

**Méretvariált magnetit nanorészecskék előállítása és
felületmódosítása polianionos védőrétegekkel**

Tóth Ildikó

Okleveles vegyész

Témavezetők:

Dr. Tombáczy Etelka

egyetemi tanár, MTA doktora

Dr. Illés Erzsébet

tudományos munkatárs

Kémia Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem

Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék

Szeged

2013

1. Bevezetés, célkitűzés

A vas széles körben elterjedt a természetben, II-es és III-as oxidációs formája 16 ismert vas-oxidot / vas-hidroxidot és vas-oxid-hidroxidot képez, például a ferrimágneses tulajdonságú magnetitet (Fe_3O_4) és maghemitet ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). A kolloid mérettartományban (1 - 1000 nm) a mágneses anyagok mágneses tulajdonságai függenek a részecskék méretétől. A tömbfázisú magnetit multi-domén szerkezetű ferrimágneses tulajdonságú anyag, melynek az egy-domén multi-domén határánál (~120 nm) a legnagyobb a maradó (remanens) mágnesezettsége. A nanorészecskék a szuperparamágneses limit (magnetit esetén ~20 nm) alatt szuperparamágneses tulajdonságot mutatnak, azaz a részecskék mágneses momentumai csak külső mágneses tér hatására rendeződnek, a remanens mágnesezettségük így nulla.

Az irodalomból számos módszer ismert a magnetit szintézisére: szol-gél eljárás, mikroemulziós eljárás, hidrotermális szintézis, magas hőmérsékletű lebontás, kicsapásos (precipitációs) szintézis. A precipitációs szintézis kedvelt, mert vizes közegben, egyszerű eszközökkel, nagyobb mennyiségű magnetitet lehet így előállítani, változatai a ko-, az oxidációs- és a redukciós-precipitációs eljárás.

A szuperparamágneses vas-oxid (magnetit, maghemit) nanorészecskék egyik alkalmazási területe a mágneses folyadékok (MF) előállítása, mely iránt egyre nagyobb az érdeklődés a napjainkban folyó kutatások számos területén. A MF-ok különleges tulajdonságai közé tartozik, hogy külső mágneses térrel mozgathatók. A szerves közegű MF-ok technikai alkalmazásokban terjedtek el (pl. tömítés, hangszóró, merevlemez). A vizes közegű MF-ok használatát pedig az orvostudományok területén tervezik: MRI (magnetic resonance imaging) kontrasztanyag, hatóanyag célzott szállítása, hipertermiás kezelés, mágneses sejt szeparáció.

A mágneses folyadékok orvos-biológiai felhasználhatóságának kritériuma, hogy a részecskék ne tapadjanak össze, ne aggregálódjanak fiziológiás körülmények között (pl. a vérben pH ~7,2 - 7,4; 0,15 mol/dm³ NaCl). A csupasz magnetit nanorészecskék nem teljesítik ezt a feltételt, így a részecskék felületét módosítani kell, hogy elérjük a MF-ok elvárt kolloidstabilitását. Az irodalomból számos lehetőség ismert a MF-ok stabilitásának megnövelésére. Az egyik az elektrosztatikus taszítóerők növelésére törekszik, például citromsavat kötnek a magnetit nanorészecskék felületére. Másik lehetőség, hogy szterikusan akadályozzák meg a részecskék összetapadását makromolekulákat (pl. dexrán) adszorbeáltatva a nanorészecskék felületére. Lehetséges a kettő hatás kombinálása is, például karboxilcsoportokat tartalmazó makromolekulákkal (pl. poliakrilsav) módosítják a magnetit

nanorészecskék felületét egy kombinált elektrosztatikus védőréteget kialakítva. A kolloidstabilitás korrekt jellemzése koagulálás kinetikai vizsgálatokkal lehetséges. A mágneses folyadékok orvos-biológiai felhasználhatóságának másik kritériuma, hogy a MF nem lehet toxikus, ennek vizsgálata például akut és krónikus toxicitási mérések elvégzésével lehetséges, például MTT-teszt alkalmazásával.

Disszertációm fő célja az volt, hogy különböző méretű mágneses vas-oxid nanorészecskéket állítsak elő, illetve a szuperparamágneses magnetit nanorészecskék (MNP) felhasználásával olyan vizes közegű mágneses folyadékokat készítsék, melyek polielektrolittal (PE) burkolt mag/héj nanorészecskéket tartalmaznak, stabilitásukat hosszú időn át megőrzik és fiziológiás körülmények mellett sem aggregálódnak. Erre a célra két, csak karboxil(át)csoportot tartalmazó szintetikus polielektrolit (poliakrilsav (PAA; $M_w \sim 1800$ Da) és poli(akrilsav-ko-maleinsav) (PAM; $M_w \sim 3000$ Da)), illetve egy természetes eredetű, a karboxil(át)csoport mellett szulfátcsoportot is tartalmazó poliszacharid (kondroitin-szulfát-A (CSA)) használatát terveztem. A munkám során az alábbi rész-célkitűzéseket fogalmaztam meg:

