

# Mágneses folyadékok előállítása orvos-biológiai felhasználás céljából<sup>1</sup>

TÓTH ILDIKÓ

## Bevezetés

A vas vegyületek formájában széles körben elterjedt a természetben.<sup>2</sup> A ferrimágneses vas-oxidok (magnetit, maghemit) méretének csökkentésével szuperparamágneses nanorészecskéket kapunk, ezek egyik alkalmazási területe a mágneses folyadékok (MF) előállítása. A MF-ok érdekessége, hogy mozgásuk külső mágneses térrel manipulálható.<sup>3</sup>

A szerves közegű MF-ok technikai alkalmazásokban terjedtek el (pl. tömítés), ugyanakkor a vizes közegű MF-ok használatát az orvos-biológia területén tervezik (pl. MRI - magnetic resonance imaging – kontrasztanyag, hatóanyag célzott szállítása, hipertermiás kezelés, mágneses sejt szeparáció).<sup>4</sup> Az orvos-biológiai felhasználáshoz a MF-nak mind kémiai, mind kolloidális szempontból stabilnak kell lennie a fiziológiás körülmények között (pH~7,2; 0,15 mmol/dm<sup>3</sup> NaCl).<sup>5</sup> Ennek biztosítása érdekében szükséges a magnetit nanorészecskék (MNP) felületmódosítása például polielektrolitok adszorbeáltatásával.<sup>6</sup>

A Szegedi Tudományegyetem volt Kolloidkémiai Tanszékén, jelenleg Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszékén, a Vizes Kolloidok Kutatócsoportban már egy évtizede foglalkoznak mágneses folyadékokkal. Az első MF-ot a környezeti rendszerek tanulmányozása során állították elő, ez humuszanyaggal felületmódosított magnetit nanorészecskéket tartalmazott. A későbbiekben szisztematikus vizsgálatok indultak a mag/héj nanorészecskék felhasználásával előállított mágneses folyadékok lehetséges orvos-biológiai alkalmazásait szem előtt tartva.

---

<sup>1</sup> A kísérleti munkát az SZTE Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszékén (korábban Kolloidkémiai Tanszék) a Vizes Kolloidok Kutatócsoportban végeztük. Köszönet illeti a kollégákat: Prof. Tombácz Etelkát, Dr. Illés Erzsébetet, Dr. Szekeres Mártát, Dr. Hajdú Angélat és Bauer Adrea Ritát, illetve az együttműködő partnereket: Dr. Zupkó Istvánt (sejtes kísérletek) és Farkas Katalint (vérsüllyedéses mérések). Köszönjük továbbá az OTKA (NK 84014) és a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0047 számú pályázatok által nyújtott támogatást.

<sup>2</sup> CORNELL – SCHWERTMANN 1996.

<sup>3</sup> ZRÍNYI 1999; BUTTER 2003.

<sup>4</sup> FAUCONNIER ET AL. 1999; PANKHURST ET AL. 2003; GUPTA – GUPTA 2005; JAIN ET AL. 2008; MUNNIER ET AL. 2008.

<sup>5</sup> FAUCONNIER ET AL. 1999; GONZALEZ ET AL. 2002; ŞINCAI ET AL. 2002; PARK ET AL. 2009.

<sup>6</sup> PANKHURST ET AL. 2003; SAIYED ET AL. 2003; BAHADUR – GIRI 2003; GUPTA – GUPTA 2005.

## Irodalmi áttekintés és célkitűzés

### Vas-oxidok

A vas a litoszféra harmadik leggyakoribb eleme, a környezetben elemi állapotban nem fordul elő, de a II-es és III-as oxidációs formája 16 ismert vas-oxidot, vas-hidroxidot és vas-oxid-hidroxidot képez. Ezek közül néhányat a jellemző tulajdonságaikkal együtt az (1. táblázat)-ban mutatok be.<sup>7</sup>

vegyület	képlet	mágneses tulajdonság (szobahőmérsékleten)	szín
magnetit	$\text{Fe}_3\text{O}_4$	ferrimágneses	fekete
hematit	$\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$	antiferromágneses	vörös
maghemit	$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$	ferrimágneses	barna
goethit	$\alpha\text{-FeOOH}$	antiferromágneses	sárga
zöldrozsda	$[\text{Fe}^{\text{II}}_{1-x}\text{Fe}^{\text{III}}_x(\text{OH})_2]^{+x}$	antiferromágneses	kékeszöld

1. táblázat: Néhány vas-oxid, vas-hidroxid illetve vas-oxid-hidroxid és jellemző tulajdonságaik (CORNELL – SCHWERTMANN 1996)

A természetben előforduló, változatos összetételű vas-tartalmú ásványok a különböző körülmények (hőmérséklet, kémhatás, hidratáltság mértéke, oxidáció foka, anionok jelenléte, stb.) megváltozásával képesek egymásba átalakulni.<sup>8</sup> A szintézisek során is ezeket az átalakulásokat igyekszünk felhasználni. Az  $\text{Fe}^{2+}$ -ionokból kiinduló előállítások során az irodalmi adatok alapján<sup>9</sup> összeállított (1. ábrán) bemutatott vas-oxidok, vas-hidroxidok, vas-oxid-hidroxidok keletkezése lehetséges. Az ábrán ugyanakkor szemléltetve van az  $\text{Fe}^{2+}$ - és  $\text{Fe}^{3+}$ -ionokból 1:2 molarány esetében lejátszódó ko-precitációs („együtt kicsapásos”) szintézis iránya is, ami a magnetit előállításának egyik leggyakrabban alkalmazott módszere.

### Mágnesség

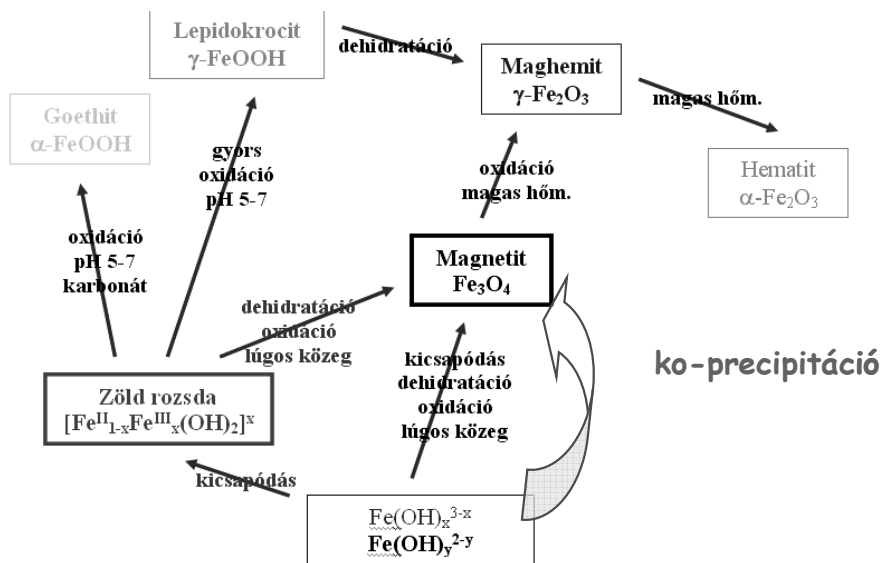
Minden anyagban külső mágneses erőtér hatására mágneses momentum indukálódik. A kölcsönhatás erőssége és iránya alapján megkülönböztetünk diamágneses, paramágneses, ferromágneses, ferrimágneses, antiferromágneses és szuperparamágneses anyagokat. Paramágnesesek azok a részecskék, amelyek alapállapotban úgynevezett permanens mágneses momentummal rendelkeznek, ezek a permanens mágneses momentumok az alkalmazott külső térrel párhuzamosan állnak be. Egy adott hőmérséklet (Curie- illetve Néel-hőmérséklet) alatt a paramágneses anyagok fázisátalakuláson mennek át, a rendeződés után háromféle mágnesezettség alakulhat ki. Ha a részecske elemi

<sup>7</sup> BIGHAM ET AL. 2002; CORNELL – SCHWERTMANN 1996.

<sup>8</sup> CORNELL – SCHWERTMANN 1996.

<sup>9</sup> CORNELL – SCHWERTMANN 1996; GUANG ET AL. 2007; DUFOUR ET AL. 1997.

cellájában lévő ionok mágnesezete azonos irányú, az anyag ferromágneses. Ha az elemi cella kétféle ionjának mágnesezete ellentétes irányú és egyenlő nagyságú, akkor ez antiferromágneses anyagot eredményez. Ferrimágneses tulajdonság pedig akkor alakul ki, ha az elemi cella kétféle ionjának mágnesezete két különböző főirányba mutat, de azok nem oltják ki egymást.<sup>10</sup>



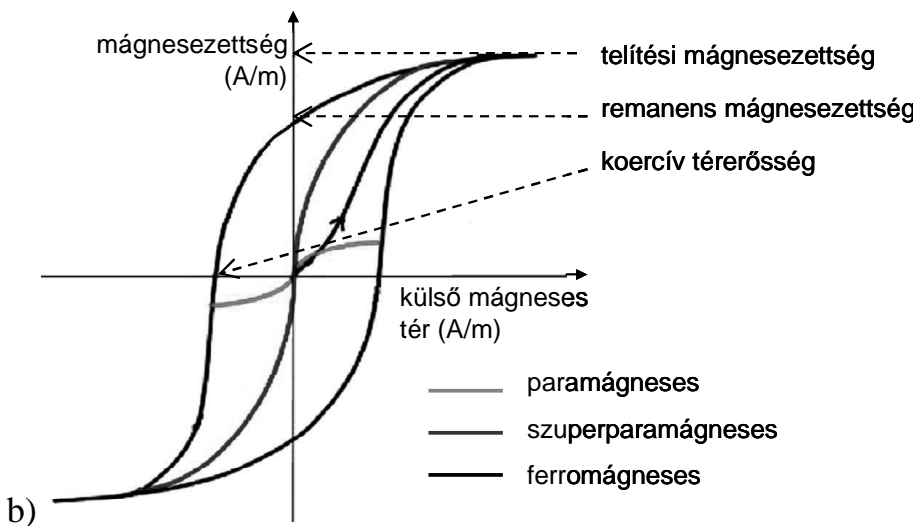
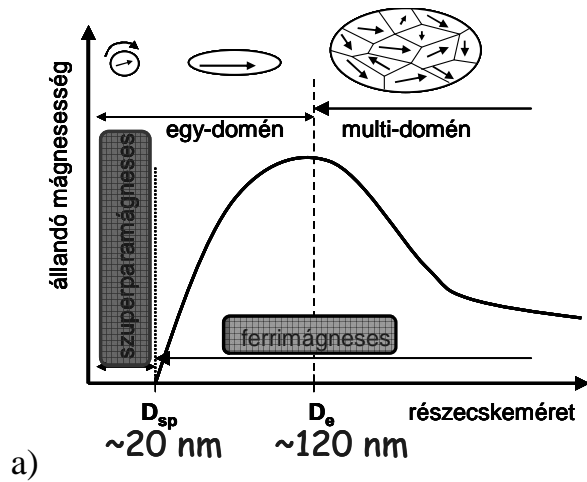
1. ábra: Vas-oxidok, vas-hidroxidok, vas-oxid-hidroxidok keletkezési sémája  $Fe^{2+}$ -ionok vizes oldatából kiindulva; a ko-precipitáció az  $Fe^{2+}$ - és  $Fe^{3+}$ - ionokból 1:2 molarány esetében játszódik le.

