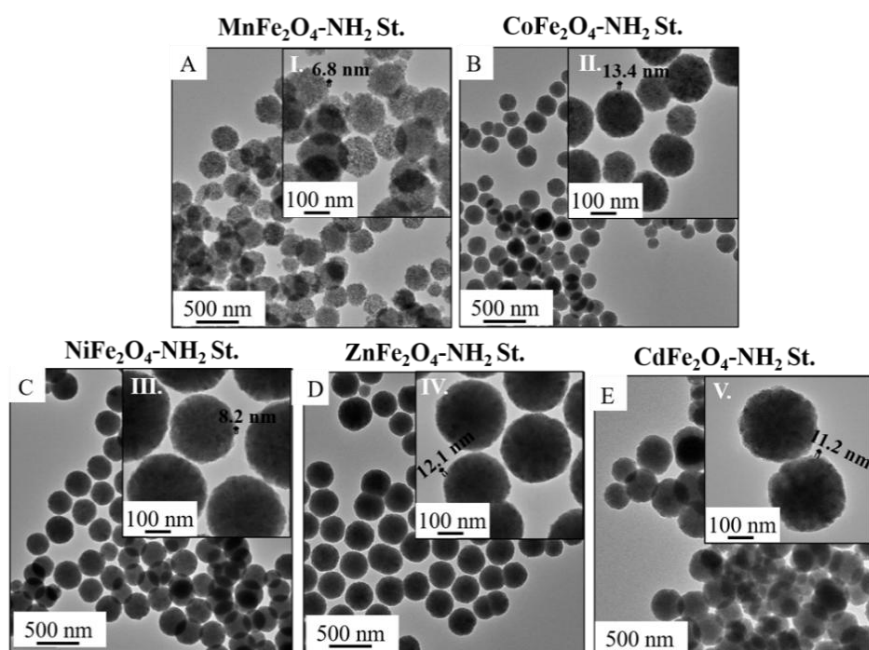
A mikrohullámú szintézissel előállított $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ minta azonban nem tartalmazott aggregátumokat. Ez azt jelenti, hogy a részecskék egymástól elkülönülve, egyenletesen szóródnak szét a réz grid felületén. A részecskék átlagos átmérője 4 ± 1 nm volt (15/B. ábra), melyeket az XRD mérések is megerősítettek. Az eltérő morfológia annak köszönhető, hogy a poliol láncok 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 aggregátumokat alkotni, mint amelyek a többi minta esetében megfigyelhetők (14. ábra).



15. ábra: A CoFe₂O₄-NH₂ Mh. minta: A) HRTEM felvétele; B) Részecskeméret-eloszlása

4.1.3. Szolvotermális módszer

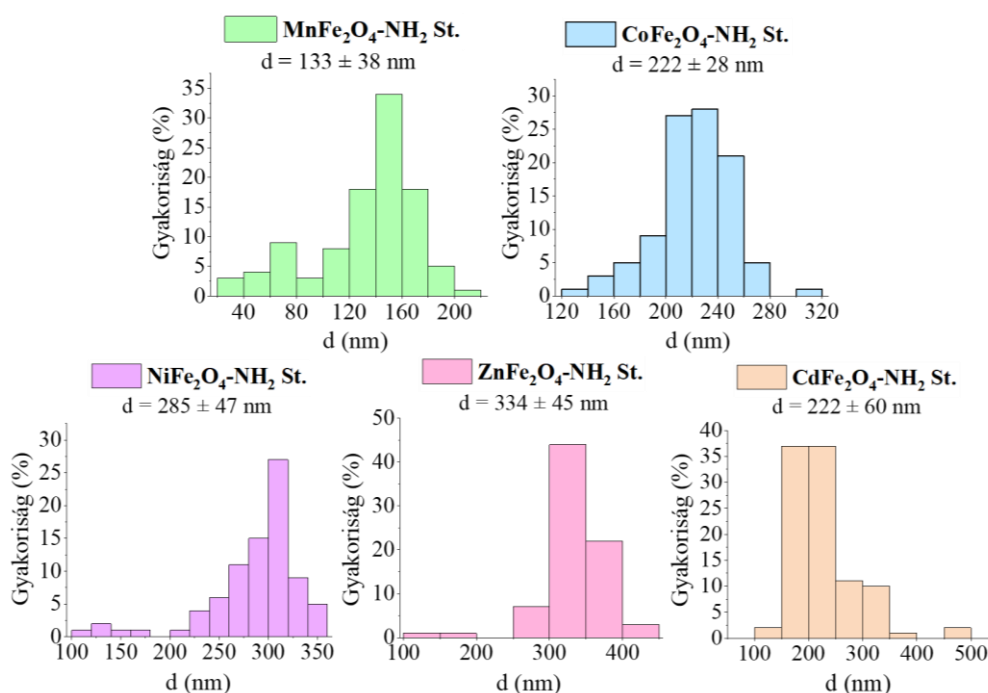
A harmadik módszerrel, azaz a szolvotermális szintézissel (St.) előállított minta HRTEM felvételein jól látható, hogy a részecskék szabályos gömb alakot vettek fel, amelyek kis méretű, 10-20 nm átmérőjű szemcsékből épülnek fel a fentebb bemutatott mintákhoz hasonló módon (16/A-E. ábra). Látható, hogy 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 nanorészecskék 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 ± 28 nm, majd a nikkel-ferrit ($\text{NiFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ St.) 285 ± 47 nm átlagos részecskeátmérővel. 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 ($\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ St.) 222 ± 60 nm átlagos átmérővel rendelkezett (17. ábra).



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

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 Mg^{2+} ionok nagyfokú hidrolízishajlama, amely szolvotermális körülmények között elősegíti a stabilabb $\text{Mg}(\text{OH})_2$ fázis képződését a spinell szerkezet rovására.

Egy másik lehetséges magyarázat a szintézis idő növelése. Shen és munkatársai hozzánk hasonló módon MgFe_2O_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 °C-on, 22 órán keresztül állandó hőmérsékleten tartották. Eredményül tiszta, gömb alakú ferrit részecskéket kaptak, melynek

mérete 200 és 400 nm közé tehető [115]. 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. Megállapították azt is, hogy minél több ideig és magasabb hőmérsékleten játszódik le a szintézis, annál kisebb méretű részecskéket kaptak eredményül [81].

4.1.4. A részecskeméret és morfológia eredményeinek összefoglalása

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

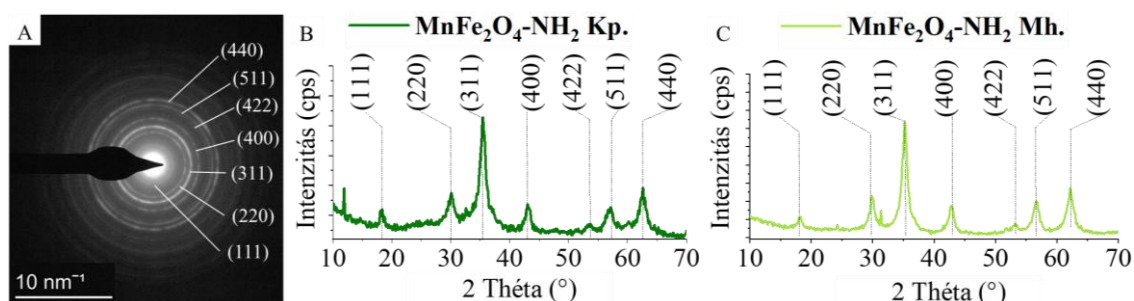
2. táblázat: A szintetizált minták gömbszerű aggregátumainak (d_{agg}), valamint az őket alkotó krisztallitok (d_{crys}) átlagos méretei

Minták	Koprecipitációs (Kp.)		Mikrohullámú (Mh.)		Szolvotermális (St.)	
	d_{agg} HRTEM (nm)	d_{crys} XRD (nm)	d_{agg} HRTEM (nm)	d_{crys} XRD (nm)	d_{agg} HRTEM (nm)	d_{crys} XRD (nm)
MgFe₂O₄-NH₂	46 ± 8	7 ± 2	43 ± 13	7 ± 1	Nem sikerült szintetizálni!	
MnFe₂O₄-NH₂	49 ± 9	6 ± 2	42 ± 12	6 ± 1	133 ± 38	7 ± 2
CoFe₂O₄-NH₂	50 ± 8	4 ± 2	4 ± 1		222 ± 28	13 ± 2
NiFe₂O₄-NH₂	41 ± 12	6 ± 2	Nem sikerült szintetizálni!		285 ± 47	8 ± 2
ZnFe₂O₄-NH₂	69 ± 10	9 ± 2	72 ± 16	12 ± 2	334 ± 45	12 ± 2
CdFe₂O₄-NH₂	80 ± 14	8 ± 3	88 ± 16	7 ± 2	222 ± 60	10 ± 3

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 nyerjünk a minták pontos fázisösszetételéről. A mérések elvégzésében és kiértékelésében az Alkalmazott Ásványtani Intézeti Tanszék (Miskolci Egyetem, Műszaki Földtudományi Kar) munkatársai voltak segítségünkre.

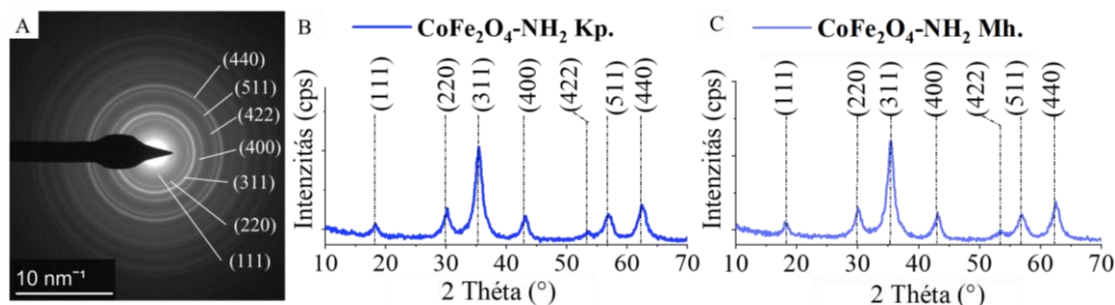
A $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ minták esetében a nanorészecskéket MnFe_2O_4 spinellként azonosítottuk (18/A. ábra). A SAED felvételek alapján meghatározott rácssíktávolság (d) értékeket összehasonlítottuk a röntgendiffrakciós adatbázisokban található d-értékekkel, és ezek egyezést mutattak a 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 θ -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 MnFe_2O_4 spinellt eredményezett [D2].