- méretvariált mágneses vas-oxid (magnetit, részben maghemit) nanorészecskék előállítására ko-precipitációs és oxidációs-precipitációs eljárással valamint az előállított magnetit nanorészecskék összehasonlító jellemzése;
- az oxidációs-precipitációs szintézis során a szisztematikusan változtatott paraméterek hatásának vizsgálata a keletkező vas-oxid anyagi minőségére, méretére, morfológiájára;
- a polielektrolitok pH- és ionerősségfüggő töltésállapotának jellemzése;
- a polielektrolitok magnetit részecskéken történő adszorpciójának mennyiségi jellemzése adszorpciós izotermákkal pH $\sim 6,3$ és $0,01 \text{ mol/dm}^3$ NaCl mellett, valamint a létrejött kötések azonosítása ATR-FTIR módszerrel;
- a polielektrolittal felületmódosított magnetit nanorészecskék (PE/MNP) felületi töltésállapotának és aggregációjának vizsgálata;
- az előállított mágneses folyadékok tesztelése a lehetséges orvos-biológiai felhasználást szem előtt tartva, aminek során a sötürést jellemző kritikus koaguláltató elektrolitkoncentrációt (CCC) koagulálás kinetikai mérésekkel, a készítmények oldott vastartalmát ICP atomspektroszkópia segítségével, a toxicitást MTT-teszttel, a vérrel való kompatibilitást pedig vérsüllyedés méréssel terveztem vizsgálni.

2. Kísérleti anyagok és módszerek

Mágneses vas-oxid (magnetit, részben maghemit) nanorészecskéket levegő atmoszférán állítottam elő ko-precipitációval és oxidációs-precipitációval. A ko-precipitációs szintézisnél FeCl_2 és FeCl_3 tömény oldatából NaOH-dal állítottam elő a magnetitet, a minta tisztítása után pH ~3-on ultrahangos (UH) kezeléssel hidrotermális öregítést alkalmazva. Az oxidációs-precipitációs szintézis során vizsgáltam a szisztematikusan változtatott paraméterek (oxidálószer mennyisége, hőmérséklet, alkalmazott Fe^{2+} -só minősége, reakcióidő, ultrahangos kezelés, PAA molekulatömege, mennyisége és a beadagolás helye) hatását a keletkező vas-oxid anyagi minőségére, a részecskék méretére, morfológiájára és azok összenövésére.

Röntgen diffrakciós analízissel (XRD, Bruker D8 Advance) állapítottam meg a vas-oxid részecskék anyagi minőségét, és a ko-precipitációs szintézissel előállított nanorészecskék méretét. Transzmissziós elektronmikroszkópiával (TEM, Philips CM-10) a nanorészecskék méretét és morfológiáját határoztam meg. A magnetit nanorészecskék mágneses tulajdonságát vibrációs magnetometria (VSM, VSM 880, DMS/ADE Technologia) segítségével vizsgáltam.

A magnetit nanorészecskék és a polielektrolitok pH- és ionerősségfüggő töltésállapotát potenciometriás sav-bázis titrálással (GIMET1 automata titráló berendezés) jellemeztem. A PE-ok magnetit részecskéken történő adszorpciójának mennyiségi jellemzésére UV spektroszkópia (USB-ISS-UV-VIS és USB4000, Ocean Optics) és sűrűségmérés (DMA58, Anton Paar) segítségével meghatároztam az adszorpciós izotermákat pH ~6,3 és 0,01 mol/dm³ NaCl mellett. A PE-ok anyagmennyiségét a karboxil(át)csoportok anyagmennyiségére vonatkoztatva mmol-ban adom meg. Az adszorpciókor létrejött kötéseket ATR-FTIR (FTS-65A/896 FTIR, Harrick's Meridian Split Pea ATR mérőfej) módszerrel vizsgáltam. Az MNP és a PE/MNP rendszerekben a részecskék zéta-potenciáljait elektroforézissel (Zetasizer NanoZS) határoztam meg. A részecskék aggregációját dinamikus fényszórás (DLS, Zetasizer NanoZS) méréssel követtem nyomon. A PE/MNP rendszerek kritikus koaguláltató elektrolitkoncentrációját (CCC) koagulálás kinetikai mérésekkel határoztam meg. A magnetitből a PE által kioldott vas mennyiségét ICP atomspektroszkópia (Agilent 7700x, ICP-MS spektrométer) segítségével mértük meg.

Az előállított mágneses folyadékok toxicitását MTT-tesztel (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólium bromid) vizsgáltuk, a vérrel való kompatibilitását pedig vérsüllyedés méréssel (Sedi-15, BD Inc) ellenőriztük.

3. Új tudományos eredmények összefoglalása a tézispontokban

T1. Méretvariált magnetit nanorészecskék (MNP) előállítása és jellemzése

T1.1. Méretvariált MNP előállításának optimalizálása

A ko-precipitációs módszerrel előállított magnetitet 80 °C-on ultrahang alkalmazása mellett hidrotermálisan öregítve csökkentettem a nanorészecskék polidiszperzitását, miközben a méretük átlagosan $6,7 \pm 1,7$ nm-ről $9,4 \pm 0,8$ nm-re (TEM) növekedett. Ez a méretnövekedés feltételezhetően kedvezően befolyásolja a részecskék hipertermiás hatását.

A magnetit nanorészecskék keletkezésére optimalizáltam az oxidációs-precipitációs szintézisek reakciókörülményeit az irodalomban elterjedt inert atmoszféra helyett levegőn végezve. Megállapítottam, hogy az MNP keletkezése a goethit képződésével szemben a sztöchiometriai arányban alkalmazott oxidálószer alkalmazásával, vas(II)-kloridból kiindulva, gyors reakcióban, emelt hőmérsékleten kedvezményezett.