A ferromágneses, illetve ferrimágneses anyagok részecskéi úgynevezett doménekből (tartományokból) épülnek fel, egy-egy doménen belül a mágneses spinek azonos irányban állnak. Egy adott részecske domén-szerkezete függ annak anyagi minőségétől, alakjától és méretétől,<sup>11</sup> ez utóbbit a (2. ábrán) mutatom be. Az úgynevezett egy-domén limit ( $D_e$ ) alatti részecskeméret esetében a kristályok mágneses egy-domén állapotban vannak, azaz egyetlen mágneses domént tartalmaznak, ennek következtében általában nagy állandó mágneses momentummal rendelkeznek. Az úgynevezett szuperparamágneses limitnél ( $D_{sp} < D_e$ ) kisebb méretű részecskék mintájában a mágneses indukció iránya a hőmozgás miatt folyamatosan változik, így az anyag nem rendelkezik állandó mágneses momentummal, a részecskék szuperparamágnesesek. A  $D_e$ -nél nagyobb szemcseméret esetén a részecskékben kettő vagy több domén alakul ki (multi-domén szerkezet), melyekben a mágneses momentum iránya

<sup>10</sup> ATKINS 2002; CORNELL – SCHWERTMANN 1996.

<sup>11</sup> HARRIS 2002; BLANCO-MANTECON – O'GRADY 2006.

eltérő, így ezeknek a részecskéknek az állandó mágneses momentuma kisebb, mint az egyetlen domént tartalmazó részecskéké. A magnetit esetében a  $D_{sp}$   $\sim 20$  nm és a  $D_e$   $\sim 120$  nm.<sup>12</sup>



2. ábra: a) Domén-szerkezetek és mágneses tulajdonságok a részecskeméret függvényében ( $D_{sp}$ : szuperparamágneses limit,  $D_e$ : egy-domén limit; a megjelölt értékek a magnetitre vonatkoznak); b) A paramágneses, a szuperparamágneses, valamint a ferromágneses (és ferrimágneses) anyagok jellemző mágnessézettségi görbéi.

<sup>12</sup> DUNLOP – ÖZDEMİR 1997; BAUMGARTNER ET AL. 2013; KRISHNAN 2010.

A paramágneses, ferromágneses (és ferrimágneses), illetve szuperparamágneses anyagok külső mágneses térrel szembeni viselkedése mágnesezettségi görbékkel jellemezhető (2. ábra). A paramágneses anyagok esetében a külső mágneses tér hatására kismértékű mágnesezettség alakul ki, ami megszűnik a mágneses tér kikapcsolásával. Hasonló viselkedést mutatnak a szuperparamágneses anyagok is, azonban az ekkor kialakuló mágnesezettség nagysága összemérhető a ferromágneses anyagok esetében kapott értékekkel. A ferromágneses (és ferrimágneses) anyagok esetében a mágnesezettségi görbe hiszterézis hurkot tartalmaz és maradó mágnesezettség figyelhető meg. A mágnesezettségi görbének három karakterisztikus pontja a van: a telítési mágnesezettség ( $M_s$ ), a remanens mágnesezettség ( $M_r$ ) és a koercitív térerősség ( $H_c$ ).

Tömbfázisban a magnetit és maghemit ferrimágneses tulajdonságú, a részecskeméretet a  $D_{sp}$  alá csökkentve viszont szuperparamágneses vas-oxid nanorészecskék (superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPION) keletkeznek. A SPION részecskéket megfelelő közegben diszpergálva mágneses folyadékokat (MF) lehet előállítani, ferrimágneses vas-oxid nanorészecskék felhasználásával pedig magnetoreológiai folyadékok készíthetők.<sup>13</sup>

### *Mágneses folyadékok és orvos-biológiai felhasználhatóságuk*

A mágneses folyadékok (MF) szuperparamágneses nanorészecskék folyadék fázisú közegben történő diszpergálása során keletkeznek. A mágneses részecske általában vas-oxid (magnetit, maghemit) vagy kobalt-ferrit, az alkalmazott közeg pedig lehet szerves (kerozin, transzformátor olaj, stb.) és vizes fázisú is. A mágneses folyadékokban a mágneses részecskék térbeli



**3. ábra: Külső mágneses térrel manipulált mágneses folyadék**

eloszlása homogén a gravitációs térben és külső mágneses tér jelenlétében is, így kolloidálisan stabilak. Ha a mágneses folyadék elegendően sok részecskét tartalmaz, akkor a külsőleg alkalmazott mágneses tér a részecskékkel együtt a közeget is mozgatja, így a mágneses folyadékok külső mágneses térrel manipulálhatóak (3. ábra).<sup>14</sup>

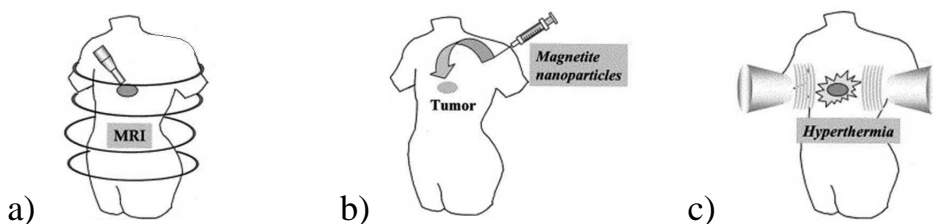
A mágneses folyadék az ember által előállított mesterséges anyag. A legkorábbi forrás szerint W. R. Grove

<sup>13</sup> ZRÍNYI 1999; JUN ET AL. 2005; VEKAS 2008.

<sup>14</sup> PANKHURST ET AL. 2003; SAHOO ET AL. 2005; SCHERER – FIGUEIREDO NETO 2005; ZRÍNYI 1999; BUTTER 2003.

1845-ben Londonban magnetit részecskéket szuszpendáltatott vizes közegben, majd vizsgálta a mágneses tér hatását a rendszer fényáteresztő képességére.<sup>15</sup> A mágneses folyadékok intenzív kutatása az 1960-as években indult meg a NASA kutatási központjában. A szerves közegű mágneses folyadékok alkalmazása manapság széles körben elterjedt mind az iparban, mind a mindennapi használati tárgyaink körében is (tengelyek tömítése például vákuumban vagy számítógépek merevlemezében, HiFi hangszórók membránjának felfüggesztése, autók lengéscsillapítója, tinta tintasugaras nyomtatókban).<sup>16</sup>

A vizes közegű mágneses folyadékok felhasználását biológiai rendszerekben tervezik.<sup>17</sup> A lehetséges orvos-biológiai alkalmazások a következők (4. ábra): MRI (magnetic resonance imaging) kontrasztanyaga, hatóanyag célzott szállítása, hipertermiás kezelés, mágneses sejt szeparáció.<sup>18</sup>



**4. ábra: A vizes közegű mágneses folyadékok lehetséges orvos-biológiai alkalmazásai**

a) MRI (magnetic resonance imaging) kontrasztanyaga, b) hatóanyag célzott szállítása, c) hipertermiás kezelés (ITO ET AL. 2005)

Az orvos-biológiai célokra történő felhasználás során a mágneses folyadéknak számos feltételt kell kielégítenie. A MF nem lehet toxikus, kémiaiilag stabilnak kell lennie, a diszpergált részecskének egységes méreteloszlással kell rendelkezniük, és jól diszpergált, kolloidálisan stabil rendszert kell alkotniuk az alkalmazás körülményei között is. Ez utóbbi azt jelenti, hogy a mágneses folyadék nem aggregálódhat a szervezetben, mindenképpen stabilnak kell lennie a fiziológiás körülmények között, például a vérben pH ~7,2 és 0,15 mol/dm<sup>3</sup> NaCl mellett, hogy ne alakulhasson ki veszélyt jelentő trombus vagy embólus. A kolloidstabilitás koagulálás kinetikai vizsgálatokkal tesztelhető. Ezeket a feltételeket a borítatlan vas-oxid nanorészecskék nem teljesítik, így az alkalmazhatóság érdekében a részecskék felületét módosítani kell.<sup>19</sup> Ennek megfelelően a magnetit nanorészecskék

<sup>15</sup> MCKEEHAN 1940.

<sup>16</sup> NASA hivatalos honlapja; ZAHN 2001; US 20120225264 A1.

<sup>17</sup> BEE ET AL. 1995; BLANCO-MANTECONA – O'GRADY 2006.

<sup>18</sup> FAUCONNIER ET AL. 1999; PANKHURST ET AL. 2003; GUPTA – GUPTA 2005; JAIN ET AL. 2008; MUNNIER ET AL. 2008.