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)

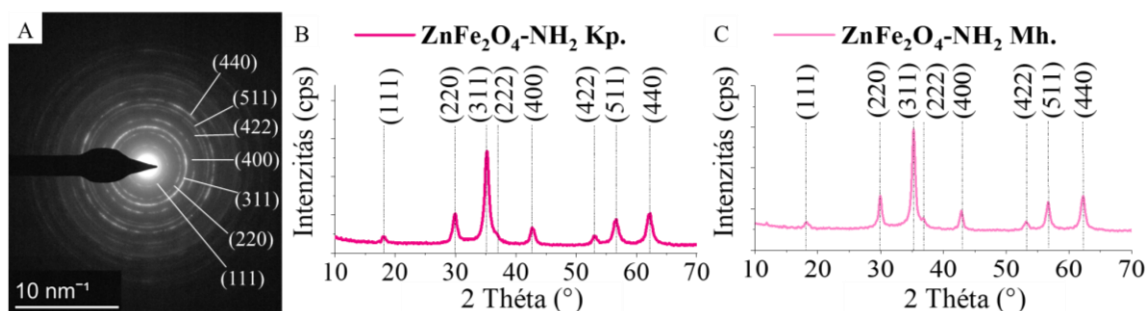
A $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ mintáknál lemérve a SAED képen a d-rácssíktávolságokat és összehasonlítva az adatbázisban található adatokkal kiváló egyezést tapasztaltunk, ezáltal igazolható a kobalt-ferrit jelenléte a mintában (19/A. ábra). A röntgendiffraktogramon (19/B-C. ábra) a reflexiós csúcsok $18,3^\circ$ (111), $30,2^\circ$ (220), $35,4^\circ$ (311), $43,2^\circ$ (400), $53,6^\circ$ (422), 57° (511) és $62,5^\circ$ (440) két θ -foknál helyezkedtek el, amelyek megegyeznek a kobalt-ferrit fázisra jellemző értékekkel a röntgenadatbázis alapján (PDF 70-8729) [116].

Ahogy a mangán-ferrit esetében tapasztaltuk, mindkét poliol alapú szintézismódszer tiszta ferrit fázist eredményezett a kobalt-ferrit előállítása során 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 ZnFe_2O_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 ZnFe_2O_4 spinell előállítása sikeres volt [D1].

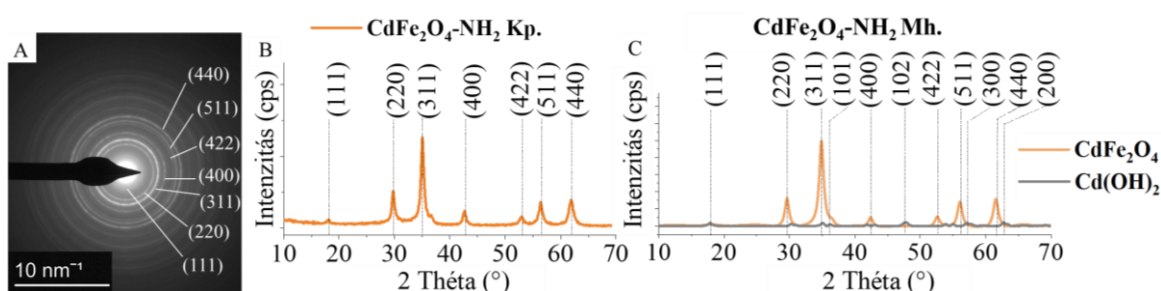


20. ábra: A cink-ferrit SAED képe a Miller-indexekkel (A) és a $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ nanorészecskék röntgendiffraktogramjai (B)

A $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ mintáknál különbségeket tapasztaltunk a termék tisztaságát illetően a mikrohullámú szintézis vonatkozásában. A koprecipitációs szintézissel előállított minta ($\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp.) esetében az adatbázis segítségével a kadmium-ferrit (PDF 22-1063) spinell szerkezetet határoztunk meg (21/A. ábra) [117]. A reflexiók csúcsokat a következő

théta szögeknél azonosítottuk: $18,1^\circ$ (111), $29,8^\circ$ (220), $35,1^\circ$ (311), $42,7^\circ$ (400), $52,9^\circ$ (422), $56,3^\circ$ (511), $61,9^\circ$ (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 CdFe_2O_4 spinell mellett $\text{Cd}(\text{OH})_2$ fázis is jelen volt 3,4 %-ban. A kadmium-hidroxid jelenlétét a következő théta szögeknél detektáltuk: $18,1^\circ$ (111), $34,9^\circ$ (101), $47,7^\circ$ (102), $57,1^\circ$ (300), $62,7^\circ$ (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) [118,119].



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)

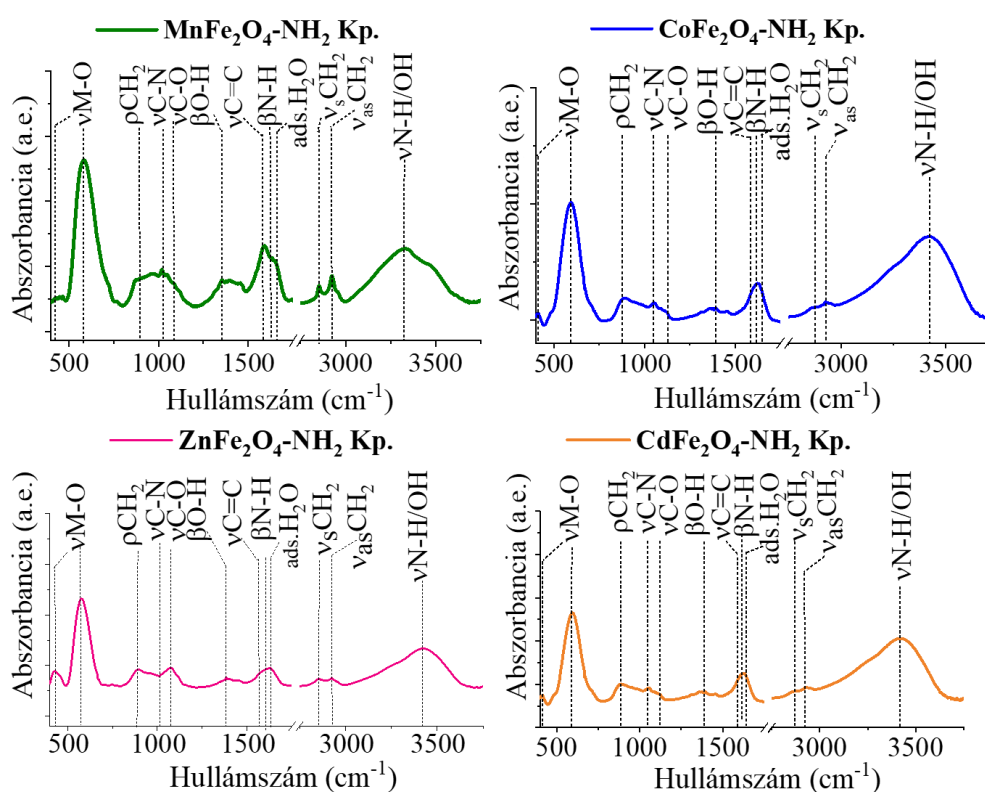
Összevetve az XRD mérések eredményeit, megállapítható, hogy 7 minta esetében kaptam tiszta ferrit fázist, a $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Mh. esetében a kadmium-ferrit mellett egyéb szennyező fázis is ($\text{Cd}(\text{OH})_2$) jelen volt. A 3. táblázat összefoglaltam a kapott eredményeket:

3. táblázat: A ferrit minták fázisazonosítása

Minták	Koprecipitációs (Kp.)		Mikrohullámú (Mh.)	
	d_{crys} XRD (nm)	Azonosított fázisok	d_{crys} XRD (nm)	Azonosított fázisok
$\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$	6 ± 2	MnFe_2O_4	6 ± 1	MnFe_2O_4
$\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$	4 ± 2	CoFe_2O_4	4 ± 1	CoFe_2O_4
$\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$	9 ± 2	ZnFe_2O_4	12 ± 2	ZnFe_2O_4
$\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$	8 ± 3	CdFe_2O_4	7 ± 2	CdFe_2O_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 cm^{-1} és 580 cm^{-1} hullámszámnál (22. ábra). Ezek a csúcsok a fém-oxigén vegyértékrezgéseknek tulajdoníthatók. 890 cm^{-1} hullámhosszon $-\text{CH}_2$ vegyértékrezgést is azonosítottunk, mely a ferrit részecskék felületén adszorbeált etilén-glikol és etanol-amin molekulákból származhat.

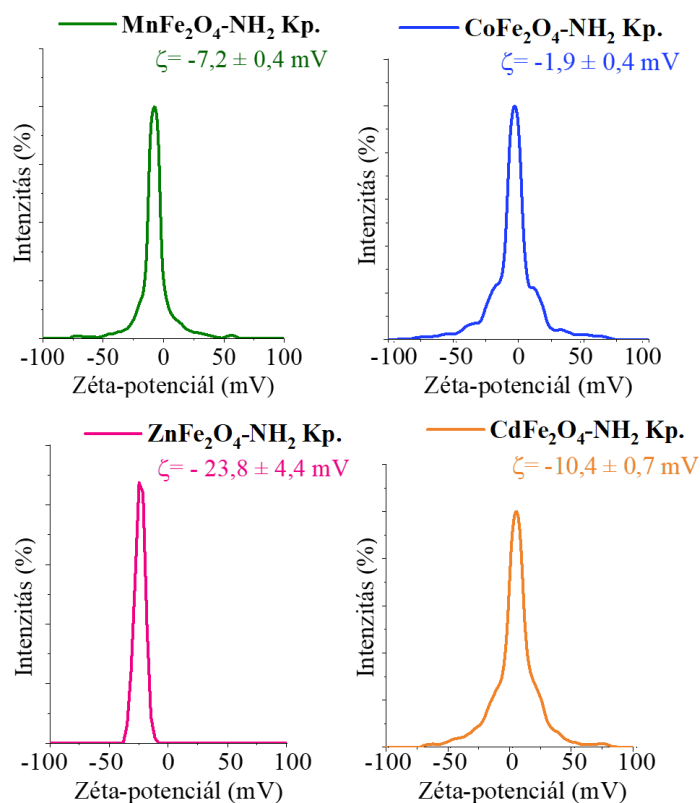


22. ábra: A koprecipitációs módszerrel előállított ferrit nanorészecskék FTIR spektrumai