Tapasztalataim azt mutatták, hogy a magnetit nanorészecskék szintézis során történő összenövésének megakadályozása szonokémiai módszerrel (ultrahangos kezeléssel) és poliakrilsav alkalmazásával is lehetséges. Megfigyeltem, hogy (i) rövid idejű (~2 perc) ultrahangozás hatására egyedi, oktaédes részecskék keletkeztek, méretük kicsit csökkent; (ii) nagyobb molekulatömegű, illetve nagyobb mennyiségű PAA a maghemit és a hematit képződés irányába tolja el a reakciót; (iii) a PAA beadagolási sorrendjétől függetlenül a keletkező részecskék egyediek, alakjuk kerekded és a méretük csökkent a PAA-t nem tartalmazó, azonos körülmények mellett előállított mintához viszonyítva; (iv) a PAA hidrogén-peroxidos kezeléssel eltávolítható az MNP felületéről.

T1.2. Méretvariált MNP fizikai kémiai és kolloid jellemzése

Megállapítottam, hogy ko-precipitációs szintézissel szuperparamágneses (VSM), ~10 nm-es kerekded (TEM) magnetit (XRD) nanorészecskék keletkeztek, míg PAA és UH használatával az oxidációs-precipitáció ferrimágneses (VSM) ~50 és ~60 nm-es kerekded illetve ~75 nm-es oktaédes (TEM) magnetit (XRD) nanorészecskéket eredményezett.

Megfigyeltem, hogy a ko-precipitációs (~10 nm) és oxidációs-precipitációs (~75 nm) magnetit nanorészecskék potenciometriás sav-bázis titrálásából meghatározott zéróöltés pontjai (PZC) különbözőek ($\text{pH}_{10 \text{ nm}} \sim 7,8$ és $\text{pH}_{75 \text{ nm}} \sim 6,8$) és jó egyezést mutatnak a minták elektroforézissel meghatározott izoelektromos pontjaival (IEP). Ezek alapján valószínűsítem, hogy a PZC értéke függ a szintetikus magnetit nanorészecskék méretétől.

T2. A szuperparamágneses magnetit nanorészecskék felületmódosítása biokompatibilis polielektrolitokkal

Meghatároztam a biokompatibilis polielektrolitok magnetiten történő adszorpciójaker lejátszódó reakciókat, felhasználva (i) az adszorpció izotermákat; (ii) az MNP $\equiv\text{Fe-OH}$ és a PE funkció csoportjai között kialakult, ATR-FTIR spektrumokból azonosított kötéseket; (iii) az izoelektromos pontban (IEP) adszorbeálódott PE-n lévő töltések pontos mennyiségét (elektroforézis, adszorpció izoterma, potenciometriás sav-bázis titrálás); (iv) a magnetiten lévő felületi töltés mennyiségét ($\sim 0,05$ mmol/g) pH $\sim 6,3$ és $0,01$ mol/dm³ NaCl mellett.

T2.1. MNP felületmódosítása poliakrilsavval

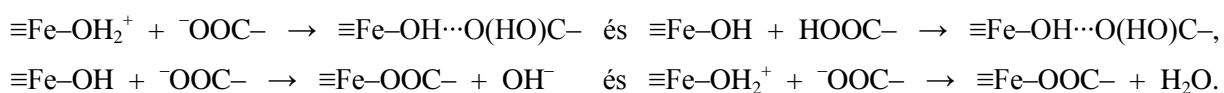
Megfigyeltem, hogy a PAA MNP-n történő adszorpciójának izotermája telítésbe hajlik, de nem nagy affinitású, a platója $\sim 0,6$ mmol/g, inflexióspontja pedig $\sim 0,4$ mmol/g adszorbeált PAA-nál található; továbbá, hogy stabil mágnesez folyadék csak nagy egyensúlyi PAA koncentráció mellett alakul ki. Az ATR-FTIR spektrumok alapján az MNP és a PAA között hidrogénkötést azonosítottam, mivel a PAA $-\text{COOH}$ csoportjára jellemző C=O csúcs 1697 cm⁻¹-ről 1713 cm⁻¹-re toldódik, ugyanakkor a $-\text{COO}^-$ csoportra jellemző szimmetrikus és aszimmetrikus C-O csúcsok 1404 cm⁻¹-nél és 1564 cm⁻¹-nél maradnak. Megállapítottam, hogy az IEP $\sim 0,13$ mmol/g hozzáadott PAA mennyiségnél található, így a PAA adott disszociációs állapotában az egységnyi tömegű MNP-re jutó negatív töltések mennyisége $\sim 0,05$ mmol/g, ami abszolút értékben megegyezik az MNP-re jellemző pozitív értékkel ($\sim 0,05$ mmol/g). Ezek alapján valószínűsítettem, hogy a PAA MNP-re történő adszorpciójaker az ellentétes töltésű spécieszek között hidrogénkötések jönnek létre, de a semleges spécieszek közötti reakció sem zárható ki:



T2.2. MNP felületmódosítása poli(akrilsav-ko-maleinsav)val

Megállapítottam, hogy a PAM MNP-n történő adszorpciójának izotermája nagy affinitású, a platója $\sim 0,9$ mmol/g adszorbeált PAM-nál található és stabil mágnesez folyadék már kicsi egyensúlyi PAM koncentráció mellett is kialakul. Az ATR-FTIR spektrumok alapján a PAM és az MNP között hidrogénkötést és belső szférás fém-karboxilát komplexet is azonosítottam, mivel a PAM $-\text{COOH}$ csoportjára jellemző C=O csúcs 1690 cm⁻¹-ről 1717 cm⁻¹-re toldódik, a $-\text{COO}^-$ csoportra jellemző szimmetrikus és aszimmetrikus C-O csúcsok pedig 1400 cm⁻¹-ről 1404 cm⁻¹-re és 1568 cm⁻¹-ről 1574 cm⁻¹-re tolódnak el. Megfigyeltem, hogy az IEP $\sim 0,17$ mmol/g hozzáadott mennyiségnél található, így a PAM adott disszociációs

állapotában az egységnyi tömegű MNP-re jutó negatív töltések mennyisége ~0,10 mmol/g, ami abszolút értékben nagyobb az MNP-re jellemző pozitív értéknél (~0,05 mmol/g). Ezek alapján valószínűsítettem, hogy a PAM MNP-re történő adszorpciójakor a PAA-hoz hasonlóan létrejött hidrogénkötések mellett belső szférás komplexek képződnek főleg a semleges felületi helyeken, de a pozitív felületi helyeken is kialakulnak:



Valószínűsítettem, hogy a magnetit felülethez a PAM nagy affinitással azért tud kötődni, mert alkalmas belső szférás fém-karboxilát kötés kialakítására, mivel a láncán az egymás melletti szénatomokon lévő $-\text{COOH}/-\text{COO}^-$ csoportok geometriája illeszkedik az MNP felületén lévő $\equiv\text{Fe}-\text{OH}$ csoportokhoz.

T2.3. MNP felületmódosítása kondroitin-szulfát-A-val

Megfigyeltem, hogy a CSA MNP-n történő adszorpciójának izotermája nagy affinitású, a platója ~0,1 mmol/g adszorbeált CSA-nál található és stabil mágneses folyadék már kicsi egyensúlyi CSA koncentráció mellett is kialakul, amennyiben az összeállításakor speciális körülményeket alkalmazunk a CSA lúg és cetil-piridínium-klorid tartalma miatt. Az ATR-FTIR spektrumok alapján a CSA és az MNP között belső szférás fém-karboxilát komplexet azonosítottam, mivel a CSA $-\text{COOH}$ csoportjára jellemző $\text{C}=\text{O}$ csúcs nem jelenik meg a spektrumokon, a $-\text{COO}^-$ csoportra jellemző szimmetrikus és aszimmetrikus $\text{C}-\text{O}$ csúcsok pedig 1375 cm^{-1} -ről 1379 cm^{-1} -re és 1612 cm^{-1} -ről 1630 cm^{-1} -re tolódnak el, valamint az $-\text{O}-\text{SO}_3^-$ csoportra jellemző $\text{C}-\text{O}-\text{S}$ és $\text{S}=\text{O}$ csúcsok 856 cm^{-1} -nél és 1260 cm^{-1} -nél maradnak. Az alkoholos csoportok valamint a piranóz gyűrű rezgéseikhez tartozó 1055 cm^{-1} -es, 1035 cm^{-1} -es és a 925 cm^{-1} -es csúcsok az adszorpció következtében nem tolódnak el, de az egymáshoz viszonyított arányuk változik. Megállapítottam, hogy az IEP ~0,035 mmol/g hozzáadott mennyiségnél található, így a CSA adott disszociációs állapotában az egységnyi tömegű MNP-re jutó negatív töltések mennyisége ~0,07 mmol/g, ami abszolút értékben nagyobb az MNP-re jellemző pozitív értéknél (~0,05 mmol/g). Ezek alapján azt valószínűsítettem, hogy a CSA MNP-re történő adszorpciójakor a belső szférás komplexek kialakulása a semleges illetve a pozitív felületi helyeken egyaránt lejátszódik:



A tapasztalataim azt mutatták, hogy a CSA nagy affinitással tud kötődni a magnetit felülethez, mert alkalmas a belső szférás fém-karboxilát kötés kialakítására, továbbá az alkoholos $-\text{OH}$ csoportjai is koordinálódhatnak az MNP felületéhez az adszorpció során.

T3. A biokompatibilis polielektrolitokkal felületmódosított magnetit nanorészecskék pH függő töltésállapota és kolloidstabilitása

Megfigyeltem, hogy a biokompatibilis polielektrolitok minőségétől függően eltérő mennyiségeinek jelenlétében a PAA/MNP, a PAM/MNP és a CSA/MNP is hasonló viselkedést mutat:

(i) a hozzáadott PE mennyiségének növelésével a PE/MNP részecskék IEP-je pH ~7,9-ről az alacsonyabb pH-értékek felé tolódik el;

(ii) minimális PE hozzáadásával (PAA és PAM: 0,1 mmol/g, CSA: 0,05 mmol/g) a zéta-potenciál pH-függő lefutása a csupasz magnetitéhez hasonló, a pH növekedésével +40 mV-ról monoton csökkenve -40 mV-ot ér el, mivel az eredetileg pozitív felületi töltésű magnetit részecskéken a negatív töltésű PE láncok foltszerűen adszorbeálódnak ellentétes töltésű foltokat kialakítva, így a részecskék a teljes vizsgált pH-tartományban aggregálódnak;

(iii) elegendően nagy mennyiségű PE hozzáadásával (PAA: 1,15 mmol/g, PAM: 1,30 mmol/g, CSA: 0,2 mmol/g) a részecskék teljes felülete borítottá válik, így a részecskék áttöltődnek, a zéta-potenciál a vizsgált pH-tartományban negatív és pH >4 esetén stabil kolloidállapotúak.