<sup>19</sup> PANKHURST ET AL. 2003; TOMBÁ CZ ET AL. 2007; TOMBÁ CZ ET AL. 2008; HAJDÚ ET AL. 2008.

stabilizálása háromféle módon lehetséges: elektrosztatikus, sztérikus és elektrosztérikus védőréteg segítségével.<sup>20</sup>

Az elektrosztatikus stabilizálás során a magnetitre a zérus töltéspotjánál (PZC) alig alacsonyabb pH esetben jellemző kicsi pozitív töltését ( $\equiv\text{Fe}-\text{OH}_2^+$ ) nagy abszolút értékű negatív töltéssé módosítják, ehhez negatív töltést hordozó funkciós csoportokra van szükség az MNP felületén, például karboxilátcsoportra ( $-\text{COO}^-$ ). Olyan kismolekulákkal lehetséges az elektrosztatikus stabilizálás, melyeknek az MNP felületére történő adszorpciója után is van még az oldatfázis felé szabadon lévő funkciós csoportja. Az irodalomban az egyik legszélesebb körben alkalmazott ilyen molekula a citromsav.<sup>21</sup>

A sztérikus stabilizálás során a magnetit nanorészecskék felületén töltés nélküli makromolekulák találhatók, melyek a részecskéket megfelelő távolságban tartják egymástól. Az irodalomban széles körben alkalmazott ilyen felületmódosító anyag például a természetes eredetű dextrans<sup>22</sup> vagy a szintetikus poli(etilén-glikol).<sup>23</sup>

Az elektrosztérikus stabilizálás során két különböző típusú felületmódosító ágens használható. Az egyik során jellemzően karboxilátcsoportot tartalmazó amfil molekulák találhatók az MNP felszínén, úgynevezett kettős réteget kialakítva. Ebben az esetben az első réteg a felületre adszorbeálódik a karboxilátcsoporton keresztül, az apoláris láncokhoz pedig a második réteg apoláris láncai kapcsolódnak hidrofób kölcsönhatáson keresztül. Így a második réteget alkotó molekuláknak a karboxilátcsoportjai a vizes fázis felől találhatók. Az irodalomban az egyik legszélesebb körben alkalmazott ilyen molekula az olajsav.<sup>24</sup> Az elektrosztérikus stabilizálás polielektrolitokkal is lehetséges, ekkor az MNP felületén található makromolekuláknak a vizes fázis felé szabadon lévő funkciós csoportjai rendszerint negatív töltéseket alakítanak ki. Az irodalomban széles körben alkalmazott ilyen felületmódosító anyag például a szintetikus poliakrilsav.<sup>25</sup>

A mesterségesen előállított poliakrilsav (PAA) akrilsav monomeregységekből épül fel, szerkezete az (5. ábrán) látható. A molekula karboxilcsoportokat ( $-\text{COOH}$ ) tartalmaz, ami a pH emelésével deprotonálódik ( $\text{pK}_{\text{akrilsav}} \sim 4,25$ ), így a makromolekula negatív töltéseket fog hordozni

---

<sup>20</sup> LAURENT ET AL. 2008; AMSTAD ET AL. 2011; HAJDÚ ET AL. 2008.

<sup>21</sup> LAURENT ET AL. 2008; KALLAY – MATIJEVIĆ 1985; WEISSELEDER ET AL. 1989, WEISSELEDER ET AL. 1990; BEE ET AL. 1995; GOODARZI ET AL. 2004; SAHOO ET AL. 2005; RĂCUCIU ET AL. 2006; WILHELM – GAZEAU 2008; MUNNIER ET AL. 2008.

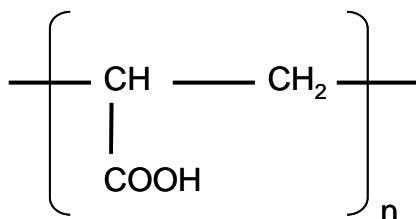
<sup>22</sup> LAURENT ET AL. 2008; BERRY ET AL. 2003; MOLDAY – MACKENZIE 1982; XU ET AL. 2005; US 4101435 A; US 5411730 A.

<sup>23</sup> LAURENT ET AL. 2008; ZHANG ET AL. 2002; BARRERA ET AL. 2009; MASOUDI ET AL. 2012; AMICI ET AL. 2011.

<sup>24</sup> VAN EWIK ET AL. 1999; AVDEEV ET AL. 2004; LÓPEZ-LÓPEZ ET AL. 2005; BICA ET AL. 2007.

<sup>25</sup> LAURENT ET AL. 2008; LIAO – CHEN 2002; SI ET AL. 2004; LIN ET AL. 2005.

( $-\text{COO}^-$ ).<sup>26</sup> A PAA egy monomer egysége egy karboxil(át)csoportot tartalmaz, így a  $-\text{COOH}/-\text{COO}^-$  csoportok összesített mennyiségére vonatkozó molekulatömege  $\sim 72$  g/mol.



5. ábra: A poliakrilsav (PAA) szerkezeti képlete

### Célkitűzés

Munkánk célja szuperparamágneses magnetit nanorészecskék (MNP) szintézise és jellemzése, valamint az előállított részecskék felületmódosítása poliakrilsavval (PAA) biokompatibilis mágneses folyadékok készítéséhez. Célunk volt a PAA magnetit részecskéken történő adszorpciójának jellemzése, a PAA-val felületmódosított magnetit nanorészecskék (PAA/MNP) felületi töltésállapotának és aggregációjának vizsgálata, valamint az előállított mágneses folyadékok tesztelése a lehetséges orvos-biológiai felhasználást szem előtt tartva.

### Kísérleti anyagok és módszerek

#### Kísérleti anyagok

A HCl-, NaOH- és NaCl-oldatokat Molar gyártmányú analitikai tisztaságú vegyszerekből készítettem. A szintézishez a következő vas-sókat használtam:  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (Molar);  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (Alfa Aesar).

A felületmódosítás során használt poliakrilsav (PAA, Sigma-Aldrich,  $\sim 1800$  Da); liofilizált por formájában állt a rendelkezésemre, a víztartalmát termogravimetriás (TG, MOM 1500D derivatográf) mérés segítségével meghatároztuk, és a további számolások során ezt mindig figyelembe vettem. A PAA koncentrációját minden esetben a karboxil- és a karboxilátcsoportok ( $-\text{COOH}/-\text{COO}^-$ ) mmol mértékegységben megadott össz mennyiségére vonatkoztatom.

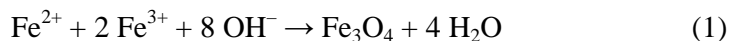
A minták elkészítéséhez ultra tiszta vizet (Millipore) használtam. A méréseket  $25 \pm 1$  °C-on végeztem, kivéve a citotoxicitás vizsgálatot, amelyet 37 °C-on termostáltunk.

<sup>26</sup> FURKA 1998; BRUCKNER 1990.



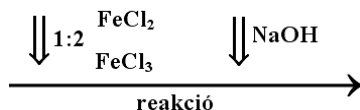
## Magnetit nanorészecskék előállítása ko-precipitációval

Ko-precipitációs szintézissel állítottam elő magnetit nanorészecskéket,  $\text{FeCl}_2$  és  $\text{FeCl}_3$  tömény oldatából NaOH-dal történő kicsapással, szobahőmérsékleten levegő jelenlétében.<sup>27</sup> A szintézis teljes leírása a disszertációmban található.<sup>28</sup> A reakció során felhasznált oldatok összetételét a (2. táblázat) tartalmazza, a lejátszódó reakciót a 1. egyenlet írja le, a szintézis sematikus vázlatát pedig a (6. ábra) mutatja be. A megtisztított mintát hűtőszekrényben tároltam.



reagens	bemért tömeg	oldáshoz ultra tiszta víz
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	135 g	100 cm <sup>3</sup>
$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	55 g	100 cm <sup>3</sup>
NaOH	82 g	100 cm <sup>3</sup>

2. táblázat: A magnetit ko-precipitációs szintézise során felhasznált oldatok



6. ábra: A magnetit ko-precipitációs szintézisének sematikus menete

## Kísérleti módszerek<sup>29</sup>

A ko-precipitációval előállított mágneses vas-oxid nanorészecskék anyagi minőségét, részecskeméretét és morfológiáját (alakját) röntgen diffrakciós analízissel (XRD, Bruker D8 Advance) és transzmissziós elektronmikroszkópiával (TEM, Philips CM-10) határoztuk meg.

A PAA magnetit részecskéken történő adszorpciójának (pH ~6,3 és 0,01 mol/dm<sup>3</sup> NaCl) mennyiségi jellemzéséhez az adszorpció izotermát mértem meg (UV spektroszkópia (USB-ISS-UV-VIS és USB4000, Ocean Optics)), a poliakrilsav és az MNP között létrejött kötések meghatározását pedig ATR-FTIR (FTS-65A/896 FTIR, Harrick's Meridian Split Pea ATR mérőfej) spektrumok elemzésével végeztem el.

A poliakrilsavval burkolt magnetit nanorészecskék (PAA/MNP) felületi töltésállapot-változásának vizsgálatát a zéta-potenciál elektroforézissel történő mérésével (Zetasizer NanoZS) végeztem el, valamint az aggregációjának nyomonkövetése dinamikus fényszórás (DLS, Zetasizer NanoZS) méréssel történt.

<sup>27</sup> BICA ET AL. 2007; VÉKÁS ET AL. 2006; ILLÉS – TOMBÁ CZ 2006.

<sup>28</sup> TÓTH 2013.

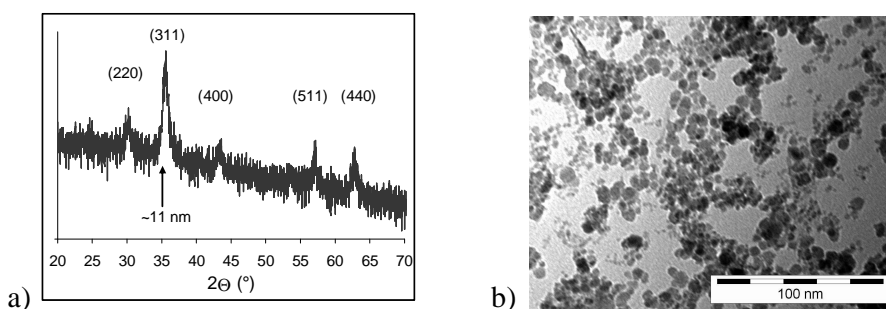
<sup>29</sup> A kísérleti módszerek részletes leírása a disszertációmban található: TÓTH 2013.