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

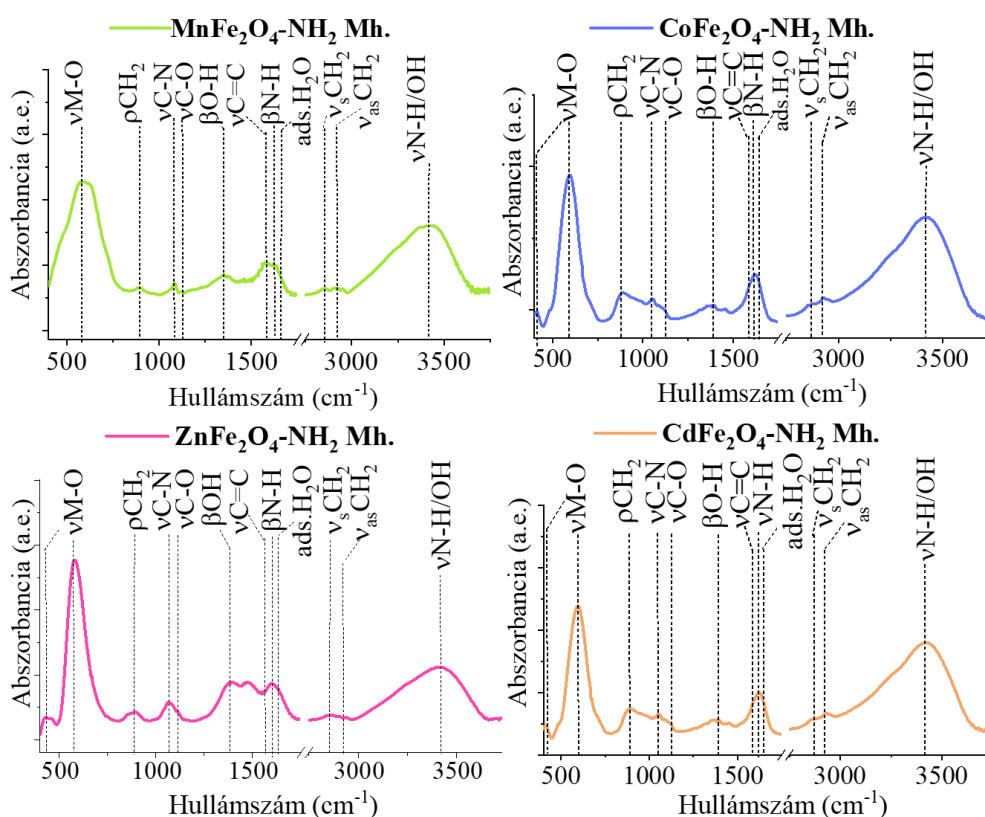
deformációs rezgésének megfelelő sáv 1628 cm^{-1} értéknél volt megfigyelhető. A C-H kötések szimmetrikus és aszimmetrikus vegyértékrezgései 2859 cm^{-1} és 2929 cm^{-1} értéknél eredményeztek abszorpciós sávokat, ami a részecskék felületén adszorbeált szerves molekulákkal magyarázható. Az N-H kötések és a -OH csoportok rezgési sávjai egy széles csúcsban, a $3000\text{--}3750\text{ cm}^{-1}$ tartományban találhatók meg a spektrumon [D1]. 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 $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. minta elektrokinetikai potenciálja $-7,2 \pm 0,4\text{ mV}$ volt, míg a $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. 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 $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. minta elektrokinetikai potenciálja $-23,8 \pm 4,4\text{ mV}$ volt, a $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. 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 [120]. A cink-ferrit esetében elmondható, hogy a minta a zéta-potenciál eredmények alapján nagyobb stabilitással rendelkezett a többi ferrithez képest (1.sz. melléklet).



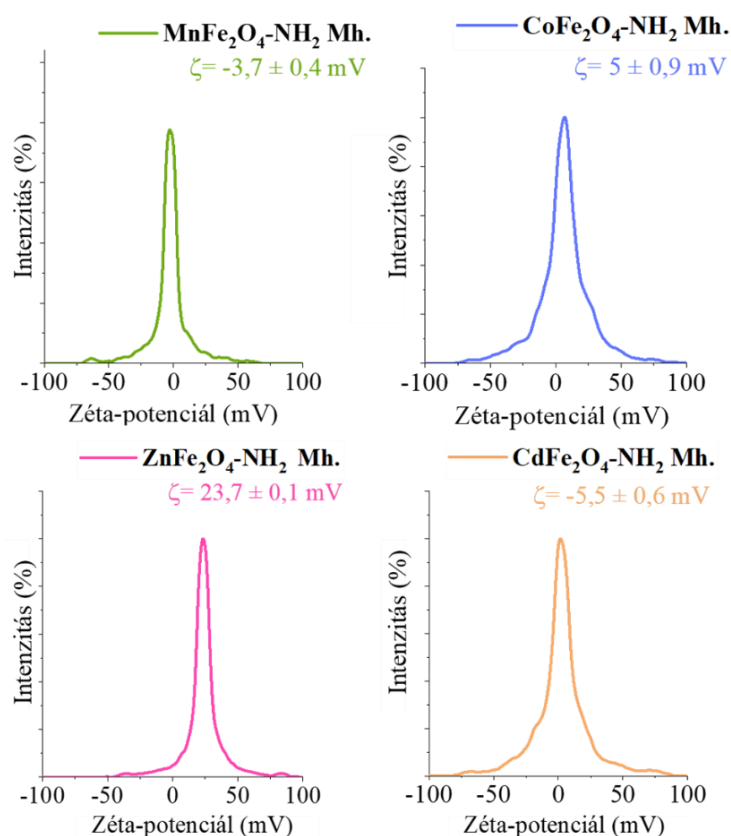
23. ábra: A koprecipitációs módszerrel előállított ferrit nanorészecskék zéta-potenciáljai

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 cm^{-1} és 580 cm^{-1} hullámszámmértékeknél, melyek a kialakult fém-oxigén rezgéseket mutatják be. Fontos kiemelni az 1000 és 1100 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 cm^{-1} és 1567 cm^{-1} hullámszám értékeknél látható sávok a felületi hidroxilcsoportok deformációs rezgéseire, valamint az adszorbeált szerves vegyületek $\nu\text{C=C}$ vegyértékrezgéseire rendelhetők. Az 1602 cm^{-1} -nél lévő sáv az amincsoportok, 1628 cm^{-1} adszorbeált víz (O-H) jelenlétére utalt [D1], a C-H kötések szimmetrikus és aszimmetrikus vegyértékrezgései 2859 cm^{-1} és 2929 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 koprecipitációs 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 [121]. 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 koprecipitációs szintézismódszerrel ($-10,4 \pm 0,7$ mV) előállított mintához képest.



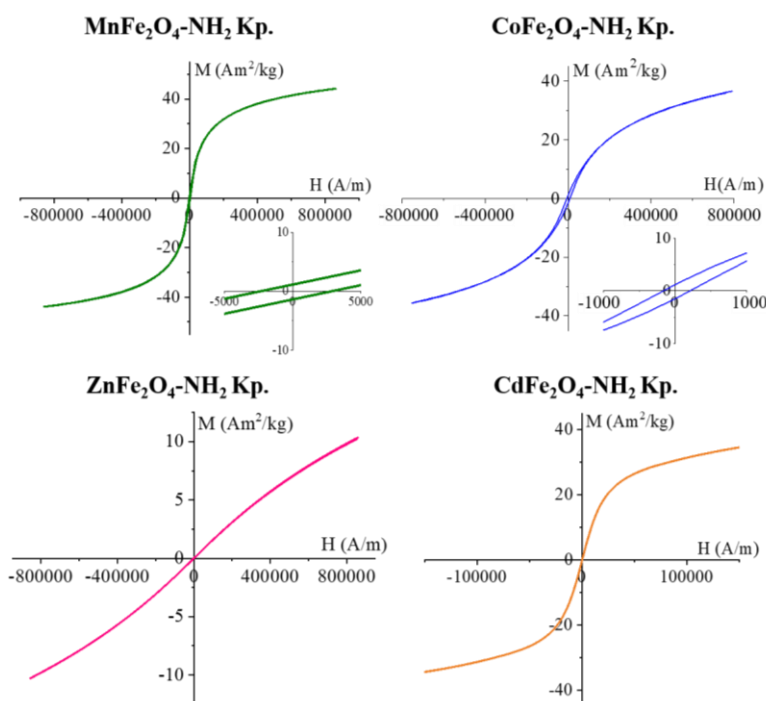
25. ábra: A mikrohullámú módszerrel előállított ferrit nanorészecskék zéta-potenciálja

Az FTIR vizsgálatok igazolták, hogy mind a koprecipitációs, mind a mikrohullámú módszerrel előállított ferrit nanorészecskék felületén jelen vannak az amin-, hidroxil- és szerves poliolokból származó funkciós csoportok, ami megerősíti a sikeres felületmódosítást. A zéta-potenciál mérések alapján jelentős különbségek mutatkoztak a minták kolloid stabilitását illetően. A koprecipitációval készült Zn-ferrit negatív töltése

nagyobb stabilitást eredményezett, míg a mikrohullámú szintézis során protonált aminok miatt több minta pozitív felületi töltést és eltérő stabilitást mutatott.

4.4. Az előállított ferritek mágneses jellemzői

Az amin-funkcionalizált ferrit minták mágneses tulajdonságait a Debreceni Egyetem Szilárdtest Fizikai Tanszékén rezgőminta 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 (14,15. egyenlet), valamint az illesztési paraméterekből kiértékelhetővé vált a telítési mágneszettség, illetve a nanorészecskék mágneses viselkedése. A mágneses görbék elkészítéséhez kétparaméteres nemlineáris illesztést végeztünk Origin Pro 2018 program segítségével. A koprecipitációs szintézismódszernél két mintánál volt megfigyelhető a görbék hiszterézis mentes jellege szobahőmérsékleten, ezért kijelenthető, hogy a minták paramágneses tulajdonságokkal rendelkeznek (26. ábra, $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. és a $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp.) [51].



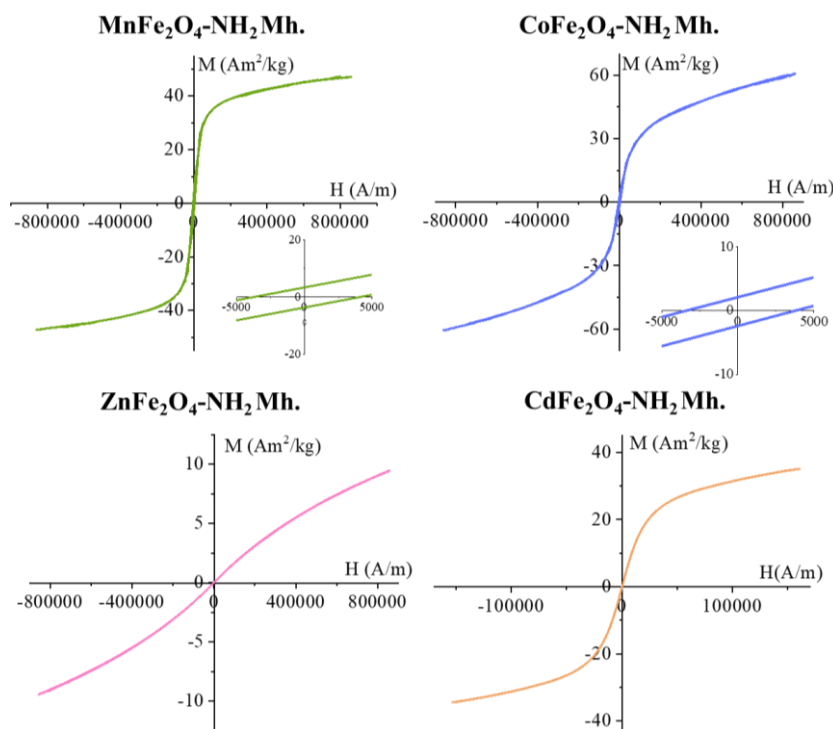
26. ábra: A koprecipitációval szintetizált ferrit nanorészecskék mágneses hiszterézis görbéi; kiemelve azok a minták, amelyek mérhető hiszterézis hurkot mutatnak

Másik két mintánál, a $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. és a $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. 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) $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. 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 $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. minta esetében 1421 A/m volt. A $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. 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 $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. minta esetében $18,35 \text{ Am}^2/\text{kg}$, a $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. 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, kiemelve azok a görbék, amelyek mérhető hiszterézis hurkot mutatnak

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 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 (Am^2/kg)	M_r (Am^2/kg)	H_c (A/m)	
Kicsapás	$\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$	6 ± 2	49 ± 9	44	1,3	0	[D1]
Mikro		6 ± 1	42 ± 12	47,4	1,4	183	
Kicsapás	$\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$	4 ± 2	50 ± 8	33,4	1,3	1421	
Mikro		4 ± 1		60,8	1,5	87,5	
Kicsapás	$\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$	8 ± 3	80 ± 14	34,5	0	0	
Mikro		7 ± 2	88 ± 16	35,4	0	0	
Kicsapás	$\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$	9 ± 2	47 ± 17	18,4	0	0	
Mikro	$\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$	12 ± 2	63 ± 20	16,9	0	0	
Term. boml.	MnFe_2O_4	7 ± 2	10 ± 1	33	0	0	[122]
Szolvo	ZnFe_2O_4	11 ± 1	10 ± 1	50,4	0	0	[123]
Hőkezelés	CdFe_2O_4	106	115	0,2	-	-	[124]
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	[125]
		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 részecskeméretekkel 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-kontrasztanyagnak. A nemzetközi irodalomban fellelhető toxicitási eredmények alapján megállapítható, hogy a kobalt-ferrit esetében végzett biokompatibilitási vizsgálatok szintén toxicitási problémákat fedtek fel [126–128]. 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 [129], továbbá a $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. 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 (5. táblázat). A mangán-ferrit esetében is csak mérsékelt toxikus hatásról számoltak be a tanulmányok, ezért úgy döntöttünk, hogy a $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. minta alkalmazhatóságát is megvizsgáljuk a képalkotó diagnosztika területén [130,131].