T4. A biokompatibilis polielektrolitokkal felületmódosított magnetit nanorészecskék sótűrőképessége pH~6,3-nál

A PE/MNP rendszerek sótűrésére jellemző kritikus koaguláló elektrolitkoncentráció (CCC) értékeket alapján megállapítottam, hogy:

(i) a magnetiten nagy affinitással adszorbeálódó PAM és CSA esetében már az izoterma platójához közeli mennyiségben adagolt PE (PAM 0,9, CSA 0,2 mmol/g) is elegendő ahhoz, hogy ne aggregálódjon a PE/MNP ($CCC_{\text{PAM } 0,9 \text{ mmol/g}} \sim 270 \text{ mmol/dm}^3$; $CCC_{\text{CSA } 0,2 \text{ mmol/g}} \sim 150 \text{ mmol/dm}^3$) fiziológiás körülmények ($\sim 150 \text{ mmol/dm}^3 \text{ NaCl}$) között, ugyanakkor a PAA ilyen (a platóhoz közeli 0,6 mmol/g) mennyiségben történő adagolása még nem biztosít megfelelő kolloidstabilitást ($CCC_{\text{PAA } 0,6 \text{ mmol/g}} \sim 80 \text{ mmol/dm}^3$);

(ii) az adszorpciós izoterma platóját meghaladó mennyiségben hozzáadott felületmódosító ágensek tovább növelik a sótűrést ($CCC_{\text{PAA } 1,1 \text{ mmol/g}} \sim CCC_{\text{PAM } 1,2 \text{ mmol/g}} \sim CCC_{\text{CSA } 1,0 \text{ mmol/g}} \sim 500 \text{ mmol/dm}^3$), ami az adszorpciós rétegek növekvő sókoncentráció hatására bekövetkező átrendeződésére utal.

T5. A biokompatibilis PE réteggel burkolt mag/héj nanorészecskék kémiai stabilitása

Az orvos-biológiai alkalmazás céljával előállított mágneses folyadékok kémiai stabilitásának biztosítása fontos kritérium, mivel a magnetit nanorészecskék szélsőséges pH-kon, illetve erős komplexképzők (pl. a citrát antikoaguláns) jelenlétében kerülhetnek felhasználásra, így a magnetit maghemitté történő redox átalakulása mellett a pH illetve a komplexképződés hatására fokozottá váló vas-kioldódás oxidatív stressz formájában terhelheti az élő szervezetet. A PE/MNP rendszerek kémiai stabilitása a kioldódott vas mennyiségével jellemezhető, így a mért értékek alapján bizonyítottam, hogy:

(i) mind a három PE/MNP mintában a kioldott vas mennyisége elhanyagolhatóan kicsi a széles körben elterjedt citromsavval stabilizált mágneses folyadékokhoz képest, tehát a vizsgált polielektrolitok gátolják a MNP korrózióját, védik a magnetit nanorészecskék felületét;

(ii) a PAM és a CSA esetében még nagy feleslegű PE adagolásakor sincs számottevő vas az oldatfázisban, a PAA rendszerben viszont a poliakrilsav nagy feleslege már kis mértékben növeli az oldatfázis vas-tartalmát;

(iii) a magnetit részecskék legjobb kémiai stabilitását a nagy affinitással adszorbeálódó polielektrolitokkal lehet elérni.

T6. A biokompatibilis PE réteggel burkolt mag/héj nanorészecskék *in vitro* tesztelése

A PAA/MNP, PAM/MNP és a speciálisan összeállított CSA/MNP stabil mágneses folyadékok MTT-teszttel elvégzett citotoxicitási vizsgálatai alapján megállapítottam, hogy:

(i) a mágneses folyadékok hatása a sejtek osztódására mind a három rendszernél a szignifikáns toxicitási határérték alatt van;

(ii) a sejtosztódás gátlásának PAA/MNP rendszerre meghatározott mértéke szisztematikusan magasabb a PAM/MNP és a CSA/MNP rendszerekre meghatározottaknál, aminek oka lehet az, hogy a PAA/MNP-t MRC5 egészséges tüdő sejtvonalon vizsgáltuk, ami kevésbé virulens, mint az MCF7 emlőrák sejtvonal, amit a másik két MF vizsgálatánál használtunk.

A vérsüllyedéses vizsgálatokkal bizonyítottam, a PE/MNP jelenléte nem befolyásolja a vörösvérsejtek aggregációjára jellemző értékeket, így az általam előállított mágneses folyadékoknak akár a közvetlen vérbe történő beadással járó orvos-biológiai felhasználása is lehetséges.

Gyakorlati hasznosítás lehetőségei

Az oxidációs-precipitációval előállított ferrimágneses, méretvariált (~75 nm, ~60 nm, ~50 nm) mágneses vas-oxid nanorészecskék magnetoreológiai folyadékok készítésére lehetnek alkalmasak.