Az előállított mágneses folyadékok elő-tesztelését is elvégeztem a lehetséges orvos-biológiai felhasználást szem előtt tartva. Ennek során a sötürést jellemző kritikus koaguláltató elektrolitkoncentrációt (CCC) koagulálás kinetikai mérésekkel (DLS, pH~6,3), a toxicitást MTT-tesztel (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólium bromid) (SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet), a vérrel való kompatibilitás pedig vérsülyedés méréssel (Sedi-15, BD Inc.) (SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézet) vizsgáltuk.

## Kísérleti eredmények bemutatása és értelmezése

### *Magnetit nanorészecskék előállítása és jellemzése*

A ko-precipitációs eljárással előállított és tisztított, savas kémhatású (pH ~3,0) magnetit szuszpenzió fényes, sötét barna színű, ami a jól stabilizált magnetit nanorészecskékre jellemző. A nanorészecskék röntgen diffraktogramján (7. ábra) a magnetitre jellemző csúcsok azonosíthatóak  $30,4^\circ$ ,  $35,7^\circ$ ,  $43,2^\circ$ ,  $57,5^\circ$  és  $63,1^\circ$   $2\theta$  szögeknél.<sup>30</sup> A JCPDS kártyák alapján ezekhez a csúcsokhoz a (220), (311), (400), (511) és (440) Miller indexek tartoznak. A minta részben maghemitet is tartalmazhat, azonban ez nem befolyásolja a kísérleteinket, mivel a maghemit és a magnetit felületi és mágneses tulajdonságai nagyon hasonlóak.<sup>31</sup> A röntgen diffraktogram  $35,7^\circ$   $2\theta$  szögnél található csúcs kiszélesedéséből az úgynevezett Scherrer-egyenlet segítségével meghatározott részecskeméret ~11 nm, ami jó egyezést mutat a TEM képek (7. ábra) alapján meghatározott ~9 nm-es értékkel. A TEM képek alapján a nanorészecskék egységes méretűek, kerekded alakúak és egyedi részecskékként jelennek meg a felvételen.



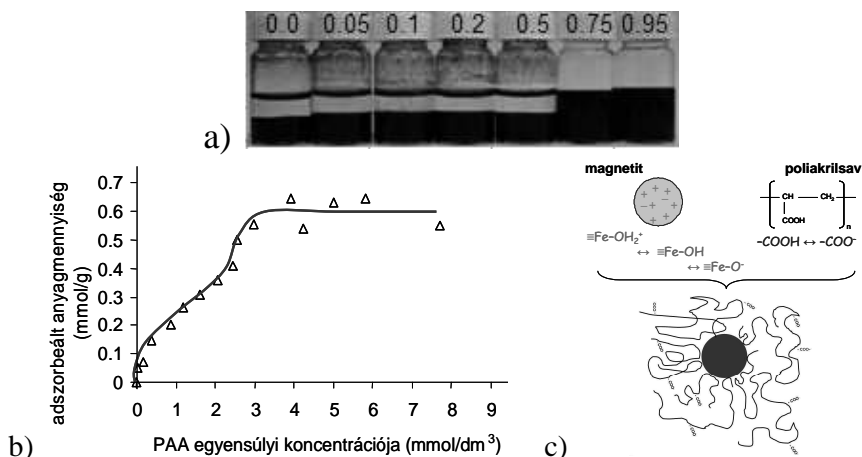
**7. ábra: Ko-precipitációval előállított magnetit nanorészecskék**  
a) röntgen diffraktogramja (az intenzitást önkényes egységben kifejezve), b) TEM-képe

<sup>30</sup> CORNELL – SCHWERTMANN 1996; TOMBÁ CZ ET AL. 2007.

<sup>31</sup> TOMBÁ CZ ET AL. 2007.

## A poliakrilsav magnetiten történő adszorpciójának jellemzése

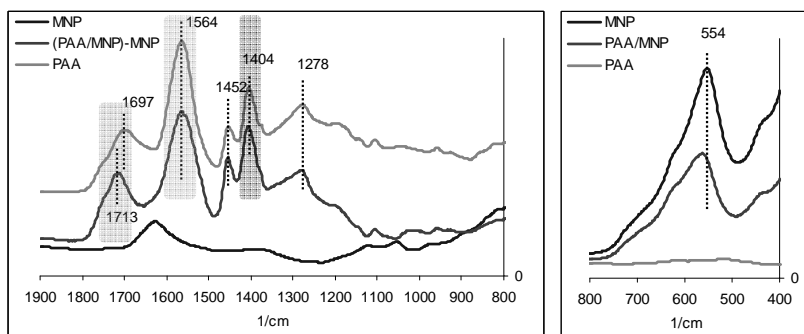
A PAA MNP-n történő adszorpciójának körülményei a következők: pH ~6,3, 0,01 mol/dm<sup>3</sup> NaCl, magnetit tartalom: 10 g/dm<sup>3</sup>, adszorpció idő: 1 nap. Az elkészített sorozat válogatott tagjai a (8. ábrán) láthatóak egy napos állás után. Szintén itt mutatom be a meghatározott adszorpciós izotermát, illetve sematikus az adszorpció és a stabilizálás feltételezett mechanizmusát.



**8. ábra:** a) A PAA/MNP rendszer adszorpciós sorozatának válogatott tagjai (pH ~6,3, 0,01 mol/dm<sup>3</sup> NaCl, MNP: 10 g/dm<sup>3</sup>, adszorpció idő: 1 nap) (a számok a hozzáadott PAA mmol/g mennyiségét jelentik) b) A PAA adszorpciós izotermája magnetit nanorészecskék felületén; c) az adszorpció és a stabilizálás feltételezett mechanizmusának sematikus bemutatása

A (8. ábrán) jól látható, hogy kis mennyiségű PAA hozzáadásakor a minták nem stabilak, a részecskék 1 napos állás alatt kiülepednek, a felülúszó tiszta. Ugyanakkor elegendően nagy mennyiségű PAA adagolásával stabil mintákat állíthatunk elő. A PAA adszorpciós izotermája ~0,6 mmol/g (mmol -COOH/-COO<sup>-</sup> össz mennyisége / g magnetit) adszorbeált mennyiségnél éri el a telítési értéket, de nem nagy affinitású. Jól látható, hogy ~0,4 mmol/g felületi borítottságnál az izotermának inflexiós pontja van.

A magnetit nanorészecskék és a PAA kölcsönhatását ATR-FTIR módszerrel vizsgáltam. A gyémántfejre pH ~6,3 és 0,01 mol/dm<sup>3</sup> NaCl tartalmú mintákat (MNP, PAA, PAA/MNP (1,2 mmol/g)) szárítottam, majd a spektrumokat 400 cm<sup>-1</sup> és 4000 cm<sup>-1</sup> között vettem fel. Az ábrázolás során a spektrumnak a 400–800 cm<sup>-1</sup> tartományát az MNP-re jellemző részként, a 800–1900 cm<sup>-1</sup>-es tartományát pedig a poliakrilsavra jellemző részeként mutatom be a (9. ábrán). A spektrumok legjellemzőbb csúcsainak helyét pedig a (3. táblázat)-ban foglalom össze.



9. ábra: A PAA, MNP és PAA/MNP (MNP: 10 g/dm<sup>3</sup>, pH ~6,3 és 0,01 mol/dm<sup>3</sup> NaCl) szuszpenziókból szárított minták ATR-FTIR spektrumai (az intenzitást önkényes egységben kifejezve). a) a PAA-ra jellemző 800 - 1900 cm<sup>-1</sup>-es tartomány, b) az MNP-re jellemző 400–800 cm<sup>-1</sup>-es tartomány

	MNP	PAA	PAA/MNP-MNP	$\Delta v = v_{\text{ads}} - v_{\text{ref}}$
$\equiv\text{Fe}-\text{OH}^*$	554		563 **	9
C-OH (-COOH)		1278	1278	0
C=O (-COOH)		1697	1713	16
C-O (szim., -COO <sup>-</sup> )		1404	1404	0
C-O (aszim., -COO <sup>-</sup> )		1564	1564	0

(\* adott protonáltsági állapotnak megfelelően); (\*\* a PAA/MNP spektrumból vett adat)

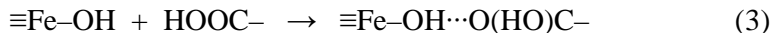
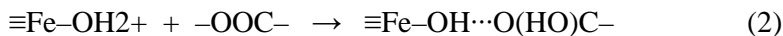
3. táblázat: MNP, PAA és PAA/MNP-MNP spektrumok jellemző elnyeléseinek helye és az adszorpció (MNP: 10 g/dm<sup>3</sup>, pH ~6,3 és 0,01 mol/dm<sup>3</sup> NaCl) során történő eltolódásuk értéke cm<sup>-1</sup>-ben kifejezve

A PAA spektrumán (9. ábra) az 1697 cm<sup>-1</sup>-es csúcs a -COOH csoport C=O részéhez tartozó nyújtó rezgés, 1278 cm<sup>-1</sup>-nél pedig a -COOH csoporthoz tartozó C-OH rezgés található. Az 1564 cm<sup>-1</sup>-es és az 1404 cm<sup>-1</sup>-es csúcsok a -COO<sup>-</sup> csoport C-O részéhez tartozó aszimmetrikus és szimmetrikus rezgések.<sup>32</sup> Ez azt mutatja, hogy a PAA funkciós csoportjai részben protonált (-COOH) és részben deprotonált (-COO<sup>-</sup>) formában vannak jelen pH ~6,3 és 0,01 mol/dm<sup>3</sup> NaCl esetében. A PAA-nak az MNP-re történő adszorpciója során a C=O csoport rezgése 1697 cm<sup>-1</sup>-ről 1713 cm<sup>-1</sup>-re tolódik el, ugyanakkor a C-O aszimmetrikus és szimmetrikus rezgéseinek helye nem változott. Ez arra utal, hogy az adszorpció mechanizmusában a protonált karboxilcsoportok vesznek részt a deprotonált karboxilátcsoportok helyett.<sup>33</sup> Valószínűleg a protonált karboxilcsoport (-COOH) H-kötéseket alakít ki közvetlenül a magnetit felületén található nem töltött  $\equiv\text{Fe}-\text{OH}$  helyekkel ( $\equiv\text{Fe}-\text{OH}\cdots\text{O}(\text{HO})\text{C}-$ ). Illetve a H-kötés kialakulhat még a pozitívan töltött felületi  $\equiv\text{Fe}-\text{OH}_2^+$  helyek és a negatívan töltött karboxilátcsoportok (-COO<sup>-</sup>) között is

<sup>32</sup> VERMÖHLEN ET AL. 2000; LIUFU ET AL. 2005; HAJDÚ ET AL. 2012.