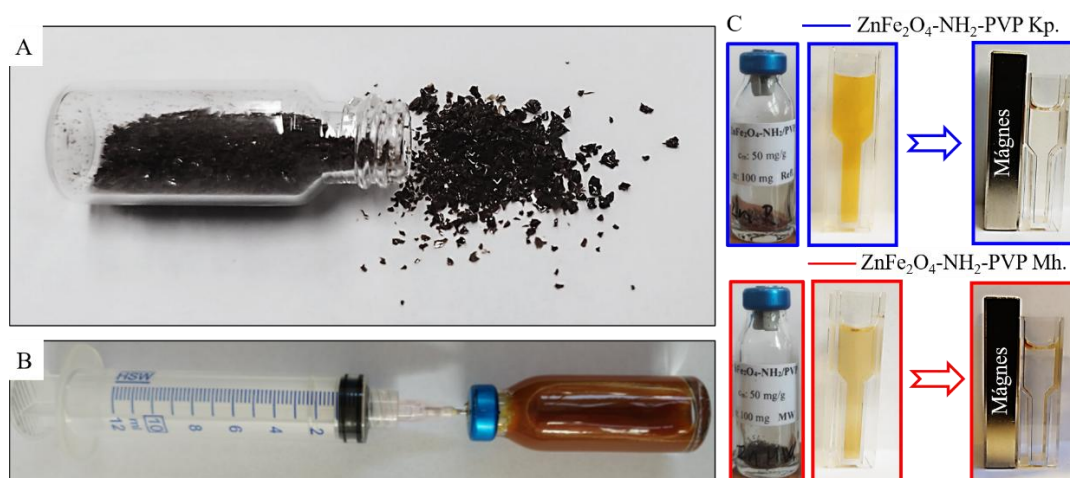
5. táblázat: A szintetizált részecskék tulajdonságainak összefoglalása

Előállított minták	Fázisazonosítás (XRD)	Funkciós csoportok (-NH ₂ és M-O)	Zéta-potenciál (mV)	VSM Ms (Am ² /kg)
MnFe₂O₄-NH₂ Kp.	MnFe ₂ O ₄	igen	-7,2 ± 0,4	44
MnFe₂O₄-NH₂ Mh.	MnFe ₂ O ₄	igen	-3,7 ± 0,4	47,4
CoFe₂O₄-NH₂ Kp.	CoFe ₂ O ₄	igen	- 1,9 ± 0,4	36,4
CoFe₂O₄-NH₂ Mh.	CoFe ₂ O ₄	igen	5 ± 0,9	60,8
ZnFe₂O₄-NH₂ Kp.	ZnFe ₂ O ₄	igen	-23,8 ± 4,4	18,4
ZnFe₂O₄-NH₂ Mh.	ZnFe ₂ O ₄	igen	7,6 ± 6,8	16,9
CdFe₂O₄-NH₂ Kp.	CdFe ₂ O ₄	igen	-10,4 ± 0,7	34,5
CdFe₂O₄-NH₂ Mh.	CdFe ₂ O ₄ , Cd(OH) ₂	igen	-5,5 ± 0,6	35,4

4.6. Képalkotó diagnosztika területén (MRI) végzett mérések

4.6.1. Mágneses tulajdonságú cink-ferrit nanorészecskék jellemzése

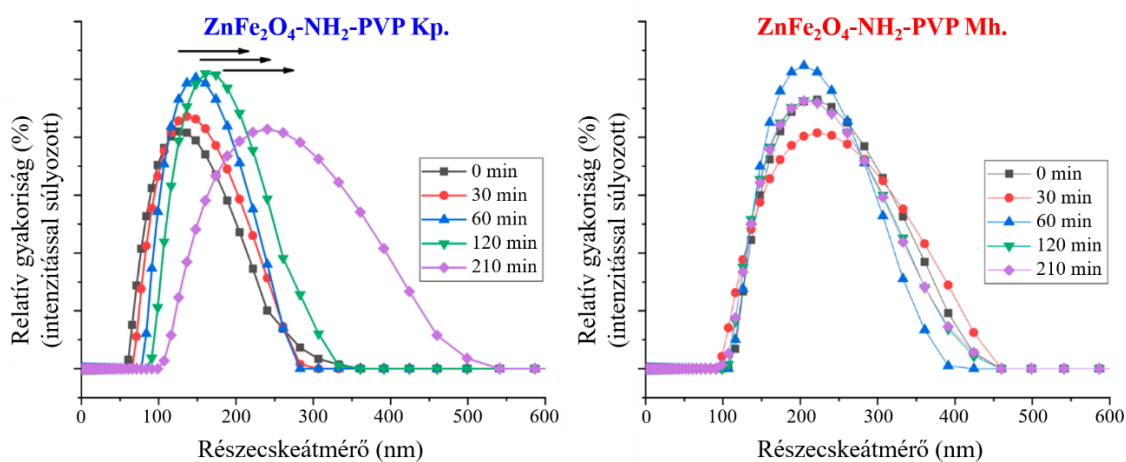
Az MRI-kontrasztanyagok hatékonyságát jelentősen befolyásolja az, hogy a részecskék mennyi ideig maradnak a vérkeringésben, ami a részecskeméret megfelelő megválasztásával optimalizálható. Irodalmi adatok szerint a 4 nm méretű, PEG-ilált mágneses nanorészecskék elkerülik a gyors eliminációt, és több mint két órán át keringésben maradnak az adott vizsgálati körülmények között [132]. Az MRI-kontrasztanyagként kifejlesztett nanorészecskék esetében a kolloidstabilitás kulcsfontosságú, ezért szükséges megakadályozni az ülepedést, illetve aggregációt, mely stabilizátorok (pl. biokompatibilis polimerek, bevonatok) segítségével kivitelezhető [D1]. 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 kritikusan 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 $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ Kp. minta a kisebb hidrodinamikai sugárral rendelkező részecskéket mutatott, míg a $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ Mh. minta nagyobb méreteket eredményezett.



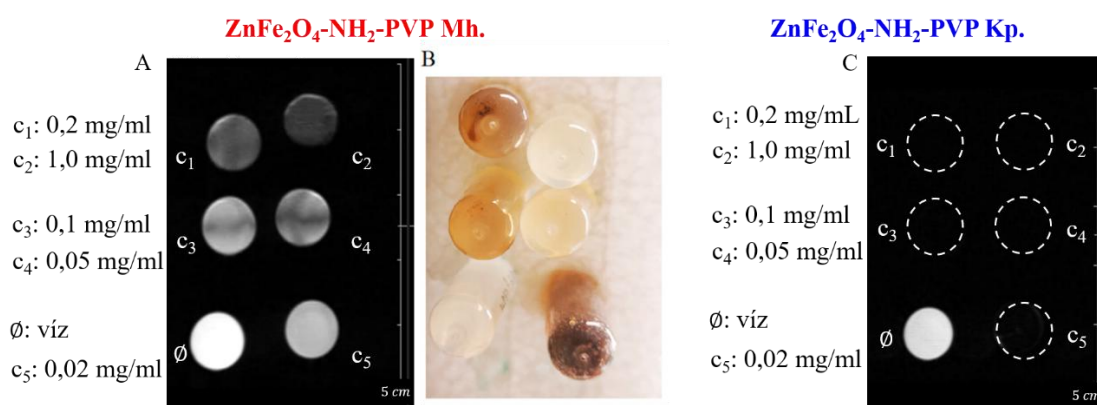
29. ábra: A méreteloszlás időbeli eltolódása a $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ Kp. és a $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ Mh. mintákban

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) [132].

Az MRI-mérések során a Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézetében kutató kollégák voltak segítségünkre. A 28/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.

A $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ Mh. minták esetében erős mágneses tér hatására üledékképződés volt megfigyelhető (30/B. ábra), amely lokálisan változó ferrittartalmat és mágneses tér inhomogenitását eredményezte. Mivel a részecskék a mágneses tér hatására gyorsan kiülepedtek, a folyadékfázisban nem maradt elegendő diszpergált nanorészecske ahhoz, hogy jelkiesést okozzon, így az MRI-felvételeken hiperintenzív (világos) jel jelent meg. A ferritkoncentráció növelésével a jelintenzitás enyhe csökkenése volt tapasztalható, ami a részleges kiülepedés és a szuszpenzióban maradó frakció hatásának tulajdonítható (30/A. ábra).



30. ábra: A $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ minták vizes diszperziójában felvett MRI-képe.

A) $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ Mh. minták különböző koncentrációkban adott MRI-jele;

B) A kiülepedett minták; C) A $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ Kp. MRI-ben adott homogén jele.

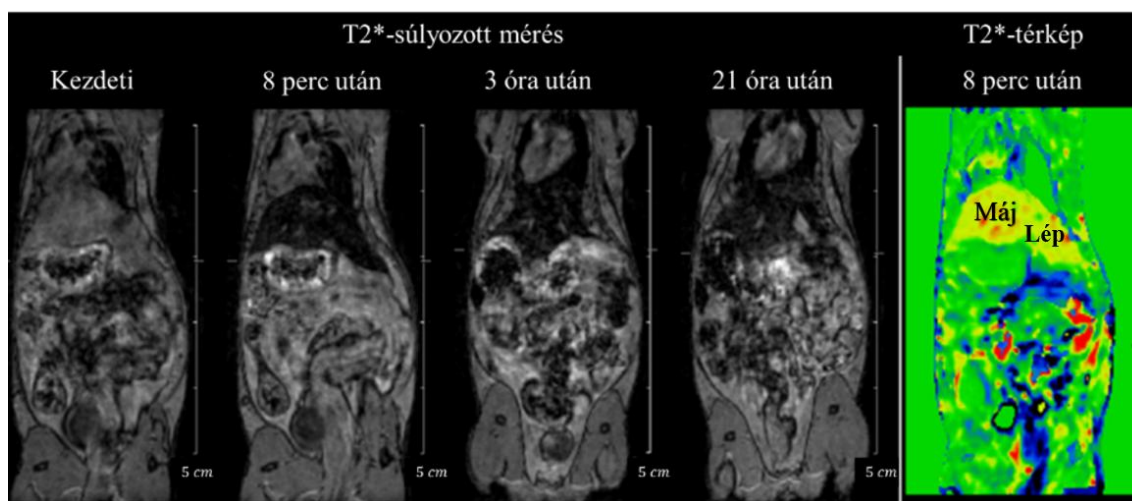
A mikrohullámú szintézissel előállított mintával ellentétben a $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ Kp. mintáról elmondható, hogy nagyon pozitív eredményeket produkált, ugyanis T2-súlyozott jelvéstést mutatott, amely elvárás a T2 típusú kontrasztanyagok esetében (30/C. ábra, szaggatott körvonallal 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 $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP Kp.}$ minta bizonyult a legalkalmasabbnak a későbbi *in vivo* kísérletek elvégzéséhez.