Az elvégzett kísérletek alapján sikeresen állítottam elő olyan (a különböző karboxil(át)csoportokat tartalmazó biokompatibilis polielektrolitokkal stabilizált, szuperparamágneses (~10 nm-es) 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 rendszernél a stabil mágneses folyadékokban a polielektrolit egyensúlyi koncentrációja elég nagy, ami a kémiai stabilitás vizsgálata és az MTT-teszt alapján is kedvezőtlen lehet a jövőbeni orvos-biológiai alkalmazás szempontjából.

Tudományos közlemények

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

- (1) E. Tombác, E. Illés, A. Hajdú, **I.Y. Tóth**, R.A. Bauer, D. Nesztor, M. Szekeres, I. Zupkó, L. Vékás; *Colloidal stability of carboxylated iron oxide nanomagnets for biomedical use*. Periodica Polytechnica Chemical Engineering (2013)_ publikálásra elfogadva (T2.1., T2.2., T3., T4., T6.) **IF₂₀₁₂: 0.217**
- (2) E. Tombác, **I.Y. Tóth**, D. Nesztor, E. Illés, A. Hajdú, M. Szekeres, L.Vékás; *Adsorption of organic acids on magnetite nanoparticles, pH-dependent colloidal stability and salt tolerance*. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 435: pp. 91-96. (2013) (T2.1., T2.2., T3., T4., T6.) **IF₂₀₁₂: 2.108**
- (3) **I.Y. Tóth**, E. Illés, R.A. Bauer, D. Nesztor, M. Szekeres, I. Zupkó, E. Tombác; *Designed Polyelectrolyte Shell on Magnetite Nanocore for Dilution-Resistant Biocompatible Magnetic Fluids*. Langmuir 28: pp. 16638-16646. (2012) (T2.2., T3., T4., T6.) **IF₂₀₁₂: 4.187**
- (4) A. Hajdú, M. Szekeres, **I.Y. Tóth**, R.A. Bauer, J. Mihály, I. Zupkó, E. Tombác; *Enhanced stability of polyacrylate-coated magnetite nanoparticles in biorelevant media*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 94: pp. 242-249. (2012) (T2.1., T3., T4., T6.) **IF₂₀₁₂: 3.554**

Σ IF₂₀₁₂: 10.066

Az értekezés témájához részben vagy nem kapcsolódó közlemények

- (1) M. Szekeres, **I.Y. Tóth**, E. Illés, A. Hajdú, I. Zupkó, K. Farkas, G. Oszlanczi, L. Tiszlavicz, E. Tombác; *Chemical and colloidal stability of carboxylated core-shell magnetite nanoparticles designed for biomedical applications*. International Journal of Molecular Sciences 14: pp. 14550-14574. (2013) **IF₂₀₁₂: 2.464**
- (2) B. Endrődi, A. Bíró, **I.Y. Tóth**, C. Janáky, C. Visy; *Layer by Layer Growth of Electroactive Conducting Polymer/Magnetite Hybrid Assemblies*. Synthetic Metals 171: pp. 62-68. (2013) **IF₂₀₁₂: 2.109**
- (3) R.L.D Whitby, V.M. Gun'ko, A. Korobeinyk, R. Busquets, A.B. Cundy, K. László, J. Skubiszewska-Zięba, R. Leboda, E. Tombác, **I.Y. Tóth**, K. Kovács, S.V. Mikhalovsky; *Driving Forces of Conformational Changes in Single-Layer Graphene Oxide*. ACS Nano 6: pp. 3967-3973. (2012) **IF₂₀₁₂: 12.062**
- (4) R.L.D. Whitby, A. Korobeinyk, V.M. Gun'ko, K. László, J. Skubiszewska-Zięba, R. Leboda, E. Tombác, **I. Tóth**, K. Kovács, S.V. Mikhalovsky; *pH driven-physicochemical conformational changes of single-layer graphene oxide*. Chemical communications 47: pp. 9645-9647. (2011) **IF₂₀₁₁: 6.169**

Σ IF₂₀₁₂: 32.870

Az értekezés témájához kapcsolódó, idegen nyelvű szakmai konferencián tartott előadás