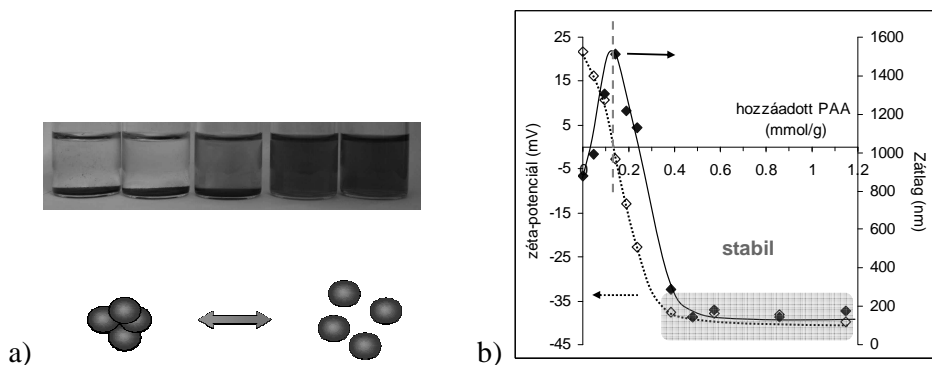
<sup>33</sup> ZHU ET AL. 2010; HAJDÚ ET AL. 2012.

protonátadás segítségével. A PAA MNP-re történő adszorpciójának feltételezett reakciói tehát a 2. és 3. egyenletekkel írhatóak le.



A PAA másik jellemző csúcsa a  $-\text{CH}_2-$  csoportok ollózó rezgése  $1452\text{ cm}^{-1}$ -nél.<sup>34</sup> A csúcs változatlanul marad az adszorpció során, ami arra utal, hogy a PAA hurkokban adszorbeálódik a magnetit felületére. A borítatlan magnetit spektrumán található  $1629\text{ cm}^{-1}$ -es és  $1058\text{ cm}^{-1}$ -es csúcs az adott protonáltsági állapotoknak megfelelő felületi  $\equiv\text{Fe}-\text{OH}$  helyekhez tartozó rezgések. A magnetitre jellemző  $\text{Fe}-\text{O}$  csúcs<sup>35</sup>  $554\text{ cm}^{-1}$ -ről  $563\text{ cm}^{-1}$ -re tolódik el az adszorpció során, ami szintén a poliakrilsav adszorpcióját igazolja.<sup>36</sup>

Az adszorpció izoterma és az ATR-FTIR mérések eredményei alapján az MNP PAA-val történő felületmódosításakor az adszorpció és a kialakult adszorpciós réteg struktúrája a következő módon jellemezhető (8. ábra). A flexibilis PAA lánc hurkokban kapcsolódik az MNP felületére és így egy vastag polielektrolit réteg alakul ki az MNP körül, így lehetővé teszi a sztérikus stabilizálást, ami fontos a mágneses térben történő alkalmazhatóság szempontjából. A hurkokon és szabad láncvégeken található  $-\text{COOH}$  csoportok pH  $\sim 6,3$  esetében részben deprotonálódva elektrosztatikus taszítást fejtenek ki az oldat fázisban lévő polielektrolit molekulákra, így gátolják azok adszorpcióját. Továbbá az ATR-FTIR eredmények azt mutatják, hogy az adszorpció során nem alakul ki belső szférás ( $\equiv\text{Fe}-\text{OOC}-\text{R}$ ) komplex, így ez a két kísérleti tény együtt már megmagyarázza, hogy a PAA adszorpciós izotermája miért nem nagy affinitású izoterma.



10. ábra: a) az aggregált magnetit nanorészecskék növekvő PAA mennyiségével történő stabilizálódása; b) A magnetit részecskék zéta-potenciáljának és részecskeméretének változása a PAA növekvő mennyiségével (pH  $\sim 6,3$ ,  $I = 0,01\text{ mol/dm}^3$ , MNP:  $0,1\text{ g/dm}^3$ )

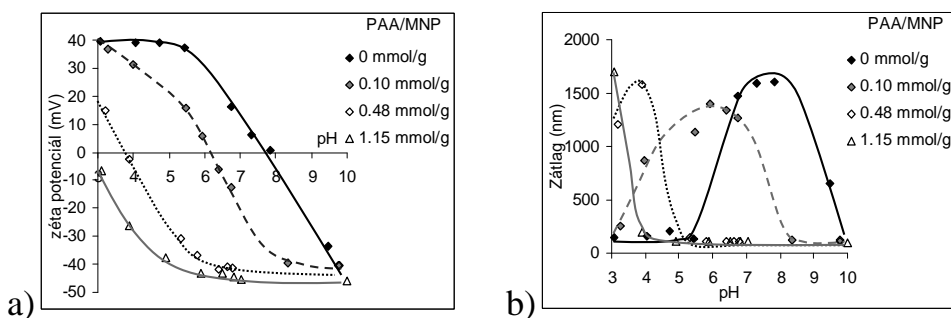
<sup>34</sup> BAIGORRI ET AL. 2007; VERMÖHLEN ET AL. 2000; LIUFU ET AL. 2005; HAJDÚ ET AL. 2012.

<sup>35</sup> CORNELL – SCHWERTMANN 1996; KRISHNAMURTI – HUANG 1991; JUBB – ALLEN 2010; MEHTA ET AL. 2006; GOTIC – MUSIC 2007.

<sup>36</sup> HAJDÚ ET AL. 2012.

## A PAA/MNP nanorészecskék pH-függő töltésállapota és aggregációja

A magnetit nanorészecskék töltésállapotát (zéta-potenciál) és aggregációját (átlagos hidrodinamikai részecskeméret,  $Z_{\text{átlag}}$ ) a poliakrilsav mennyiségének függvényében vizsgáltam pH  $\sim 6,3$  és  $0,01 \text{ mol/dm}^3$  NaCl mellett. Az összeállított sorozat válogatott tagjait és a mért eredményeket a (10. ábrán) mutatom be. Jól látható, hogy a PAA mennyiségének növelésével a részecskék zéta-potenciálja fokozatosan csökken, ugyanis a polielektrolitok mennyiségének növelésével egyre több makromolekula adszorbeálódik a felületre, így annak a felülethez nem kötött karboxilcsoportjainak disszociációjából származó negatív töltések dominánssá válnak. A PAA/MNP nanorészecskék izoelektromos pontja (IEP)  $\sim 0,13 \text{ mmol/g}$  hozzáadott poliakrilsavnál található. A PAA ezen mennyisége az adszorpció izoterma adatai alapján az MNP felületének csak részleges borítására elegendő. A részleges borítottság következményeként a felületen folt-szerűen alakulnak ki eltérő töltésállapotú területek (a PAA-val borított részek negatívak ( $-\text{COO}^-$ ), a borítatlan MNP felületek pedig pozitívak ( $\equiv\text{Fe}-\text{OH}_2^+$ )), ez pedig a részecskék erőteljes aggregációjához (heterokoaguláláshoz) vezet.<sup>37</sup> Ezt igazolja az is, hogy a részecskék átlagos hidrodinamikai átmérőinek az IEP-nél van maximuma. Az IEP eléréséhez szükséges mennyiség felett adagolva a PAA-t, az MNP felülete negatív töltésűvé válik és a PAA elegendően nagy mennyiségének hozzáadásával elérhető a magnetit nanorészecske felületének teljes áttöltése, amit a nagy negatív zéta-potenciálok ( $\sim -40 \text{ mV}$ ) jeleznek. A PAA-t  $\sim 0,4 \text{ mmol/g}$  fölötti mennyiségben adagolva a PAA/MNP rendszer már stabil lesz ( $Z_{\text{átlag}} \sim 150 \text{ nm}$ ).



11. ábra: A magnetit részecskék (a) zéta-potenciáljának és (b) átlagos hidrodinamikai részecskeméretének ( $Z_{\text{átlag}}$ ) változása a pH-függvényében a poliakrilsav különböző mennyiségeinek jelenlétében ( $I = 0,01 \text{ mol/dm}^3$ ,  $\text{MNP}: 0,1 \text{ g/dm}^3$ ).