A $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP Kp.}$ 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 [87,133]; a Resovist human dózisa 0,45 mg/testtömeg kg [134], mely 5,55 mg/testtömeg kg egér dózissal felel meg [133]), 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 $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP Kp.}$ minta legalább 21 órán keresztül kimutatható volt ezekben a szervekben (31. ábra).



31. ábra: A koprecipitációs módszerrel szintetizált, PVP-mátrixba ágyazott cink-ferrit minta ($\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP Kp.}$) kontrasztanyag-követés (T2^* -súlyozott) felvételei egy egérről 4 különböző időpontban [D1]

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 kontrasztanyag változása az első 8 percben lett meghatározva (31. ábra, T2^* - térkép), amely jól mutatja a kontrasztanyag felhalmozódását a májban és a lépben.

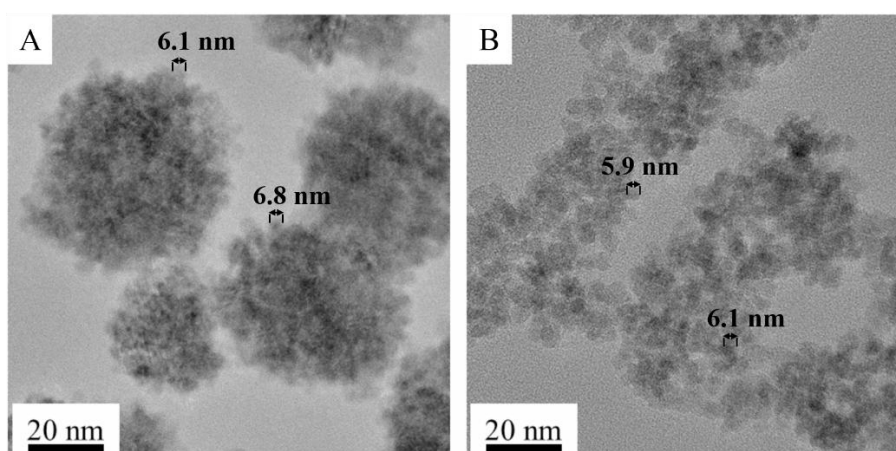
Annak ellenére, hogy az általunk szintetizált amin-funkcionalizált cink-ferrit ($\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP Kp.}$) nanorészecskék átlagos részecskemérete (47 ± 14 nm) meghaladja a kereskedelmi forgalomban elérhető szuperparamágneses vas-oxid kontrasztanyagok méretét (10-50 nm), a májban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

4.6.2. Mágneses tulajdonságú mangán-ferrit nanorészecskék jellemzése

Az 4.6.1. 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-hexacianoferrát(III) ($\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) 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-MnFe₂O₄-NH₂) és a bevonat nélküli, amin-funkcionalizált mangán-ferrit (MnFe₂O₄-NH₂) 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).

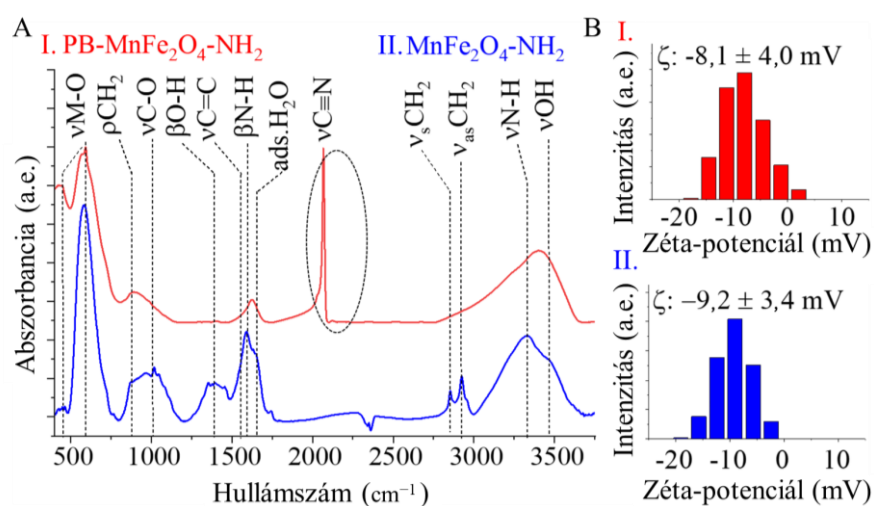


32. ábra: A MnFe₂O₄-NH₂ (A) és a PB-MnFe₂O₄-NH₂ (B) részecskék szerkezetének HRTEM felvétele

Ahogy azt fentebb részleteztük (4.1. fejezet) a mangán-ferrit nanorészecskék gömb alakú aggregátumokká kristályosodnak, a primer részecskék mérete 6 ± 2 nm volt (XRD-vel mért). A gömb alakú aggregátumok komplexképző alkalmazásával széteshetnek, melyet tökéletesen szemléltet a poroszkékkal bevont minta (PB-MnFe₂O₄-NH₂) HRTEM felvétele (32/B. ábra), mely a krisztallitok közötti vonzóerők gyengítésével és elektrosztatikus stabilizálással akadályozza meg az aggregációt.

A felületen található funkciós csoportok, valamint a poroszkék jelenlétének bizonyítására FTIR készülék segítségével mérést végeztünk (33. ábra). Az FTIR spektrumon jól megfigyelhetők 587 cm⁻¹ és 458 cm⁻¹ hullámszámértéknél a kristályrács tetraédes és oktaédes pozícióiban található oxigén- és fém-ionok közötti kötések vegyértékrezgési sávjai. A 890 cm⁻¹ hullámszámérték a -CH₂ deformációs rezgéshez tartozik, amely az

MnFe₂O₄ koprecipitációs szintéziséből származó adszorbeált szerves vegyületek, etanol-amin vagy etilén-glikol jelenléte miatt következett be. A kialakult vC-O nyújtó, a βOH és vOH rezgési sávok (1100 cm⁻¹, 1390 cm⁻¹ és 3481 cm⁻¹) az adszorbeált etilén-glikolból származnak. Az 1627 cm⁻¹ és 3320 cm⁻¹ hullámszámnál lévő sávok jelenléte az amin funkciós csoportok rezgéséből származik, valamint az adszorbeált szerves molekulák miatt C=C rezgési sáv (1583 cm⁻¹) is azonosításra került. Az adszorbeált vízmolekulák (ads. H₂O) jelenléte egy rezgési sávot eredményez 1662 cm⁻¹-nél, illetve az alifás és aromás C-H kötések szimmetrikus és aszimmetrikus rezgései 2850 cm⁻¹ és 2930 cm⁻¹ hullámszámértéknél mutatnak intenzitást [D2]. A fentebb részletezett jellegzetes sávok mellett, ami a ferrit nanorészecskékre jellemző, a PB-MnFe₂O₄-NH₂ spektrumán megtalálható a C≡N vegyértékrezgés sávja is nagy intenzitással 2100 cm⁻¹ hullámszámértéknél, mely a cianocsoportot jelöli, vagyis a poroszkék (PB) jelenlétére utal [D2].

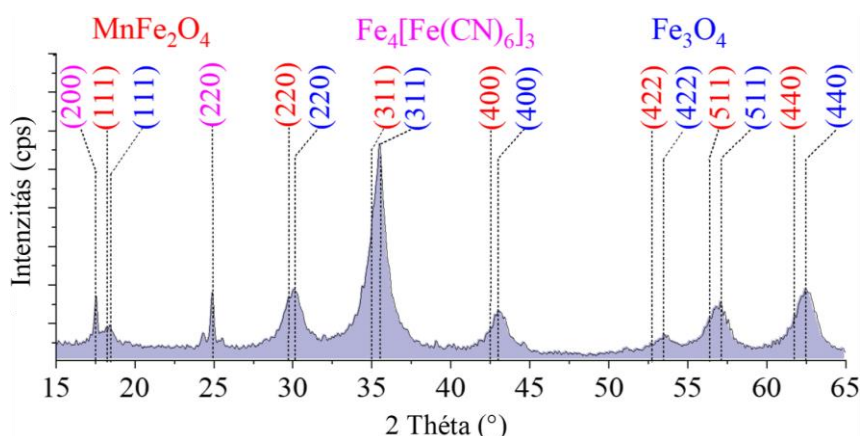


33. ábra: A poroszkék jelenlétének bemutatása: A) a minták FTIR spektrumai, a poroszkéket a C≡N vegyértékrezgés mutatja 2100 cm⁻¹ hullámszám értéknél; B) a minták zéta-potenciálja

A mágneses nanorészecskék felületén található hidroxil- és amin funkciós csoportok hozzájárulnak ahhoz, hogy a készített termék jó diszpergálhatóságot mutasson poláris oldószerekben, például vízben. Az -NH₂ 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 ± 3,4 mV volt (33/B, II. ábra). A PB-MnFe₂O₄-NH₂ átlagos zéta-potenciálja -8,1 ± 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.

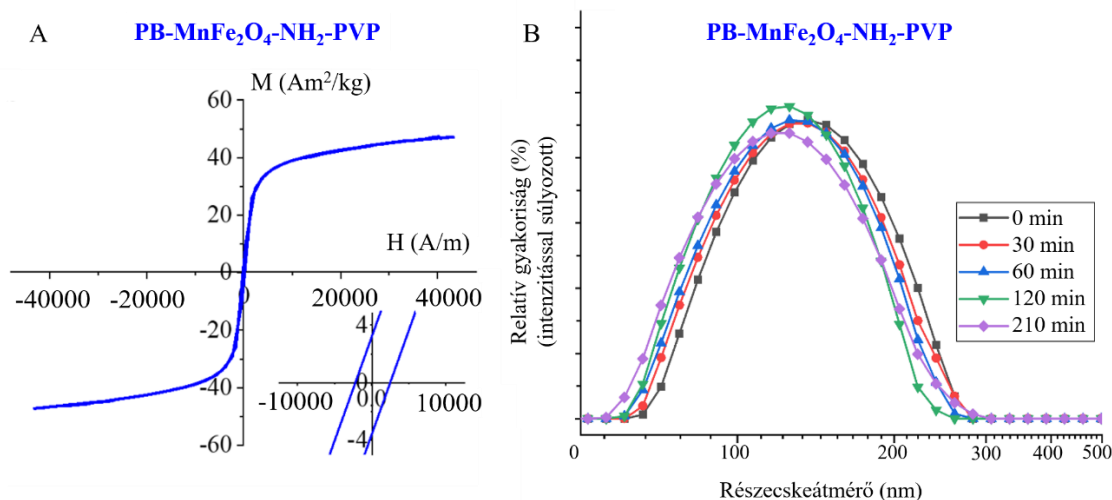
A PB-MnFe₂O₄-NH₂-PVP minta esetében a poroszkék jelenlétének egyértelmű alátámasztására röntgendiffrakciós (XRD) mérések is készültek (34. ábra). A PB-MnFe₂O₄-NH₂-PVP diffrakciós mintázata a jacobitra (MnFe₂O₄) jellemző fázist mutatja, amelyek 18,2° (111), 29,8° (220), 34,9° (311), 42,8° (400), 52,8° (422), 56,4° (511) és 61,7° (440) két theta 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° (200) és 24,9° (220) két theta fokon helyezkednek el, amelyek a porosz kékhez tartoznak. A vizsgált PB-MnFe₂O₄-NH₂-PVP mintában 7,3 tömegszázalékos mennyiségben (PDF 73-0687) volt jelen [D2]. Gögen és munkatársai szintén megfigyelték ezeket a reflexiókat a poroszkékkel bevont magnetit nanorészecskék esetében: 17,40° és 24,76° (2θ fok) [135].