- (1) E. Tombácz, **I.Y. Tóth**, E. Illés, D. Nesztor, M. Szekeres; *Enhanced chemical and colloidal stability of carboxylated magnetite nanoparticles designed for biomedical use*. 27th Conference of the European Colloid and Interface Society, 2013. szeptember 1-6. Sofia, Bulgaria.
- (2) E. Tombácz, M. Szekeres, **I.Y. Tóth**, E. Illés, I. Zupkó, L. Vékás; *Chemical and colloidal stability of carboxylated nanomagnets designed for biomedical applications*. Workshop on Structural aspects of biocompatible ferroc colloids: stabilization, properties control and application, Institute of Experimental Physics Slovak Academy of Sciences, 2013. augusztus 26-28., Košice, Slovak Republic.
- (3) E. Tombácz, **I.Y. Tóth**, E. Illés, D. Nesztor, A. Hajdú, M. Szekeres, I. Zupkó, L. Vékás; *Colloidal stability of carboxylated magnetite nanoparticles for biomedical use*. Frontiers in Biomagnetic Particles III, 2013. június 2-5., Telluride, CO USA, Frontiers Schedule and Abstracts p. 12.
- (4) E. Tombácz, E. Illés, A. Hajdú, **I.Y. Tóth**, D. Nesztor, M. Szekeres; *Theranostic potential of carboxylated magnetite nanoparticles*. Workshop „Functionalized Surfaces and Nanobiocomposites”, Action CM1101, Colloidal Aspects of Nanoscience for Innovative Processes and Materials, 2013. május 26-28., Szeged, Magyarország. Abstract Book p. 32.
- (5) **I.Y. Tóth**, E. Tombácz; *Adsorption of chondroitin-sulfate-A on magnetite and its effect on colloidal stability*. 10th Conference on Colloid Chemistry, Innovative systems for sustainable development, 2012. augusztus 29-31., Budapest, Magyarország, Program & Book of Abstracts p. 51. (T.2.3., T3., T4.)
- (6) E. Tombácz, E. Illés, A. Hajdú, **I.Y. Tóth**, R.A. Bauer, D. Nesztor, M. Szekeres, L. Vékás; *Colloidal stability of carboxylated iron oxide nanomagnets for biomedical use*. 10th Conference on Colloid Chemistry, Innovative systems for sustainable development, 2012. augusztus 29-31., Budapest, Magyarország, Program & Book of Abstracts p. 42.
- (7) M. Szekeres, **I.Y. Tóth**, R.A. Bauer, E. Tombácz; *Dilution-resistant coating of magnetite nanoparticles for biomedical application*. 10th Conference on Colloid Chemistry, Innovative systems for sustainable development, 2012. augusztus 29-31., Budapest, Magyarország, Program & Book of Abstracts p. 44.
- (8) E. Tombácz, **I.Y. Tóth**, D. Nesztor, E. Illés, A. Hajdú, M. Szekeres, L. Vékás; *Adsorption of organic acids on magnetite nanoparticles, pH-dependent colloidal stability and salt tolerance*. 7th International Conference on Interfaces Against Pollution (IAP2012), session E: Nanoparticles in the environment, 2012. június 11-14., Nancy, France, Scientific Program Abstracts p. 191.

Az értekezés témájához kapcsolódó magyar nyelvű szakmai konferencián tartott előadás

- (1) **Tóth I.**, Tombácz E.; *Méretvariált mágneses vasoxid nanorészecskék előállítása*. XXXIV. Kémiai Előadói Napok, 2011. november 2-4., Szeged, Abstracts, p. 212-216. ISBN: 978 963 315 062 7 (T1.)

Az értekezés témájához részben vagy nem kapcsolódó, idegen nyelvű szakmai konferencián tartott előadás

- (1) E. Illés, E. Kupcsik, **I.Y. Tóth**, E. Tombácz; *Synthesis and characterization of pegilated magnetic fluids for biomedical application*. 10th Conference on Colloid Chemistry, Innovative systems for sustainable development, 2012. augusztus 29-31., Budapest, Magyarország, Program & Book of Abstracts p. 70.
- (2) E. Tombácz, **I.Y. Tóth**, K. Kovács, E. Illés, M. Szekeres; *Striking analogy of single layer graphene oxides with humic acids: pH-dependent charging and colloidal stability*. PRECARB-12, Surface Chemistry and Performance of Carbon Materials, 2012. június 15-16., Budapest, Hungary, Program & Book of Abstracts p. 17.
- (3) E. Tombácz, **I.Y. Tóth**, E. Illés, M. Szekeres, L. Vékás; *Stabilization of nanomagnets in aqueous medium by polyanionic surface coating: adsorption and in situ polycondensation*. International Workshop "Nanoparticles and Complex Nanostructures for Biotechnology, Biomedicine and Microfluidics", 2012. június 21-22. Romanian Academy, Timisoara, Romania
- (4) E. Tombácz, A. Hajdú, **I.Y. Tóth**, M. Szekeres, L. Vékás; *Stability of ferrocolloidal systems in biological conditions*. Workshop "Structural aspects of biocompatible ferrocolloids: stabilization, properties control and application", 2011. augusztus 19-20., Dubna, Moscow, Russia; Satellite of MISM 2011 ("Moscow International Symposium on Magnetism"), 2011. augusztus 21-25., Moscow, Russia, Book of Abstracts p. 33.
- (5) E. Tombácz, A. Hajdú, **I.Y. Tóth**, M. Szekeres, L. Vékás; *Carboxylated magnetite nanoparticles for biomedical use*. Workshop "Multifunctional nanoparticles, magnetically controllable fluids, complex flows and applications", 2011. június 2-3., Timisoara, Romania, Program and Abstracts p.2.
- (6) **Tóth I.**; *Surface charge titration of oxide and clay mineral particles* (core lecture). Advance Clay 3: Colloid properties of clays and environmental applications, Erasmus IP, Szeged, Magyarország, 2010. augusztus 28 - szeptember 7.
- (7) E. Tombácz, A. Hajdú, E. Illés, **I. Tóth**, L. Vékás; *Which size data of magnetic nanoparticles are biocompatible?* Workshop on Structural aspects of biocompatible ferrofluids: stabilization, properties control and application, 2010. január 28-29. GKSS Research Centre, Geesthacht, Germany, Abstracts, p. 28.
- (8) **Tóth I.**; *Surface charge titration of environmental relevant systems*. Workshop on clay-oxide-organic colloid, 2009. augusztus 7-8., Japán, Tsukuba
- (9) E. Tombácz, A. Hajdú, **I. Tóth**, E. Illés, L. Vékás; *Enhanced Colloidal Stability of Water Based Magnetic Fluids for Biomedical Application*. Workshop on Smart Fluids and Complex Flows, „Timisoara Academic Days”, 2009. június 5-6. Timisoara, Romania
- (10) **Tóth I.**, Sipos P., R. Buchner; *Determination of the Hydration Number of Na- and Mg-Chondroitin-6-Sulphate via Dielectric Relaxation Spectroscopy*. The 11th International Symposium for Students in Chemistry, 2006. december 11. Temesvár, Románia, Abstracts, p. 27.