<sup>37</sup> ILLÉS – TOMBÁ CZ 2006.

a PAA mennyisége (mmol/g)	az IEP-hez tartozó pH	az aggregációs zóna pH-tartománya
0,00	7,9	6,0 - 9,5
0,10	6,2	3,5 - 7,5
0,48	3,8	< 4,5
1,15	< 3,0	< 4,0

**4. táblázat: A poliakrilsav mennyiségének hatása a magnetit nanorészecskék IEP értékére és az aggregáció pH-tartományra (a pH ~3,0 - ~10,0 I = 0,01 mol/dm<sup>3</sup>)**

A magnetit nanorészecskék zéta-potenciálját és aggregációját vizsgáltam különböző mennyiségű PAA jelenlétében, 0,01 mol/dm<sup>3</sup> NaCl mellett a pH függvényében (~3,0 – ~10,0). A mért eredményeket a (11. ábrán) mutatom be. A PAA-t fokozatosan növekvő mennyiségben alkalmazva az IEP minden esetben a borítatlan magnetitre jellemző pH ~7,9 értékről az alacsonyabb pH értékek felé tolódik el. A pontos adatokat a (4. táblázat)-ban foglaltam össze. Az is megállapítható, hogy növekvő PAA mennyiség esetén a zéta-potenciál egyre negatívabb értéket vesz fel egy-egy állandó pH esetén, az általunk vizsgált teljes tartományban. Minimális borítottság esetén a nanorészecskék szinte a teljes vizsgált pH-tartományban aggregálódnak, a zéta-potenciál lefutása pedig nagyon hasonlít a borítatlan magnetitre jellemző görbére. A borítás mértékének növekedésével az aggregált zóna már csak az IEP körül figyelhető meg, és széles pH-tartományban stabil PAA/MNP rendszer keletkezik. Teljes borítás esetében a PAA/MNP nanorészecskék széles pH-tartományban stabilak, a DLS mérések alapján csak pH < ~3,5 esetében figyelhető meg aggregáció. Ugyanakkor a mintákat 1 napig állva hagyva a minták ülepedése már pH < ~5,5-nél megfigyelhető. A minták nagymértékű stabilizációja azzal magyarázható, hogy a magnetit nanorészecskék felületére adszorbeálódott makromolekulák szabadon maradó funkció csoportjai deprotonáltak (–COO<sup>-</sup>), és így a PAA elektrosztatikusan stabilizálja az MNP részecskéket.

#### *Biokompatibilitási vizsgálatok*

A biokompatibilitási vizsgálatok során meghatároztam a magnetit nanorészecskék sötürését koagulálás kinetikai mérésekkel a PAA különböző mennyiségének jelenlétében. A sötürését a kritikus koaguláltató elektrolit koncentrációval (CCC) (gyors és lassú koaguláció határa) jellemeztük (5. táblázat), és feltételezhető, hogy amennyiben a CCC >150 mol/dm<sup>3</sup> NaCl, akkor várhatóan a PAA/MNP részecskék stabilak lesznek a vérben is (pH ~7,2; 0,15 mol/dm<sup>3</sup> NaCl). A borítatlan MNP-re a CCC ~1 mmol/dm<sup>3</sup>, a PAA hozzáadása pedig határozottan növeli a részecskék sötürését. Az adszorpciós izoterma plató értékének megfelelő mennyiségben (0,6 mmol/g) hozzáadott PAA még nem biztosítja a fiziológiás sókoncentráció melletti stabilitást (~80

mmol/dm<sup>3</sup>), ugyanakkor nagyobb feleslegben adva a magnetit nanorészecskékhez a minta CCC értéke eléri az ~500 mmol/dm<sup>3</sup> NaCl koncentrációt. Az, hogy az adszorpciós izoterma platóját meghaladó mennyiségben hozzáadott felületmódosító ágens nagymértékben tovább növeli a sótűrést; az adszorpciós réteg növekvő sókoncentráció hatására bekövetkező átrendeződésére utal.<sup>38</sup> A fiziológiai körülmények között már stabil PAA/MNP rendszerben a PAA egyensúlyi koncentrációja elég magas. Ez kedvezőtlen lehet a jövőbeni alkalmazás szempontjából.

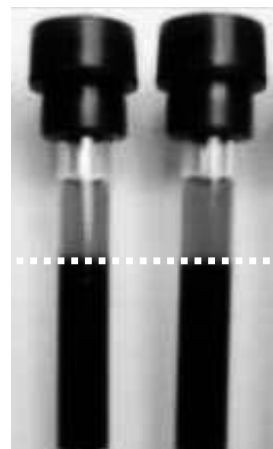
PAA hozzáadott mennyisége (mmol/g)	0,0	0,6	1,1
CCC (NaCl, mmol/dm <sup>3</sup> )	1	80	500

**5. táblázat: MNP és PAA/MNP rendszerek kritikus koagulátató elektrolitkoncentrációja (CCC) (pH ~6,3)**

MNP hozzáadott mennyisége (µg/cm <sup>3</sup> )	5	20	100
gátlás HeLA sejtvonalon (%)	4	22	14
gátlás MRC5 sejtvonalon (%)	8	24	7

**6. táblázat: A PAA/MNP rendszerek citotoxicitás tesztje különféle sejtvonalakon; a sejtosztódás gátlása százalékban kifejezve, növekvő mennyiségű PAA/MNP jelenlétében**

Az anyagok citotoxicitásának vizsgálata során azt mérik, hogy az anyagok milyen hatással vannak a sejtek életben maradására, illetve a szaporodásukra. Bár az MTT-teszt nem helyettesítheti a pre-klinikai toxicitási vizsgálatokat, mégis jól használható a minták toxicitásának előzetes jellemzésére. A PAA/MNP (1,1 mmol/g) mintát egy egészséges (MRC5 - tüdő) és egy rákos (HeLa - méhnyakrák) humán sejtvonalon teszteltük. Az eredményeket a (6. táblázat)-ban mutatom be. Megállapítható a biokompatibilitás, mivel a hozzáadott PAA/MNP hatása a sejtek osztódására minden esetben a szignifikáns toxicitási határérték (25%-os gátlás) alatt van.<sup>39</sup> Ez az eredmény összhangban van azzal, hogy az irodalomban még nem határoztak meg LD50 (Lethal Dose 50%, letális dózis félérték) értéket magnetit alapú mágneses folyadékokra.<sup>40</sup>



**12. ábra: A PAA/MNP (1,0 mmol/g) jelenlétének hatása a vérsüllyedésére (MNP: 0 és 0,24 mg/cm<sup>3</sup>)**

<sup>38</sup> HAJDÚ ET AL. 2012; TÓTH ET AL. 2012.

<sup>39</sup> GUPTA – CURTIS 2004; MOSMANN 1983; RÉTHY ET AL. 2007.

<sup>40</sup> LÜBBE ET AL. 2001; SAIYED ET AL. 2003; TOMBÁ CZ ET AL. 2006.



A vérsüllyedéses vizsgálatok során azt határozzuk meg, hogy a vörösvérsejtek egy óra alatt hány mm-t ülepednek. A (12. ábrán) is jól látható, hogy a vérsüllyedés mértéke független a hozzáadott PAA/MNP (PAA: 1,0 mmol/g, MNP: 0,24 mg/cm<sup>3</sup>) jelenlététől. Ezek az eredmények összhangban vannak azzal, hogy dextránnal fedett magnetitre sem figyeltek meg számottevő hatást azonos körülmények között.<sup>41</sup> Az elvégzett vérsüllyedéses vizsgálatok alapján megállapítható, hogy az általam előállított mágneses folyadékok nem okoznak aggregációt, így az általam kifejlesztett készítmény ígéretes közvetlen a vérben történő orvos-biológiai alkalmazásokra is.

## Összefoglalás

Sikeresen állítottunk elő olyan (polakrilsavval stabilizált, szuperparamágneses magnetit nanorészecskéket tartalmazó, fiziológiás körülmények között stabil, *in vitro* tesztekkel bizonyított biokompatibilitású) mágneses folyadékokat, melyek mind diagnosztikai, mind terápiás célra felhasználhatóak lehetnek.

Ugyanakkor fontos megemlíteni, hogy a PAA/MNP rendszerénél a stabil mágneses folyadékokban a poliakrilsav egyensúlyi koncentrációja elég nagy, ami kedvezőtlen lehet a jövőbeni orvos-biológiai alkalmazás szempontjából. A mágneses folyadék pontos jellemzésére további *in vivo* tesztet tervezünk.

Az eredményeket részletesen két angol nyelvű publikációban<sup>42</sup> és a disszertációmban mutattuk be.<sup>43</sup>

## Irodalom

AMICI ET AL. 2011 = Amici, J. – Celasco, E. – Allia, P. – Tiberto, P. – Sangermano, M.: Poly(ethylene glycol)-Coated Magnetite Nanoparticles: Preparation and Characterization. *Macromolecular Chemistry and Physics* 212 (2011) 411–416.

AMSTAD ET AL. 2011 = Amstad, E. – Textor, M. – Reimhult, E.: Stabilization and functionalization of iron oxided nanoparticles for biomedical applications. *Nanoscale* 3 (2011) 2819–2843.

ATKINS 2002 = Atkins P. W.: *Fizikai kémia II*. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest 2002.

---

<sup>41</sup> LIU ET AL. 2011.

<sup>42</sup> HAJDÚ ET AL. 2012; SZEKERES ET AL. 2013.

<sup>43</sup> TÓTH 2013.

- AVDEEV ET AL. 2004 = Avdeev, M. V. – Balasoïu, M. – Aksenov, V. L. – Garamus, V. M. – Kohlbrecher, J. – Bica, D. – Vekas, L.: On the magnetic structure of magnetite/oleic acid/benzene ferrofluids by small-angle neutron scattering. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 270 (2004) 371–379.
- BAHADUR – GIRI 2003 = Bahadur, D. – Giri, J.: Biomaterials and magnetism. *Sadhana* 28 (2003) 639–656.
- BAIGORRI ET AL. 2007 = Baigorri, R. – García-Mina, J. M. – González-Gaitano, G.: Supramolecular association induced by Fe(III) in low molecular weight sodium polyacrylate. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 292 (2007) 212–216.
- BARRERA ET AL. 2009 = Barrera, C. – Herrera, A. P. – Rinaldi, C.: Colloidal dispersions of monodisperse magnetite nanoparticles modified with poly(ethylene glycol). *Journal of Colloid and Interface Science* 329 (2007) 107–113.
- BAUMGARTNER ET AL. 2013 = Baumgartner, J. – Bertinetti, L. – Widdrat, M. – Hirt, A. M. – Faivre, D.: Formation of Magnetite Nanoparticles at Low Temperature: From Superparamagnetic to Stable Single Domain Particles. *PLoS ONE* 8 (2013) e57070.
- BEE ET AL. 1995 = Bee, A. – Massart, R. – Neveu, S.: Synthesis of very fine maghemite particles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 149 (1995) 6–9.
- BERRY ET AL. 2003 = Berry, C. C. – Wells, S. – Charles, S. – Curtis, A. S.: Dextran and albumin derivatised iron oxide nanoparticles: influence on fibroblasts in vitro. *Biomaterials* 24 (2003) 4551–4557.
- BICA ET AL. 2007 = Bica, D. – Vékás, L. – Avdeev, M. V. – Marinica, O. – Socoliuc, V. – Balasoïu, M. – Garamus, V. M.: Sterically stabilized water based magnetic fluids: Synthesis, structure and properties. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 311 (2007) 17–21.
- BIGHAM ET AL. 2002 = Bigham, J. M. – Fritzpatrick, R. W. – Schulze D. G.: Iron oxides. In: Dixon, J. B. – Schulze, D. G. (Eds.), *Soil Mineralogy with Environmental Applications*. SSSA, Madison, Wisconsin 2002, 323–366.
- BLANCO-MANTECON – O'GRADY 2006 = Blanco-Mantecon, M. – O'Grady, K.: Interaction and size effects in magnetic nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 296 (2006) 124–133.
- BRUCKNER 1990 = Bruckner Gy.: *Szerves kémia* I. Tankönyvkiadó, Budapest 1990.