34. ábra: A PB-MnFe₂O₄-NH₂-PVP 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/A. ábra). Ez az érték kisebb, mint a tömbi MnFe₂O₄ esetében közölt mágnesezettség (77 emu/g) [136,137]. 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/A. ábra beillesztett részén is látható. Az PB-MnFe₂O₄-NH₂-PVP minta H_c (4138 A/m) és M_r (3,7 Am²/kg) értékei kicsik, ami a szobahőmérsékleten mutatott lágy ferromágneses jelleget jelzi, mivel ezek a mennyiségek 8,9 Am²/kg és 5 570 A/m alatt vannak [D2].



35. ábra: A PVP-mátrixba stabilizált mangán-ferrit minta (PB-MnFe₂O₄-NH₂-PVP):

A) VSM görbéje; B) kolloid stabilitási vizsgálat

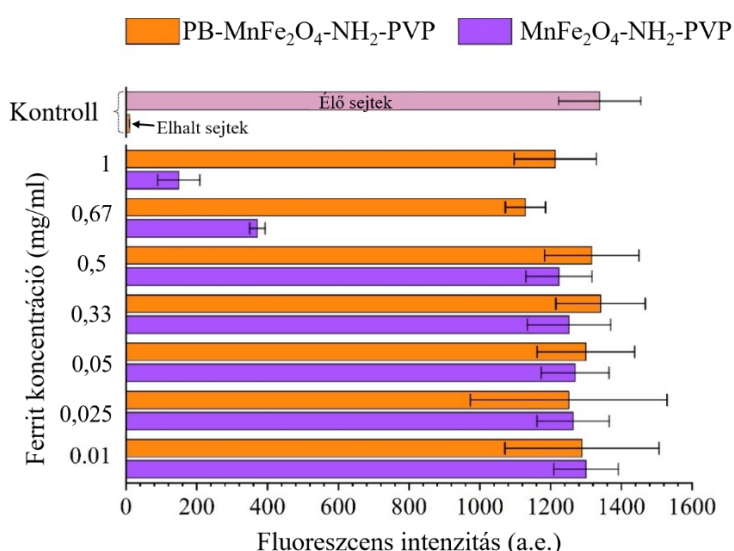
A polivinil-pirolidonnal stabilizált nanorészecskék kolloid stabilitásának vizsgálatához DLS mérések lettek elvégezve desztillált vízben pH = 6,1 értéken. A méréshez 10 mg PVP mátrixba ágyazott, poroszkék tartalmú mangán-ferrit (PB-MnFe₂O₄-NH₂-PVP) részecske állt rendelkezésre, mely 2 ml desztillált vízben lett diszpergálva. Az eredmények azt mutatták, hogy a poroszkéket tartalmazó mangán-ferrit minta stabil kolloid oldatot képzett vizes közegben (35/B. ábra). A DLS készülékkel megmértük az átlagos hidrodinamikai átmérőjét is a részecskéknek, mely 140 ± 2 nm volt (átlag $\pm$ 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.

Az elvégzett vizsgálatok igazolták, hogy a kolloid szuszpenzió a felhasználást megelőző három órában stabil marad, megfelelve 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.

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 szimptómák, úgy mint a járászavar, fájdalmas izomgörcs, vagy a beszédzavar [138]. 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-MnFe₂O₄-NH₂-PVP) élő sejtekre gyakorolt élettani hatását, összevetettük a poroszkéket nem tartalmazó mangán-ferrittel (MnFe₂O₄-NH₂-PVP). A nanorészecskék toxicitásának összehasonlítása Alamar Blue tesztek segítségével történt [139]. 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 resazurin 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 (36. ábra).



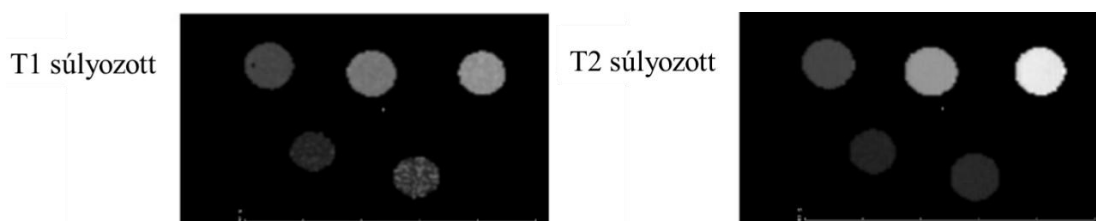
36. ábra: Az Alamar Blue fluoreszcens vizsgálat eredményei HEK293 sejteken

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.

A kontrollmérések szignifikáns különbséget mutattak a sejtnövekedést támogató DMEM tápoldatban tenyésztett sejtek és a sejthalált indukáló, vízben tenyésztett sejtek között. A hagyományos $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ részecskéket (lila oszlopok) összehasonlítottuk a PB- $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ mintákkal (narancssárga oszlopok) (36. ábra). A PB- $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ részecskék poroszkék bevonata jelentősen javította a HEK293 sejtek életképességét a hagyományos $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ 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 poroszkékkal kezelt mangán-ferrit (PB- $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$) esetében nem volt jelentős mértékű csökkenés az életképes sejtek számában. Ennek alapján a kálium-hexacianoferrát komplexképzővel kialakított poroszkék bevonat hatékonynak bizonyul az MRI-kontrasztanyagok toxicitásának jelentős mértékű csökkentésére.

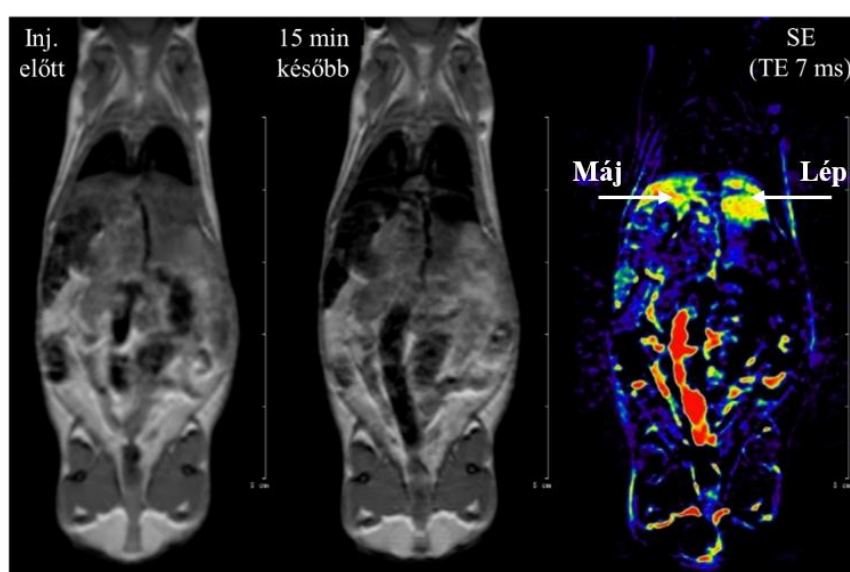
A sikeres PVP-vel és poroszkékkal bevont mangán-ferrit mintáknál (PB- $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$) első lépésként *in vitro* MRI-méréseket végeztünk öt különböző ferritkoncentrációt alkalmazva (0,01, 0,02, 0,05, 0,1, 0,2 mg/ml). A mintákat desztillált vízben hígítottunk, 2-2 ml-es Eppendorf csövekbe öntöttük és mintatartóba helyeztük. Az *in vitro* vizsgálatok során a PB- $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ minták túlnyomórészt T2-súlyozott jelvesztést mutattak (37. ábra), elhanyagolható T1-súlyozott hatással [D2].



37. ábra: A PB- $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ minta különböző ferritkoncentrációi *in vitro* MRI-vizsgálatokban. A minták T2-súlyozott jelvesztést mutattak, elhanyagolható T1-súlyozott hatással [D2]

A mangán-ferrit minták *in vivo* MRI-mérése

A PB-MnFe₂O₄-NH₂-PVP minta *in vivo* MRI-vizsgálatokban is kipróbálásra került az *in vitro* mérések kiemelkedő eredményei miatt (37. ábra). A vizsgálatokhoz 1 mg/ml ferritkoncentrációjú mintát használtunk fel (36. 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 (38. ábra), 15 perc után, az injekció beadását követően a jelintenzitás jelentősen csökkent az elővizsgálathoz képest.



38. ábra: Az egér T2-súlyozott vizsgálata 2 különböző időpontban a PB-MnFe₂O₄-NH₂-PVP 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-MnFe₂O₄-NH₂-PVP 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.

V. Összefoglalás

Disszertációm során 18 amin-funkcionalizált ferrit részecskét állítottam elő három különböző módszerrel, melyek a koprecipitáció, 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 koprecipitációs (Kp.) 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 koprecipitációval előállított cink-ferrit ($\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp.) 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 koprecipitációval 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 $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. 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 $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. 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, koprecipitációval előállított minta ($\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ Kp.) 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 $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ Kp. 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 PB- $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ Kp. 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 májban és a lépben.

VI. Új tudományos eredmények

1. tézis: Megállapítom, hogy a poliolos közegben végzett mikrohullámú (4 perc, 400 W teljesítmény, 30 ml adagonként) és koprecipitációs (folyamatos kevertetés, reflux, 12 óra, 200 °C) szintézismódszerek alkalmasak paramágneses tulajdonságú, tiszta fázisú spinell ferrit nanorészecskék előállítására ($\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$, $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$). A mikrohullámú és koprecipitációs eljárások egyedi szemcsékből (4–12 nm) álló nagyobb aggregátumokat eredményeznek (50-60 nm). Ezzel szemben a szolvotermális szintézissel, amelynek esetében jelentősen eltérnek a nyomás viszonyok, az előállított nanorészecskék jóval nagyobb (100-350 nm) gömb alakú aggregátumokat eredményeztek, amelyek 10-15 nm átmérővel rendelkező szemcsékből épültek fel.

2. tézis: Megállapítom, hogy a mangán-ferrit és cink-ferrit nanorészecskék polivinil-pirrolidon (PVP) mátrixban történő beszárításával olyan szilárd ($\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP Kp.}$ és $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP Kp.}$), vízben jól diszpergálható kísérleti kontrasztanyagok állíthatók elő, amelyeknél kiküszöbölhető az aggregáció okozta minőségromlás. Míg a PVP-mátrixba ágyazott, száraz állapotú részecskék hosszú ideig tárolhatók aggregáció nélkül, addig a vizes közegű spinell-alapú kontrasztanyagoknál a diszpergálást követően fokozott a részecskék aggregációs hajlama. Ebből adódóan a vizsgált beszárítási módszerrel hatékonyan kiküszöbölhető az a stabilitásvesztés, amely a vizes fázisú rendszereket jellemzi.