Az értekezés témájához részben vagy nem kapcsolódó magyar nyelvű szakmai konferencián tartott előadás


- (1) **Tóth I.**, Kovács K., Shiraori K., Tombác E.; *Imogolit nanocsövek különleges felületi töltés heterogenitása és módosítása huminsavval*. XXXII. Kémiai Előadói Napok, 2009. október 26-28. Szeged, Abstracts, p. 139-143.; ISBN: 987 963 428 969 0
- (2) **Tóth I.**, Sipos P., R. Buchner; *Polielektrolitok vizsgálata dielektromos relaxációs spektroszkópiával*. (Nívódíjas előadás) XXXI. Kémiai Előadói Napok, 2008. október 27-29. Szeged, Abstracts, p. 30-34.
- (3) **Tóth I.**, Sipos P., R. Buchner; *Nátrium- és magnézium-kondroitin-6-szulfát hidratációs számának meghatározása dielektromos relaxációs spektroszkópiával*. Vajdasági Magyar Tudományos Diákköri Konferencia, Élettelen Természettudományok és Műszaki Tudományok Szekció, 2007. november 16-18. Újvidék, Szerbia, Abstracts, p. 63-64.
- (4) **Tóth I.**, Sipos P., R. Buchner; *Nátrium- és magnézium-kondroitin-6-szulfát hidratációs számának meghatározása dielektromos relaxációs spektroszkópiával*. XXVIII. Országos Tudományos Diákköri Konferencia, Kémiai és Vegyipari Szekció, Fizikai kémia II. tagozat, 2007. április 2-4. Szeged, Abstracts, p. 79.
- (5) **Tóth I.**, R. Buchner, Sipos P.; *Polielektrolitok hidratációjának vizsgálata dielektromos relaxációs spektroszkópiával*. XXVIII. Kémiai Előadói Napok, 2005. október 24-25. Szeged, Abstracts, p. 98


Az értekezés témájához részben vagy nem kapcsolódó poszter


- (1) **I.Y. Tóth**, E. Illés, M. Szekeres, E. Tombác; Chondroitin-sulfate-A-coated magnetite nanoparticles in biocompatible magnetic fluids. 27th Conference of the European Colloid and Interface Society, 2013. szeptember 1-6. Sofia, Bulgaria.
- (2) E. Illés, E. Kupcsik, L. Király, **I.Y. Tóth**, M. Szekeres, E. Tombác, K. Farkas; PEG/surfacted magnetite core-shell nanoparticles for biomedical application. 27th Conference of the European Colloid and Interface Society, 2013. szeptember 1-6. Sofia, Bulgaria.
- (3) E. Illés, E. Kupcsik, **I.Y. Tóth**, E. Tombác; PEG top shell on oleate coated nanomagnets for biomedical application. Workshop Functionalized Surfaces and Nanobiocomposites, Joint Meeting of WG2-WG4, COST Action CM1101, 2013. május 26-28. Szeged, Magyarország, Abstract Book p.45.
- (4) Sorkina T., Goldt A., Polyakov A., Dubov A., **Tóth I.**, Hajdú A., Goodilin E., Tombác E., Perminova I.; *Protolytic Properties of Alkoxysilylated versus Natural Humic Materials Aimed at Use as Stabilizers for Magnetic Fluids*. 15th Meeting of the International Humic Substances Society, 2010. június 27 - július 2. Tenerife, Canary Islands. Proceedings Book: Advances in natural organic matter and humic substances research, 2008-2010., Vol.3, p. 371-374.
- (5) Sipos P., **Tóth I.**, R. Buchner; *Solvent and Solute Dispersion Processes of Aqueous Solutions of the Biopolysaccharide Chondroitin-6-Sulphate via Dielectric Relaxation Spectroscopy*. 30th International Conference on Solution Chemistry, 2007. július 16-20. Perth, Australia, Abstracts, p. 101-102.

Társszerzői lemondó nyilatkozat


Alulírott nyilatkozom, hogy a jelölt téziseit ismerem, a tézisekben foglalt tudományos eredményeket fokozat megszerzéséhez nem használtam fel és azokat ilyen célból a jövőben sem fogom.


.....
Bauer Andrea Rita
(Folyóiratban: 1, 3, 4)



.....
Dr. Illés Erzsébet
(Folyóiratban: 1, 2, 3)

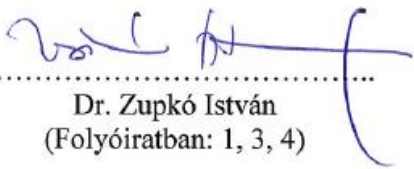

.....
Dr. Hajdú Angéla
(Folyóiratban: 1, 2, 4)


.....
Dr. Mihály Judit
(Folyóiratban: 4)


.....
Nesztor Dániel
(Folyóiratban: 1, 2, 3)


.....
Dr. Szekeres Márta
(Folyóiratban: 1, 2, 3, 4)


.....
Dr. Tombácz Etelka
(Folyóiratban: 1, 2, 3, 4)


.....
Dr. Zupkó István
(Folyóiratban: 1, 3, 4)