- BUTTER 2003 = Butter, K.: *Iron (oxide) ferrofluids: synthesis, structure and catalysis*. (Postgradual paper) Utrecht: Utrecht University, 2003.
- CORNELL – SCHWERTMANN 1996 = Cornell, R. M. – Schwertmann, U.: *The Iron Oxides. Structure, Properties, Reactions, Occurrence and Uses*. VCH, Weinheim 1996.
- DUFOUR ET AL. 1997 = Dufour, J. – Marron, J. O. – Negro, C. – Latorre, R. – Formoso, A. – Lopez-Mateos, F.: Mechanism and kinetic control of the oxyprecipitation of sulphuric liquors from steel pickling. *Chemical Engineering Journal* 68 (1997) 173–187.
- DUNLOP – ÖZDEMİR 1997 = Dunlop, D. J. – Özdemir Ö.: *Rock Magnetism*. Cambridge University Press, Cambridge 1997.
- FAUCONNIER ET AL. 1999 = Fauconnier, N. – Bée, A. – Roger, J. – Pons, J. N.: Synthesis of aqueous magnetic liquids by surface complexation of maghemite nanoparticles. *Journal of Molecular Liquids* 83 (1999) 233–242.
- FURKA 1998 = Furka Á.: *Szerves kémia*. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest 1998.
- GOODARZI ET AL. 2004 = Goodarzi, A. – Sahoo, Y. – Swihart, M. T. – Prasad, P. N.: Aqueous Ferrofluid of Citric Acid Coated Magnetite Particles. *Materials Research Society Symposium Proceedings* 789 (2004) 6.6.1–6.6.6.
- GOTIC – MUSIC 2007 = Gotic, M. – Music, S.: Mössbauer, FT-IR and FE SEM investigation of iron oxides precipitated from FeSO<sub>4</sub>solutions. *Journal of Molecular Structure* 834–836 (2007) 445–453.
- GUANG ET AL. 2007 = Guang, Y. W. – Lai, Z. T. – Jing, Q. X. – Guo, Z. J. – Li, Y.: Effects of synthetical conditions on octahedral magnetite nanoparticles. *Materials Science and Engineering B*,136 (2007) 101–105.
- GUPTA – CURTIS 2004 = Gupta, A. K. – Curtis, A. S. G.: Lactoferrin and ceruloplasmin derivatized super-paramagnetic iron oxide nanoparticles for targeting cell surface receptors. *Biomaterials* 25 (2004) 3029–3040.
- GUPTA – GUPTA 2005 = Gupta, A. K. – Gupta, M.: Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials* 26 (2005) 3995–4021.
- HAJDÚ ET AL. 2008 = Hajdú, A. – Tombácz, E. – Illés, E. – Bica, D. – Vékás, L.: Magnetite nanoparticles stabilized under physiological conditions for biomedical application. *Progress in Colloid and Polymer Science* 135 (2008) 29–37.

- HAJDÚ ET AL. 2012 = Hajdú, A. – Szekeres, M. – Tóth, I. Y. – Bauer, R. A. – Mihály, J. – Zupkó, I. – Tombácz, E.: Enhanced stability of polyacrylate-coated magnetite nanoparticles in biorelevant media. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 94 (2012) 242–249.
- HARRIS 2002 = Harris, L. A.: *Polymer Stabilized Magnetite Nanoparticles and Poly(propylene oxide) Modified Styrene-Dimethacrylate Networks*. (PhD Dissertation). Blacksburg – Virginia: Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University, 2002.
- ILLÉS – TOMBÁ CZ 2006 = Illés, E. – Tombá cz, E.: The effect of humic acid adsorption on pH-dependent surface charging and aggregation of magnetite nanoparticles. *Journal of Colloid and Interface Science* 295 (2006) 115–123.
- ITO ET AL. 2005 = Ito, A. – Shinkai, M. – Honda, H. – Kobayashi, T.: Medical application of functionalized magnetic nanoparticles. *Journal of Bioscience and Bioengineering* 100 (2005) 1–11.
- JAIN ET AL. 2008 = Jain, T. K. – Richey, J. – Strand, M. – Leslie-Pelecky, D. L. – Flask, C. A. – Labhasetwar, V.: Magnetic nanoparticles with dual functional properties: Drug delivery and magnetic resonance imaging. *Biomaterials* 29 (2008) 4012–4021.
- JUBB – ALLEN 2010 = Jubb, A. M. – Allen, H. C.: Vibrational Spectroscopic Characterization of Hematite, Maghemite, and Magnetite Thin Films Produced by Vapor Deposition. *Applied Materials and Interfaces* 2 (2010) 2804–2812.
- JUN ET AL. 2005 = Jun, J. B. – Uhm, S. Y. – Ryu, J. H. – Suh, K. D.: Synthesis and characterization of monodisperse magnetic composite particles for magnetorheological fluid materials. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 260 (2005) 157–164.
- KALLAY - MATIJEVIĆ 1985 = Kallay, N. – Matijević, E.: Adsorption at solid/solution interfaces. 1. Interpretation of surface complexation of oxalic and citric acids with hematite. *Langmuir* 1 (1985) 195–201.
- KRISHNAMURTI – HUANG 1991 = Krishnamurti, G. S. R. – Huang, P. M.: Influence of citrate on the kinetics of Fe(II) oxidation and the formation of iron oxyhydroxides. *Clays and Clay Minerals* 39 (1991) 28–34.
- KRISHNAN 2010 = Krishnan, K. M.: Biomedical Nanomagnetism: A Spin Through Possibilities in Imaging, Diagnostics, and Therapy. *IEEE Transactions on Magnetics* 46 (2010) 2523–2558.

- LAURENT ET AL. 2008 = Laurent, S. – Forge, D. – Port, M. – Roch, A. – Robic, C. – Vander-Elst, L. – Muller, R. N.: Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications. *Chemical Reviews* 108 (2008) 2064–2110.
- LIAO – CHEN 2002 = Liao, M. H. – Chen, D. H.: Preparation and characterization of a novel magnetic nano-adsorbent. *Journal of Materials Chemistry* 12 (2002) 3654–3659.
- LIN ET AL. 2005 = Lin, C. L. – Lee, C. F. – Chiu, W. Y.: Preparation and properties of poly(acrylic acid) oligomer stabilized superparamagnetic ferrofluid. *Journal of Colloid and Interface Science* 291 (2005) 411–420.
- LIU ET AL. 2005 = Liu, G. – Hong, R. Y. – Guo, L. – Liu, G. H. – Feng, B. – Li, Y. G.: Exothermic effect of dextran-coated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic fluid and its compatibility with blood. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 380 (2005) 327–333.
- LIUFU ET AL. 2005 = Liufu, S. – Xiao, H. – Li, Y.: Adsorption of poly(acrylic acid) onto the surface of titanium dioxide and the colloidal stability of aqueous suspension. *Journal of Colloid and Interface Science* 281 (2005) 155–163.
- LÓPEZ-LÓPEZ ET AL. 2005 = López-López, M. T. – Durán, J. D. G. – Delgado, A. V. – González-Caballero, F.: Stability and magnetic characterization of oleate-covered magnetite ferrofluids in different nonpolar carriers. *Journal of Colloid and Interface Science* 291 (2005) 144–151.
- LÜBBE ET AL. 2001 = Lübbe, A. S. – Alexiou, C. – Bergemann, C. C.: Clinical Applications of Magnetic Drug Targeting. *Journal of Surgical Research* 95 (2001) 200–206.
- MASOUDI ET AL. 2012 = Masoudi, A. – Madaah Hosseini, H. R. – Shokrgozar, M. A. – Ahmadi, R. – Oghabian, M. A.: The effect of poly(ethylene glycol) coating on colloidal stability of superparamagnetic iron oxide nanoparticles as potential MRI contrast agent. *International Journal of Pharmaceutics* 433 (2012) 129–141.
- MCKEEHAN 1940 = McKeehan, L. W.: Optical and Magnetic Properties of Magnetite Suspensions, Surface Magnetization in Ferromagnetic Crystals. *Physical Review* 57 (1940) 1177–1178.
- MEHTA ET AL. 2006 = Mehta, R. V. – Desai, R. – Bhatt, P. – Upadhyay, R. V.: Synthesis and characterization of certain nanomagnetic particles coated with citrate and dextran molecules. *Indian Journal of Pure and Applied Physics* 44 (2006) 537–542.