3. tézis: Megállapítom, hogy a mangán-ferrit nanorészecskék felületére szonokémiai eljárással vas(III)-klorid és kálium-hexacianoferrát(III) reakciója útján leválasztott poroszkék ($\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$) komplex javította a nanorészecskék ($\text{PB-MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP Kp.}$) biokompatibilitását a poroszkék bevonat nélküli mangán-ferrithez ($\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP Kp.}$) képest. Az összefüggést emberi vesesejteken (HEK 293) végzett toxikológiai mérések (0,5-1 mg/ml ferritkoncentráció alkalmazása mellett) segítségével sikeresen igazoltuk (Alamar Blue teszt).

4. tézis: Megállapítom, hogy az általam koprecipitációval szintetizált, amin-funkcionalizált, PVP-mátrixba ágyazott cink-ferrit ($\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP Kp.}$), valamint a poroszkék ($\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$) tartalmú mangán-ferrit ($\text{PB-MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP Kp.}$) minták alkalmasak mágneses rezonancia képalkotásban (MRI) használt negatív kontrasztanyagként (jelvesztés, T2 kontraszt), amely hatékonynak bizonyult a máj és lép leképezésében.

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

Summary

During my dissertation research, I synthesised eighteen 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 (Kp.) 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 $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ 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 ($\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp.) exhibited the highest colloidal stability (-23.8 ± 4.4 mV). Other samples showed lower stability and underwent 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 extremely 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 ($\text{Cd}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Mn}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$). $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. 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 $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. 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 ($\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP Kp.}$) 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 $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP Kp.}$ 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

D1: 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> (SJR indikátor: D1)

D2: 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> (SJR indikátor: D1)

További, referált folyóiratban megjelent közlemények

1. D. Dojcsák, **Á. M. Ilosvai**, L. Vanyorek, Cs. Váradi: Automation of N-glycan purification using amine-functionalized NiFe₂O₄ magnetic nanoparticles, *Sci. Rep.*, 2026, -, -; <https://doi.org/10.1038/s41598-026-54879-1>
2. 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>
3. **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>
4. T. B. Gerzsenyi, **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>
5. 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 MgFe₂O₄

- Nanoparticles in Industrial Wastewater Treatment, *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26(12), 5467; <https://doi.org/10.3390/ijms26125467>
6. 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>
 7. T. Fóris, P. Koska, **Á. M. Ilosvai**, K. Grácz, 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>
 8. 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/CoFe₂O₄ catalyst applied in toluene diamine synthesis, *Sci. Rep.*, 2024, 14(1), 4193; <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54792-5>
 9. **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>
 10. 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>
 11. D. Dojcsák, **Á. M. Ilosvai**, L. Vanyorek, I. Gilányi, Cs. Oláh, L. Horváth, Cs. Váradi, NH₂-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>
 12. **A. M. Ilosvai**, D. Dojcsák, 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-Tölle 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 NiFe₂O₄ and NiFe₂O₄@SiO₂-Silane agent samples useful for the removal of Cu²⁺ 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 MnFe₂O₄ 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.
- [9] A. Manohar, V. Vijayakanth, S.V.P. Vattikuti, K.H. Kim, A mini-review on AFe₂O₄ (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 Fe₃O₄@SiO₂ 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. Servatkah, 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, 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. Daróczi, 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. Ståhlberg, 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 (Fe₃O₄) 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 Fe₃O₄@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 Fe₃O₄@SiO₂@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 Fe₃O₄ nanoparticles on light propagation in an optical taper sensor, *Adv. Opt. Technol.* 13 (2024) 1422695. <https://doi.org/10.3389/aot.2024.1422695>;bibtex.
- [36] B. Blasiak, D. MacDonald, K. Jasiński, F.Y. Cheng, B. Tomanek, Application of H₂N-Fe₃O₄ 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 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{C}$ 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 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{COF-AuNPs}$ 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 Fe_3O_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 Fe_3O_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 MFe_2O_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_2O_4) 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] 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_2O_4 , *Chem. Mater.* 16 (2004) 5689–5696. <https://doi.org/10.1021/cm049189u>.
- [53] C. Pereira, A.M. Pereira, C. Fernandes, M. Rocha, R. Mendes, M.P. Fernández-García, A. Guedes, P.B. Tavares, J.M. Grenèche, J.P. Araújo, C. Freire, Superparamagnetic MFe_2O_4 (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>.
- [54] P. Ramesh, G. Vinod, K. Rajashekhar, N.A. Elayah, A. Ramesh, J.L. Naik, Impact of RE- Gd^{3+} ion doping on structural, microstructural, magnetic, and high-temperature electrical properties of $\text{Cu}_{0.7}\text{Mg}_{0.3}\text{Fe}_{2-x}\text{Gd}_x\text{O}_4$ ($0.00 \leq x \leq 0.020$) 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>.
- [55] 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>.
- [56] 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>.
- [57] J.F. Jeevakumari, G. Suresh, Comprehensive evaluation of solvothermally synthesized Fe_3O_4 and PEG capped Fe_3O_4 nanoparticles for magnetic and biomedical applications, *Inorg. Chem. Commun.* 174 (2025) 113904. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2025.113904>.
- [58] 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>.
- [59] E.B. Aydın, M. Aydın, M.K. Sezgintürk, A novel electrochemical biosensor based on carboxyethanephosphonic acid coated magnetic Fe_3O_4 nanoparticles for sensitive detection of resistin, *Microchem. J.* 221 (2026) 116834.

- <https://doi.org/10.1016/j.microc.2026.116834>.
- [60] 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>.
- [61] M.P. Reddy, A.M.A. Mohamed, One-pot solvothermal synthesis and performance of mesoporous magnetic ferrite MFe_2O_4 nanospheres, *Microporous Mesoporous Mater.* 215 (2015) 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2015.05.024>.
- [62] 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>.
- [63] 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>.
- [64] 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.
- [65] M. Vishwas, K.R. Venkatesha Babu, K.V. Arjuna Gowda, S. Babu Gandla, Synthesis, characterization and photo-catalytic activity of magnetic CoFe_2O_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>.
- [66] 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>.
- [67] 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>.
- [68] 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>.
- [69] 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>.
- [70] 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>.
- [71] 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>.
- [72] 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>.
- [73] Z. Karcioğlu Karakaş, R. Boncukcuoğlu, I.H. Karakaş, M. Ertuğrul, The effects of heat treatment on the synthesis of nickel ferrite (NiFe_2O_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>.
- [74] 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>.
- [75] 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>.
- [76] 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>.
- [77] 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>.
- [78] 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>.
- [79] Y. Liang, L. Jiang, S. Xu, W. Ju, Z. Tao, Y. Yang, X. Peng, G. Wei, Synthesis and Characterization of Fe_3O_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>.
- [80] 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>.
- [81] 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>.
- [82] 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>.
- [83] Cancer statistics - Statistics Explained - Eurostat, (n.d.). https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cancer_statistics (accessed August 25, 2025).
- [84] 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>.
- [85] 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>.
- [86] 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>.
- [87] 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>.
- [88] 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>.
- [89] A.G. Magdalena, I.M.B. Silva, R.F.C. Marques, A.R.F. Pipi, P.N. Lisboa-Filho, M. Jafelicci, EDTA-functionalized Fe₃O₄ nanoparticles, *J. Phys. Chem. Solids* 113 (2018) 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.jpcs.2017.10.002>.
- [90] 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>.
- [91] 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>.
- [92] T.V. Norbert Hegman, Péter Pekker, Ferenc Kristály, *Nanometrológia*, Miskolc, 2011.
- [93] 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_orjbhbneiwabkdmjk0bylgiiyedf9mdhx6veof9phdcjqgnktgyy-4q0pcxb4is816o1xock3mqavd_bwe (accessed november 23, 2025).
- [94] P.B. Kharat, J.S. Kounsalye, M. V. Shisode, K.M. Jadhav, Preparation and Thermophysical Investigations of CoFe₂O₄-based Nanofluid: a Potential Heat Transfer Agent, *J. Supercond. Nov. Magn.* 32 (2019) 341–351. <https://doi.org/10.1007/s10948-018-4711-y>.
- [95] 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.

- [96] 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>.
- [97] 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>.
- [98] Infravörös spektroszkópia, (n.d.). <https://tamop412a.ttk.pte.hu/files/kemia7/www/ch04s02.html> (accessed november 23, 2025).
- [99] 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>.
- [100] R. Anusa, C. Ravichandran, T. Rajendran, M. Arularasu, E. Sivakumar, Comparative investigation of cobalt ferrite (CoFe_2O_4) and cadmium ferrite (CdFe_2O_4) nanoparticles for the structural, optical properties and antibacterial activity, (2019).
- [101] 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>.
- [102] 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>.
- [103] 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).
- [104] 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.
- [105] 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>.
- [106] (PDF) Hysteresis Loops, Dynamical Systems and Magneto- Optics, (n.d.). https://www.researchgate.net/publication/344929551_Hysteresis_Loops_Dynamical_Systems_and_Magneto_Optics (accessed November 24, 2025).
- [107] S. Che, Special Issue: “Soft Magnetic Materials and Their Applications,” *Materials* (Basel). 17 (2023) 89. <https://doi.org/10.3390/ma17010089>.
- [108] A.G. Patel, R.C. Pullar, S.S. Meena, R.B. Jotania, Pechini citrate-gel synthesised In^{3+} 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>.