- MOLDAY – MACKENZIE 1982 = Molday, R. S. – MacKenzie, D.: Immunospecific ferromagnetic iron-dextran reagents for the labeling and magnetic separation of cells. *Journal of Immunological Methods* 52 (1982) 353–367.
- MOSMANN 1983 = Mosmann, T.: Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods* 65 (1983) 55–63.
- MUNNIER ET AL. 2008 = Munnier, E. – Cohen-Jonathan, S. – Linassier, C. – Douziech-Eyrolles, L. – Marchais, H. – Soucé, M. – Hervé, K. – Dubois, P. – Chourpa, I.: Novel method of doxorubicin–SPION reversible association for magnetic drug targeting. *International Journal of Pharmaceutics* 363 (2008) 170–176.
- PANKHURST ET AL. 2003 = Pankhurst, Q. A. – Connolly, J. – Jones, S. K. – Dobson, J.: Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Journal of Physics D: Applied Physics* 36 (2003) R167–R181.
- PARK ET AL. 2009 = Park, J. Y. – Choi, E. S. – Baek, M. J. – Lee, G. H.: Colloidal stability of amino acid coated magnetite nanoparticles in physiological fluid. *Materials Letters* 63 (2009) 379–381.
- RĂCUCIU ET AL. 2006 = Răcuciu, M. – Creang, D. E. – Airinei, A.: Citric-acid-coated magnetite nanoparticles for biological applications. *European Physical Journal E* 21 (2006) 117–121.
- RÉTHY ET AL. 2007 = Réthy, B. – Csupor-Löffler, B. – Zupkó, I. – Hajdú, Z. – Máthé, I. – Hohmann, J. – Rédei, T. – Falkay, G.: Antiproliferative activity of Hungarian Asteraceae species against human cancer cell lines. Part I. *Phytotherapy Research* 21 (2007) 1200–1208.
- SAHOO ET AL. 2005 = Sahoo, Y. – Goodarzi, A. – Swihart, M. T. – Ohulchanskyy, T. Y. – Kaur, N. – Furlani, E. P. – Prasad, P. N.: Aqueous Ferrofluid of Magnetite Nanoparticles: Fluorescence Labeling and Magnetophoretic Control. *The Journal of Physical Chemistry B* 109 (2005) 3879–3885.
- SAIYED ET AL. 2003 = Saiyed, Z. M. – Telang, S. D. – Ramchand, C. N.: Application of magnetic techniques in the field of drug discovery and biomedicine. *BioMagnetic Research and Technology* 1 (2003) 23–33.
- SCHERER – FIGUEIREDO NETO 2005 = Scherer, C. – Figueiredo Neto, A. M.: Ferrofluids: Properties and Applications. *Brazilian Journal of Physics* 35 (2005) 718–727.

- SI ET AL. 2004 = Si, S. – Kotal, A. – Mandal, T. K. – Giri, S. – Nakamura, H. – Kohara, T.: Size-Controlled Synthesis of Magnetite Nanoparticles in the Presence of Polyelectrolytes. *Chemistry of Materials* 16 (2004) 3489–3496.
- ŞINCAI ET AL. 2002 = Şincai, M. – Deleanu, L. – Argherie, D. – Bica, D.: The effects of magnetic fluids on blood parameters in dogs. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 252 (2002) 406–408.
- SZEKERES ET AL. 2013 = Szekeres, M. – Tóth, I. Y. – Illés, E. – Hajdú, A. – Zupkó, I. – Farkas, K. – Oszlánczi, G. – Tizslavicz, L. – Tombácz, E.: Chemical and colloidal stability of carboxylated core-shell magnetite nanoparticles designed for biomedical applications. *International Journal of Molecular Sciences* 14 (2013) 14550–14574.
- TOMBÁ CZ ET AL. 2006 = Tombá cz, E. – Illés, E. – Hajdú, A.: A novel use of humic acids in preparation of water based magnetic fluid with high pH and salt tolerance, a possible biomedical application. In: Frimmel, F., Abbt-Braun, G. (Eds), *Humic Substances - Linking Structure to Functions*. Karlsruhe 2006.
- TOMBÁ CZ ET AL. 2007 = Tombá cz, E. – Illés, E. – Majzik, A. – Hajdú, A. – Rideg, N. – Szekeres, M.: Ageing in the Inorganic Nanoworld: Example of Magnetite Nanoparticles in Aqueous Medium. *Croatica Chemica Acta* 80 (2007) 503–515.
- TOMBÁ CZ ET AL. 2008 = Tombá cz, E. – Bica, D. – Hajdú, A. – Illés, E. – Majzik, A. – Vékás, L.: Surfactant double layer stabilized magnetic nanofluids for biomedical application. *Journal of Physics: Condensed Matter* 20 (2008) 204103 (6pp)
- TÓTH ET AL. 2012 = Tóth, I. Y. – Illés, E. – Bauer, R. A. – Nesztor, D. – Szekeres, M. – Zupkó, I. – Tombá cz, E.: Designed Polyelectrolyte Shell on Magnetite Nanocore for Dilution-Resistant Biocompatible Magnetic Fluids. *Langmuir* 28 (2012) 16638–16646.
- TÓTH 2013 = Tóth I.: *Méretvariált magnetit nanorészecskék előállítása és felületmódosítása polianionos védőrétegekkel*. (Ph.D. disszertáció) Szeged: Szegedi Tudományegyetem, 2013.
- VAN EWIK ET AL. 1999 = van Ewijk, G. A. – Vroege, G. J. – Philipse, A. P.: Convenient preparation methods for magnetic colloids. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 201 (1999) 31–33.
- VÉKÁS ET AL. 2006 = Vékás, L. – Bica, D. – Marinica, O.: Magnetic nanofluids stabilized with various chain length surfactants. *Romanian Reports in Physics* 58 (2006) 257–267.

- VERMÖHLEN ET AL. 2000 = Vermöhlen, K. – Lewandowski, H. – Narres, H. D. – Koglin, E.: Adsorption of polyacrylic acid on aluminium oxide: DRIFT spectroscopy and ab initio calculations. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 170 (2000) 181–189.
- WEISSLEDER 1989 = Weissleder, R. – Stark, D. D. – Engelstad, B. L. – Bacon, B. R. – Compton, C. C. – White, D. L. – Jacobs P. – Lewis J.: Superparamagnetic Iron Oxide: Pharmacokinetics and Toxicity. *American Journal of Roentgenology* 152 (1989) 167–173.
- WEISSLEDER ET AL. 1990 = Weissleder, R. – Elizondo, G. – Wittenberg, J. – Rabito, C. A. – Bengel, H. H. – Josephson, L.: Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide: Characterization of a New Class of Contrast Agents for MR Imaging. *Radiology* 175 (1990) 489–493.
- WILHELM – GAZEAU 2008 = Wilhelm, C. – Gazeau, F.: Universal cell labelling with anionic magnetic nanoparticles. *Biomaterials* 29 (2008) 3161–3174.
- XU ET AL. 2005 = Xu, X. Q. – Shen, H. – Xu, J. R. – Xu, J. – Li, X. J. – Xiong, X. M.: Core-shell structure and magnetic properties of magnetite magnetic fluids stabilized with dextran. *Applied Surface Science* 252 (2005) 494–500.
- ZAHN 2001 = Zahn, M.: Magnetic fluid and nanoparticle applications to nanotechnology. *Journal of Nanoparticle Research* 3 (2001) 73–78.
- ZHANG ET AL. 2002 = Zhang, Y. – Kohler, N. – Zhang, M.: Surface modification of superparamagnetic magnetite nanoparticles and their intracellular uptake. *Biomaterials* 23 (2002) 1553–1561.
- ZHU ET AL. 2010 = Zhu, H. – Chen, Z. – Sheng, Y. – Thi, T. T. L.: Flaky polyacrylic acid/aluminium composite particles prepared using in-situ polymerization. *Dyes and Pigments* 86 (2010) 155–160.
- ZRÍNYI 1999 = Zrínyi M.: Intelligens anyagok. *Magyar Tudomány* 6 (1999) 697–703.

### **Internetes források**

- NASA hivatalos honlapja  
[http://science.nasa.gov/headlines/y2003/02apr\\_robotblood.htm](http://science.nasa.gov/headlines/y2003/02apr_robotblood.htm)  
 (2014.01.20.)
- US 20120225264 A1  
<http://www.google.com/patents/US20120225264> (2014.01.20.)
- US 4101435 A  
<http://www.google.com/patents/US4101435> (2014.01.20.)
- US 5411730 A  
<http://www.google.com/patents/US5411730> (2014.01.20.)



## Synthesis of magnetic fluids for biomedical applications

ILDIKÓ TÓTH

The iron is a widespread element in the nature. Decrease in the particle size of the ferrimagnetic iron oxide nanoparticles (magnetite and maghemite) results superparamagnetic nanoparticles. They can be used to prepare magnetic fluids (MFs), which can be manipulated by an external magnetic field. The organic-based MFs are widely used in industrial applications (e.g. sealings). The water-based MFs are planned to be used in biomedical applications, such as contrast agent for MRI (magnetic resonance imaging), targeted drug delivery, hyperthermia, magnetic cell separation. Most of the biomedical applications require the nanoparticles in MFs to be chemically stable and to be well dispersed under physiological conditions (e.g. in blood pH ~7,2; 0,15 mM NaCl). Since the naked magnetite nanoparticles (MNPs) do not meet these criteria, their surface has to be modified to reach the necessary colloidal stability for example by the adsorption of polyelectrolytes.

The main aim of my work was to synthesize superparamagnetic magnetite nanoparticles and to prepare water-based biocompatible magnetic fluids by the surface modification of MNPs using polyacrylic acid (PAA) (HAJDÚ ET AL. 2012).

The nanoparticles prepared by co-precipitation are ~10 nm and spherical (TEM) magnetite (XRD) particles. I found that adsorption isotherm of PAA on MNPs is not of high affinity type, but it reaches a plateau value. Higher equilibrium concentrations of PAA is necessary to get stable magnetic fluid. I identified H-bonds ( $\equiv\text{Fe}-\text{OH}\cdots\text{O}(\text{HO})\text{C}-$ ) between MNP and PAA from the ATR-FTIR spectra.

The zeta potentials and the hydrodynamic diameters were determined at various amounts of added PAA. The IEPs of the MNP particles shift from pH ~8 to the lower pH values with increasing amounts of PAA. At trace amount of added PAA the particles aggregate at the whole pH-range, but the particles with totally covered surface are colloidal stable at wide pH-range.

The salt tolerance of the MNPs can be characterized by the critical coagulation concentration (ccc). The ccc of naked MNP is ~1 mM, but the ccc of totally covered PAA/MNP is ~500 mM. The biocompatibility was confirmed in biological tests (toxicity and erythrocyte sedimentation rate experiments).