- [109] 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>.
- [110] Zéta potenciál: a jelenség magyarázata egyszerűen - Elo.hu, (n.d.). <https://elo.hu/zeta-potencial-a-jelenseg-magyarázata-egyszeruen/> (accessed November 26, 2025).
- [111] 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 pKa, *Int. J. Pharm.* X 1 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2019.100024>.
- [112] 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.
- [113] 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).
- [114] Zeta Potential Overview - Fundamentals and Applications, (n.d.). <https://www.wyatt.com/solutions/properties/charge-zeta-potential.html> (accessed November 26, 2025).
- [115] Y. Shen, Y. Wu, X. Li, Q. Zhao, Y. Hou, One-pot synthesis of MgFe₂O₄ nanospheres by solvothermal method, *Mater. Lett.* 96 (2013) 85–88. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2013.01.023>.
- [116] 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 Fe₃O₄ and CoFe₂O₄, (2012).
- [117] 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>.
- [118] R. Sahraei, A. Mihandoost, G. Nabyouni, A. Daneshfar, M. Roushani, M.H. Majles Ara, Room temperature synthesis and characterization of ultralong Cd(OH)₂ 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>.
- [119] 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>.
- [120] 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>.
- [121] 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

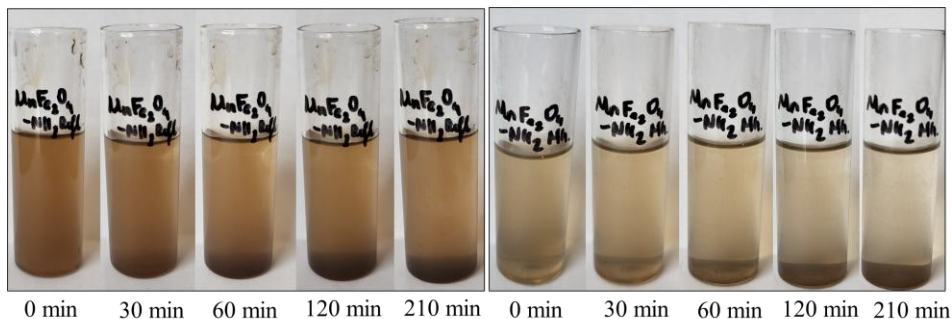
- optimization towards the removal mechanism, *RSC Adv.* 10 (2020) 1021–1041. <https://doi.org/10.1039/c9ra07686g>.
- [122] B. Aslibeiki, P. Kameli, M.H. Ehsani, MnFe_2O_4 bulk, nanoparticles and film: A comparative study of structural and magnetic properties, *Ceram. Int.* 42 (2016) 12789–12795. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2016.05.041>.
- [123] A. Manohar, C. Krishnamoorthi, K.C.B. Naidu, C. Pavithra, Dielectric, magnetic hyperthermia, and photocatalytic properties of ZnFe_2O_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>.
- [124] 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>.
- [125] 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>.
- [126] 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>.
- [127] 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 (CoFe_2O_4) and cadmium ferrite (CdFe_2O_4) nanoparticles for the structural, optical properties and antibacterial activity, *Dig. J. Nanomater. Biostructures* 2019 14 14 (n.d.) 367–367. [https://www.imrpess.com/journal/djnb/article/14/2/pii/s1842-3582\(26\)01877-0](https://www.imrpess.com/journal/djnb/article/14/2/pii/s1842-3582(26)01877-0) (accessed march 31, 2026).
- [128] 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>.
- [129] 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>.
- [130] 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>.
- [131] 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>.
- [132] 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>.
- [133] 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 (accessed march 31, 2026).
- [134] 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., 204 (1997) 749–756. <https://doi.org/10.1148/radiology.204.3.9280254>.
- [135] Y. Gögen, Ç.C. Koçak, Ş. Karabiberoğlu, 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>.
- [136] 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>.
- [137] 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>.
- [138] 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>.
- [139] 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>.

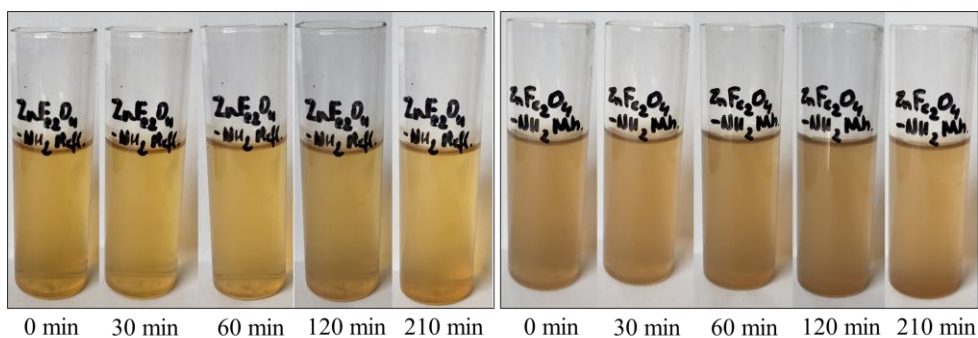
Mellékletek

I. sz. melléklet: Az előállított részecskék stabilitási tesztjei

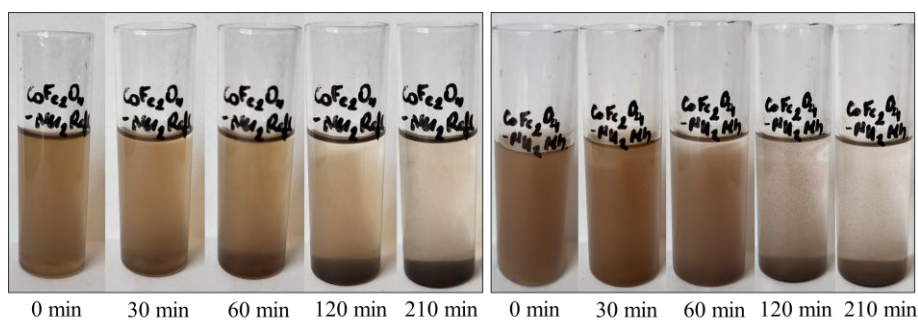
I.: $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. és $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Mh. minták



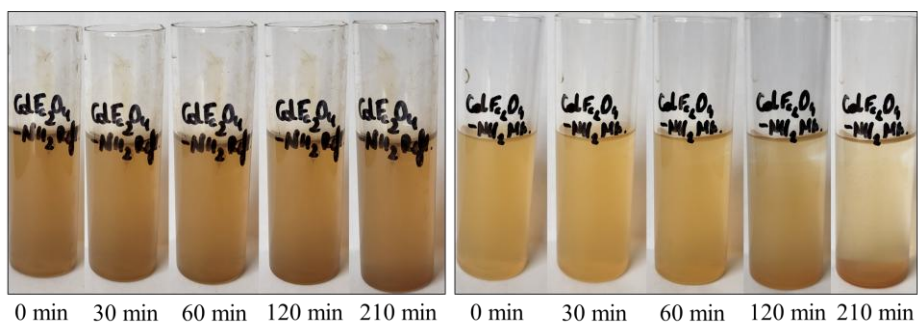
II.: $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. és $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Mh. minták



III.: $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. és $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Mh. minták



IV.: $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Kp. és $\text{CdFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Mh. minták



I. Ábrajegyzék

1. ábra: A spinell-ferrit rácsszerkezete, amely az FCC rács tetraéderes és oktaéderes helyeit mutatja be [49].....	6
2. ábra: A $\text{MgFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ nanorészecskék előállítása koprecipitációs módszerrel [64].....	8
3. ábra: A titán-ferrit nanorészecskék szintézisének sematikus ábrája [70]	10
4. ábra: Ruténiummal adalékolt kobalt-ferrit nanorészecskék hidrotermális szintézise [78]	13
5. ábra: A kobalt-ferrit SEM és TEM felvételei különböző reakcióidők esetén [81]; 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	14
6. ábra: Az amin-funkcionalizált részecskék általános előállítása koprecipitációs módszerrel	23
7. ábra: Az amin-funkcionalizált részecskék általános előállítása mikrohullámú szintézissel	23
8. ábra: Az amin-funkcionalizált részecskék általános előállítása szolvotermális módszerrel	24
9. ábra: A kiválasztott mágneses nanorészecskék beágyazása PVP mátrixba	25
10. ábra: Az anyagok mágneses tulajdonságaira jellemző görbék [106]	31
11. ábra: A koprecipitációs módszerrel előállított nanorészecskék HRTEM felvételei.....	36
12. ábra: A koprecipitációs módszerrel előállított nanorészecskék gömbszerű aggregátumainak részecskeméret-eloszlása	37
13. ábra: A mikrohullámú módszerrel előállított nanorészecskék HRTEM felvételei	37
14. ábra: A mikrohullámú módszerrel előállított minták gömbszerű aggregátumainak részecskeméret-eloszlása	38
15. ábra: A $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ Mh. minta: A) HRTEM felvétele; B) Részecskeméret-eloszlása	39
16. ábra: A szolvotermális szintézissel előállított nanorészecskék HRTEM felvételei	39
17. ábra: A szolvotermális módszerrel előállított nanorészecskék részecskeméret-eloszlása	40
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)	43
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)	44

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)	44
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)	45
22. ábra: A koprecipitációs módszerrel előállított ferrit nanorészecskék FTIR spektrumai	46
23. ábra: A koprecipitációs módszerrel előállított ferrit nanorészecskék zéta-potenciáljai	47
24. ábra: A mikrohullámú módszerrel előállított ferrit nanorészecskék FTIR spektrumai .	48
25. ábra: A mikrohullámú módszerrel előállított ferrit nanorészecskék zéta-potenciálja ...	49
26. ábra: A koprecipitációval szintetizált ferrit nanorészecskék mágneses hiszterézis görbéi; kiemelve azok a minták, amelyek mérhető hiszterézis hurkot mutatnak	50
27. ábra: A mikrohullámú szintézissel előállított minták VSM görbéi, kiemelve azok a görbék, amelyek mérhető hiszterézis hurkot mutatnak	51
28. ábra: A polivinil-pirolidonnal stabilizált cink-ferrit nanorészecskék: A) beszárított állapotban; B) vizes közegben; C) a két különböző módszerrel előállított minta mágneses elválaszthatósága	54
29. ábra: A méreteloszlás időbeli eltolódása a $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ Kp. és a $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ Mh. mintákban	55
30. ábra: A $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ minták vizes diszperziójában felvett MRI-képe. A) $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ Mh. minták különböző koncentrációkban adott MRI-jele; B) A kiüledett minták; C) A $\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ Kp. MRI-ben adott homogén jele.....	56
31. ábra: A koprecipitációs módszerrel szintetizált, PVP-mátrixba ágyazott cink-ferrit minta ($\text{ZnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ Kp.) kontrasztanyag-követés (T_2^* -súlyozott) felvételei egy egérről 4 különböző időpontban [D1].....	58
32. ábra: A $\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ (A) és a $\text{PB-MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2$ (B) részecskék szerkezetének HRTEM felvétele	59
33. ábra: A poroszkék jelenlétének bemutatása: A) a minták FTIR spektrumai, a poroszkéket a $\text{C}\equiv\text{N}$ vegyértékrezgés mutatja 2100 cm^{-1} hullámszám értéknél; B) a minták zéta-potenciálja	60
34. ábra: A $\text{PB-MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$ minta röntgendiffraktogramja, valamint a mintában jelen lévő kristályfázisok: magnetit (kék), a mangán-ferrit (piros) és a porosz kék (rózsaszín)	61
35. ábra: A PVP-mátrixba stabilizált mangán-ferrit minta ($\text{PB-MnFe}_2\text{O}_4\text{-NH}_2\text{-PVP}$): A) VSM görbéje; B) kolloid stabilitási vizsgálat	62
36. ábra: Az Alamar Blue fluoreszcens vizsgálat eredményei HEK293 sejteken.....	63

37. ábra: A PB-MnFe ₂ O ₄ -NH ₂ -PVP minta különböző ferritkoncentrációi in vitro MRI-vizsgálatokban. A minták T2-súlyozott jelvesztést mutattak, elhanyagolható T1-súlyozott hatással [D2]	64
38. ábra: Az egér T2-súlyozott vizsgálata 2 különböző időpontban a PB-MnFe ₂ O ₄ -NH ₂ -PVP injekció beadása előtt és 15 perccel az intravénás injekció után.	65

II. Táblázatjegyzék

1. táblázat: Felhasznált anyagok.....	21
2. táblázat: A szintetizált minták gömbszerű aggregátumainak (d_{agg}), valamint az őket alkotó krisztallitok (d_{crys}) átlagos méretei.....	42
3. táblázat: A ferrit minták fázisazonosítása.....	45
4. táblázat: Az általunk szintetizált ferrit-részecskék összehasonlítása irodalmi példákkal	52
5. táblázat: A szintetizált részecskék tulajdonságainak összefoglalása.....	53